

胆汁淤积的治疗

华中科技大学同济医学院附属同济医院 方丹 黎培员*, 武汉 430030

关键词 胆汁淤积; 治疗; 熊去氧胆酸; 血液净化

中图分类号 R575.6+3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200106

胆汁淤积是指肝内外各种原因造成胆汁形成、分泌或排泄障碍,胆汁流减少所导致的一种临床综合征,以瘙痒、乏力、黄疸、血清碱性磷酸酶(ALP)和谷氨酰转肽酶(GGT)升高为特征。胆汁淤积可分为肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积,其中肝内胆汁淤积又可分为肝细胞性胆汁淤积、胆管性胆汁淤积及混合性胆汁淤积。其原因少部分为先天性遗传异常,如胆汁转运相关蛋白功能缺陷;大部分系后天获得性致病因素所致,如病毒、药物、酒精、细菌等。胆汁淤积需要在早期积极进行治疗干预,可以减缓甚至阻止疾病的发展,否则可以发展为肝衰竭。本文对胆汁淤积的治疗方法,以及一些新的治疗探索给予介绍。

针对胆汁淤积基础疾病的治疗

胆汁淤积往往是不同疾病的伴随症状或临床表现之一。对病因明确的胆汁淤积,如肿瘤、结石引起的梗阻,可以通过手术或内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)解除梗阻;ERCP治疗失败的患者,现可选用内镜超声引导下胆管引流术^[1];肝外胆管梗阻无法手术者,可采用经皮肝穿刺胆管引流术姑息治疗。对于难治性狭窄或完全阻塞的病例,导丝很难通过,磁压缩吻合术进行胆道再通是目前一种新的探索^[2]。

对药物性和酒精性淤胆,及时停用相关药物和戒酒。对感染、毒素引起的淤胆,加强抗感染治疗。对病毒性肝炎(乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒)所致的胆汁淤积,应在对症处理的同时,给予规范的抗病毒治疗。妊娠期肝内胆汁淤积者,除药物治疗外,妊娠晚期可提前手术终止妊娠。与自身免疫相关的胆汁淤积,可以使用皮质类固醇免疫抑制剂或针对T淋巴细胞和B淋巴细胞的靶向治疗。糖皮质激素通过阻止细胞因子的产生和粘附分子的表达而限制T淋巴细胞的活化,同时可选择性地抑制B淋巴细

胞产生抗体。硫唑嘌呤在体内分解为巯嘌呤,具有嘌呤拮抗作用,能抑制DNA合成,从而抑制淋巴细胞增殖而产生免疫抑制作用。部分急性淤胆性肝炎、药物性肝损害和肝衰竭早期患者,使用糖皮质激素有较好疗效。

针对胆汁淤积的药物治疗

熊去氧胆酸 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前治疗胆汁淤积性肝病使用最多的药物,可通过加强胆盐输出泵的表达,影响代谢酶的表达,促进内源性胆酸排泄,改变胆汁酸的组成,增加亲水性胆酸的比例,增加肾排泄,保护肝细胞和胆管细胞免受有毒性胆酸的毒害,阻止疏水性胆酸对线粒体膜的干扰,抑制肝细胞凋亡^[3]。UDCA能改善或延缓肝组织学进展,延长患者的生存时间^[4]。UDCA可用于治疗原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、妊娠肝内胆汁淤积、囊性纤维化、肝移植后淤胆、药物性胆汁淤积、进行性家族遗传性肝内胆汁淤积和Alagille综合征等^[3,5,6]。UDCA的常用剂量10~15 mg/(kg·d)^[7]。对于PBC患者,服用剂量为13-15 mg/(kg·d),分次或单次口服均可,长期口服数年,可以延迟肝移植或死亡的时间^[8]。UDCA还具有一定的免疫调节作用,自身免疫性胆汁淤积可出现MHC抗原的过度表达和免疫细胞释放过多细胞因子,UDCA可抑制这些有害的免疫反应活动^[9],其机制仍有待深入研究。

牛磺熊去氧胆酸和24-去氧胆酸 牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)和24-去氧胆酸(norUDCA)是UDCA的牛磺酸偶联型,是UDCA的生理活性形式,亲水性更好,在人胆汁中天然存在,口服后比UDCA更好富集。与UDCA相比,TUDCA与研究相关的不良事件发生率相似,而瘙痒在接受UDCA治疗的受试者中更常见^[10]。norUDCA是一种侧链缩短的UDCA,更亲水,因此对上皮细胞的毒性更小。norUDCA服用剂量为1500 mg/次,

*通信作者:黎培员, E-mail: pyli@tjh.tjmu.edu.cn

1 次/d,持续 12 周,能显著降低 PSC 患者的 ALP^[11]。

S-腺苷蛋甲硫氨酸 S-腺苷蛋甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAdMe)是一种促进胆汁分泌的药物,也是存在于人体组织的一种生理活性分子。SAdMe 在肝脏内通过转甲基作用,增加膜磷脂的生物合成和 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,加快胆酸转运;同时通过转巯基作用,增加细胞内主要解毒剂谷胱甘肽和半胱氨酸,增加肝细胞的解毒作用。其代谢生成的牛磺酸可与胆酸结合,增加其可溶性,减轻肝内胆汁淤积。初始治疗使用注射用 SAdMe,0.5~1.0 g/d,肌肉注射或静脉滴注,疗程 2 周或以上。维持治疗使用 SAdMe 片,1.0~2.0 g/d,分 2~3 次口服^[12, 13]。SAdMe 还具有情绪调节作用,可以改善部分胆汁淤积患者焦虑抑郁。

奥贝胆酸 奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)是一类核受体法尼酯受体激动剂,可以抑制胆酸合成,调节胆汁酸稳态,目前用于对 UDCA 不耐受或无反应的 PBC 患者。在对 UDCA 反应不足的 PBC 患者中加用 OCA 能提高疗效^[14]。OCA 最常见的副作用是瘙痒,且与剂量相关。最低推荐剂量为 5 mg/d,1 次/d,口服。如果患者的 ALP 和/或总胆红素下降至一定程度后不再继续下降,可增加到 10 mg,1 次/d,口服。OCA 也可引起高密度脂蛋白(HDL)下降,且与剂量有关,在治疗期间应对此进行监测^[15]。

非诺贝特 非诺贝特是一种核受体的过氧化物酶体增殖激活受体激动剂,可调节胆汁酸代谢。其可上调多药耐药蛋白 3,促进胆汁中磷脂酰胆碱的排泄,从而降低胆汁盐的细胞毒性^[16]。非诺贝特目前用于对 UDCA 单药治疗反应差的慢性胆汁淤积性肝病患者,治疗剂量为 200 mg/d,分 1~2 次口服,可根据病情长期使用^[17]。

利福平 利福平能够刺激细胞色素 P450 3A 酶活性,促进疏水性有毒的胆盐转化为亲水性无毒的胆盐,而 UDCA 不具有这一作用^[18]。还有研究显示,利福平能刺激人多药耐药相关蛋白 2 基因的转录,促进有机阴离子和胆盐非依赖性胆汁分泌^[19]。但是利福平副作用相对较大,例如肝毒性,目前主要用于改善胆汁淤积患者瘙痒症状。

胆汁淤积并发症的对症治疗

一些胆汁淤积患者皮肤瘙痒明显,可选择考来烯胺(消胆胺)和考来替泊(降胆宁),在肠内结合胆盐,降低血清胆酸;孕烷 X 受体激动剂,如利福平和圣约翰草,单用或者联用治疗可改善一些重症瘙

痒患者的症状;阿片受体拮抗剂,如纳美芬和纳曲酮,也可缓解瘙痒症状;5-羟色胺(5-HT)受体拮抗剂昂丹司琼、再摄取抑制剂舍曲林均能改善胆汁淤积性瘙痒^[20]。慢性胆汁淤积还可引起脂溶性维生素缺乏,应补充维生素 A、D、E、K。营养支持对婴儿患者至关重要,优化营养状况可以预防、改善和/或逆转胆汁淤积并发症,包括脂溶性维生素缺乏引起的疾病、凝血功能障碍继发出血和病理性骨折。疲劳症状显著患者,可以试用中枢神经兴奋药莫达非尼,但其疗效有待进一步验证。

血液净化治疗

胆汁淤积性肝病患者在不同程度上存在自身抗体及免疫复合物,与疾病的发生发展有一定的相关性。此外,胆汁淤积导致一些物质在体内蓄积,导致瘙痒等症状,甚至造成神经系统、心脏和肾脏等器官的继发性损伤。利用血液净化技术(包括血浆置换、胆红素吸附、血浆滤过透析、分子吸附再循环系统等),可清除体内有害物质,有可能改善病情或缓解症状^[20]。目前人工肝支持手段主要应用于胆汁淤积性肝病患者重度黄疸或严重瘙痒症的治疗。但需注意,目前尚没有证据表明血浆置换能改善自身免疫相关的胆汁淤积性疾病的病程和预后,仅可缓解病情进展或作为肝移植的过渡性治疗。

肝移植术

可显著改善晚期胆汁淤积性肝病患者的生存期。移植指征包括:失代偿期肝硬化患者,或并发难治性腹水^[21]和自发性细菌性腹膜炎^[22]、反复静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肝细胞癌而预期寿命短于 1 年。

中医中药

祖国医学将胆汁淤积归属于“黄疸”范畴。肝喜疏泄条达,胆宜宣泄疏通。治疗则有疏肝利胆、清利肝胆湿热等。代表方有小柴胡汤与茵陈蒿汤等。中医中药治疗胆汁淤积方面有独到的见解与方法,中药有效成分及其作用机制的探讨是今后的研究方向。

基因治疗

遗传性胆汁淤积性疾病,根据相应转运蛋白的缺乏,可进行相应转运体蛋白基因克隆、转移和表达治疗。进行性家族性肝内胆汁淤积症 3 型是一种罕见的单基因疾病,由 ABCB4 基因突变引起。已有研

究在动物实验中发现,通过腺相关病毒载体表达人 ABCB4 基因,能够明显改善小鼠模型肝脾肿大、胆汁磷脂酰胆碱比例和肝脏组织学^[23]。当然,基因治疗的临床转化仍需要相当长时间的探索。

综上所述,目前针对胆汁淤积基础疾病、胆汁代谢和排泄、胆汁淤积并发症治疗上已经有较大的发展,近年来也在不断探索一些新的药物和治疗手段,对治疗胆汁淤积药物的作用机制也更加了解。但在临床实践中,现有治疗胆汁淤积性疾病药物的临床疗效依然欠佳,不同人群药物的剂量、疗程也有待更多循证医学证据支持。临床更期待一些疗效更好的药物出现。对于胆汁淤积的并发症如瘙痒,其机制仍不十分清楚,现有药物效果有限,亟待深入研究和探索新的治疗药物。一些特殊治疗如内镜治疗、血液净化治疗、肝移植等适应证、治疗时机也需要更多的临床研究探索更合适的方案。

参考文献

- Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85 (5) : 904-914.
- Jang SI, Lee KH, Joo SM, et al. Maintenance of the fistulous tract after recanalization via magnetic compression anastomosis in completely obstructed benign biliary stricture [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53 (10-11) : 1393-1398.
- Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited [J]. *Hepatology*, 2002, 36 (3) : 525-531.
- Poupon RE, Bonnard AM, Chretien Y, et al. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group [J]. *Hepatology*, 1999, 29 (6) : 1668-1671.
- Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, 3 (6) : 318-328.
- Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, et al. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2009, 51 (2) : 237-267.
- 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会与中华医学会感染病学分会, 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识 (2015) [J]. *中华肝病杂志*, 2015, 23 (12) : 924-933.
- Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American association for the study of liver diseases practice guidelines [J]. *Hepatology*, 2000, 31 (4) : 1005-1013.
- Tanaka H, Makino Y, Miura T, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by ursodeoxycholic acid. Repression of IFN-gamma-induced MHC class II gene expression via a glucocorticoid receptor-dependent pathway [J]. *J Immunol*, 1996, 156 (4) : 1601-1608.
- Ma H, Zeng M, Han Y, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of TUDCA and UDCA in Chinese patients with primary biliary cholangitis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (47) : e5391.
- Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, et al. NorUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (3) : 549-558.
- Binder T, Salaj P, Zima T, et al. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *J Perinat Med*, 2006, 34 (5) : 383-391.
- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis [J]. *BJOG*, 2004, 111 (1) : 17-21.
- Li XY, Zhu SH, Yang F, et al. An ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of obeticholic acid in rat plasma and its application in preclinical pharmacokinetic studies [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1121 : 82-88.
- Hirschfield G M, Mason A, Luketic V, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148 (4) : 751-761.
- Goldstein J, Levy C. Novel and emerging therapies for cholestatic liver diseases [J]. *Liver Int*, 2018, 38 (9) : 1520-1535.
- Hegade VS, Khanna A, Walker LJ, et al. Long-Term fenofibrate treatment in primary biliary cholangitis improves biochemistry but not the UK-PBC risk score [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (10) : 3037-3044.
- Dilger K, Denk A, Heeg MH, et al. No relevant effect of ursodeoxycholic acid on cytochrome P450 3A metabolism in primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2005, 41 (3) : 595-602.
- Neyt S, Vliegen M, Verreut B, et al. Synthesis, in vitro and in vivo small-animal SPECT evaluation of novel technetium labeled bile acid analogues to study (altered) hepatic transporter function [J]. *Nucl Med Biol*, 2016, 43 (10) : 642-649.
- 肝内胆汁淤积症诊治专家委员会, 肝内胆汁淤积症诊治专家共识 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2015 (5) : 402-406.
- Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Refractory ascites-the contemporary view on pathogenesis and therapy [J]. *PeerJ*, 2019, 7 : e7855.
- Cheung A, Tanna S, Ison MG. Infectious complications in critically ill liver failure patients [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39 (5) : 578-587.
- Weber ND, Odriozola L, Martinez-Garcia J, et al. Gene therapy for progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 in a clinically relevant mouse model [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1) : 5694.

(2019-12-20)