

原发性胆汁性肝硬化的药物治疗*

【作者】 张福奎

首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 (北京 100050)

【摘要】 熊去氧胆酸是目前治疗原发性胆汁性肝硬化的唯一公认药物,可以改善早期患者的长期预后;对于熊去氧胆酸疗效不佳者迫切需要其他有效治疗药物治疗,但糖皮质激素、免疫抑制药或其他药物的疗效及安全性尚需更多的临床研究证实;终末期患者适合肝移植治疗。本文就原发性胆汁性肝硬化的药物治疗进展进行综述。

【关键词】 肝硬化;胆汁性;熊去氧胆酸;糖皮质激素

【中图分类号】 R575.2; P9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-01-0028-07

Progress in the pharmacological treatment of primary biliary cirrhosis

【Writers】 Zhang Fu - Kui

【Abstract】 The only established pharmacological therapy of primary biliary cirrhosis (PBC) is ursodeoxycholic acid (UDCA), which could potentially improve long-term prognosis of the patients at early stages. However, alternative therapeutic approaches are urgently needed for patients responding insufficiently to UDCA, and more clinical studies are needed to confirm the safety and efficacy of glucocorticoids, immunosuppressants and other medicines. Liver transplantation is the option for end-stage patients. This paper is to review the progress in the pharmacological treatment of PBC.

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种主要累及中年女性的慢性肝内胆汁淤积性疾病,病理表现为肝内胆管进行性破坏,伴汇管区炎症和纤维化,最终可发生肝硬化和(或)门脉高压症^[1]。治疗药物主要包括针对胆汁淤积的熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)、针对免疫异常发病机制的糖皮质激素或免疫抑制药等,终末期患者适合肝移植治疗。本文就 PBC 的药物治疗进展进行综述。

1 熊去氧胆酸

1.1 熊去氧胆酸的发现和发展

早在 2000 多年前,祖国医学就开始应用熊胆治疗肝胆疾病,而直至 1902 年,才有报道在北极熊

的胆汁中发现一种新的不明胆酸,但由于当时条件所限,未能明确这种胆酸的化学结构。1927 年,Shoda 从中国黑熊的胆汁中确定了 UDCA 的化学形式,1936 年,Iwasaki 确定了 UDCA 的化学结构,使大量合成的 UDCA 用于临床成为可能。1985 年,Leuschner 等应用 UDCA 治疗合并慢性肝炎的胆石症患者,发现患者的肝功能改善。1987 年,Poupon 等最早报道了 UDCA 可安全有效地用于 PBC 的长期治疗。自 1989 年始,已有大量对照试验研究 UDCA 治疗 PBC。

1.2 熊去氧胆酸的结构和代谢

UDCA 是一种亲水性、非细胞毒性的胆汁酸,分子量为 392.6,化学结构为 3 α ,7 β -二羟-5 β -胆烷

* 基金项目:北京市科技新星培养计划(项目编号:2006 B54)

酸,为鹅去氧胆酸(正常胆汁中的初级胆汁酸)的 7β 异构体,易溶于乙醇和冰醋酸,几乎不溶于水。UDCA 胶囊与片剂含 UDCA 的酸型晶体,于 $\text{pH} < 7$ 的条件时难于溶解,口服后在胃内酸性环境下不溶解,主要在空肠上段以非离子被动扩散方式、在回肠以主动转运方式吸收。UDCA 发生微胶粒化的临界 pH 接近 8,在空肠上段和其他胆酸的混合微粒因为增溶作用而溶出,进餐可以促进其他胆酸的分泌,因此,进餐期间服药可能会增加其吸收。而胆汁淤积的患者由于内源性胆酸分泌降低,会导致对 UDCA 的吸收减少。UDCA 的首过代谢高达 70%,由门脉血流进入肝脏,与甘氨酸、牛磺酸等结合,形成甘氨酸熊去氧胆酸和可溶性牛磺熊去氧胆酸等,分泌入胆汁。进入肠道后,在肠内去结合化,可经肠肝循环再进入肝内。口服 UDCA 的生物半衰期为 3.5 ~ 5.8d。大部分在肝脏中代谢,小部分在结肠中被肠道细菌代谢,代谢产物大部分经粪便排出,小部分从尿液中排出。

UDCA 的疗效主要取决于胆汁中的 UDCA 浓度。正常情况下,人类胆汁酸池中主要为疏水性胆酸,UDCA 只占胆汁酸池总量的不足 4%。PBC 患者按 $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 长期服用 UDCA 可使 UDCA 升至胆汁酸总量的 50% ~ 60%,成为胆汁中的优势胆汁酸,而增加剂量并不会使胆汁中的 UDCA 比例进一步增加。

1.3 熊去氧胆酸的作用机制和临床研究

UDCA 治疗 PBC 主要涉及以下几种作用机制:①拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒性,保护胆管细胞和肝细胞。②促进内源性胆汁酸的排泌并抑制其吸收,从而降低内源性胆汁酸的浓度。③抑制肝细胞和胆管细胞凋亡,抗氧化作用。④免疫调节作用,可抑制肝细胞膜和胆管上皮主要组织相容性抗原的过度表达;抑制外周血单核细胞和 B 淋巴细胞受刺激后抗体的产生;抑制 IL-2、IL-4、TNF 和 IFN 的产生,提高 IL-10、IL-1 水平;以及直接与糖皮质激素受体结合发挥免疫调节作用^[2-3]。

UDCA 是目前唯一被美国 FDA 批准用于治疗

PBC 的药物,2009 年美国肝脏病学会和欧洲肝脏病学会诊疗指南也都推荐应用 UDCA 治疗 PBC,剂量为 $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,肝、肾疾病时不需调整剂量,应长期乃至终身应用^[4-5]。

许多大型随机对照研究的结果皆表明,UDCA 可改善 PBC 患者的生化指标,有效地降低血清胆红素、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)及胆固醇等水平,还能降低抗线粒体抗体滴度及 IgM 水平。

Pares 等^[6]研究表明:PBC 患者应用 UDCA 治疗 5 年,可以减轻胆管破坏和界面性肝炎,延缓肝脏组织学的进展,减少肝硬化的发生。Corpechot 等^[7]的研究也显示 UDCA 治疗可有效地延缓 PBC 患者肝纤维化的发展。Poupon 等^[8]对 UDCA 治疗 PBC 的 4 个大型对照临床试验,包括 367 例患者的组织学资料进行了联合分析,UDCA 可有效地减轻汇管区周围的炎症坏死及胆管增生,明显延缓疾病早期(组织学 I - II 期患者)的组织学分期进展,较晚期患者应用 UDCA 也可以使炎症坏死及胆管增生改善,但未能使纤维化逆转。所以,最好在 PBC 早期即应给予 UDCA 治疗,以延缓疾病的组织学进展。

一项荟萃分析入选 7 项随机对照试验和 6 个延长随访研究,共 1 038 例患者以 $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 UDCA 治疗 PBC,可明显改善患者的肝脏生化指标,延缓早期患者的疾病进展,减少对肝移植的需要,降低死亡率^[9]。一项随访研究表明:应用 UDCA 治疗的 I - II 期患者预期寿命与年龄及性别匹配的健康对照人群相似^[10]。

UDCA 治疗 1 年时的生化应答情况可以预测 PBC 患者的长期生存率。有研究表明,UDCA 治疗 1 年时,血清 ALP 水平比治疗前水平降低 >40% 或恢复正常者,随访到 14 年时不需肝移植的生存率高达 95%,与正常人群的预测生存率相似^[11]。一项大型独立队列研究表明,UDCA 治疗 1 年时,血清胆红素 $\leq 17 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、ALP ≤ 3 倍正常值上限、

AST \leq 2 倍正常值上限者,不需肝移植的 10 年生存率高达 90%,而 1 年后未达到该生化应答标准者的 10 年生存率仅为 51%^[12]。一项长期前瞻性研究结果表明,PBC 患者应用 UDCA 治疗前后的血清胆红素和白蛋白水平在提供预后信息方面的价值优于 ALP 水平,开始治疗前胆红素和白蛋白水平都正常的早期患者应用 UDCA 治疗后的生存率与正常人群相似,应用 UDCA 治疗 1 年时,取得血清胆红素和白蛋白水平复常的生化应答者的生存率显著高于未取得生化应答者^[13]。近期一项研究纳入 165 例早期 PBC 患者,平均随访 7 年,UDCA 治疗 1 年时取得生化应答,即 ALP、AST \leq 1.5 倍正常值上限且胆红素水平正常,可以预测患者的预后良好,极少发生肝衰竭或肝硬化^[14]。

一项对 PBC 患者基因多态性的研究发现,2 个等位基因位点的变异与 UDCA 治疗后的病情进展有关^[15],溶质载体家族 4 阴离子交换蛋白 2 的外显子 6(T210T)由 A 替代 T 以及 TNF- α 的 5 侧翼区由 T 替代 C,这 2 个等位基因位点存在变异的患者应用 UDCA 的疗效较好,极少发生病情的进展,而不存在变异的患者应用 UDCA 的疗效较差,发生病情进展的风险显著增高,多变量 Cox 回归分析表明,前者为 UDCA 治疗后 PBC 患者预后的独立预测因素。

1.4 熊去氧胆酸的安全性和不良反应

UDCA 具有很好的安全性,患者耐受性良好^[16]。最常报告的不良反应为体重增加,UDCA 治疗 1~2 年,患者的平均体重增加约 2.3 kg;腹泻的发生率约为 2%,减少剂量后可缓解,其他罕见不良反应有恶心、呕吐、便秘、腹痛、过敏反应等。某些患者应用 UDCA 后,瘙痒加重,可能是由于未从小肠吸收的 UDCA 在结肠内经细菌转化为毒性疏水性胆酸如石胆酸,吸收后加重肝损害。在严重病例,该药可能使肝功能损害加剧,有报道晚期患者应用 UDCA 可能引起胆红素的突然升高,因此建议失代偿 PBC 患者应用 UDCA 时需要加强对病情的监测,可以尝试从小剂量开始。

动物实验未发现 UDCA 有致突变作用或致癌作用,但目前还缺乏妊娠前 3 个月的安全性数据,美国 FDA 对本药的妊娠安全性分级为 B 级。本药的血药浓度很低,推测乳汁中的药物浓度也很低,但哺乳妇女仍应慎用。

1.5 UDCA 与其他药物的相互作用

口服避孕药可增加胆汁的饱和度,影响 UDCA 的疗效;活性炭、蒙脱石、考来烯胺、考来替泊及氢氧化铝等含铝的抗酸药等能与胆汁酸结合,故这些药物与 UDCA 联用时,会阻碍其吸收,降低疗效,因此 UDCA 与这些药物的服药时间应间隔 $> 2h$ 。UDCA 可增加环孢素在小肠的吸收,所以服用 UDCA 的患者合用环孢素时,应监测血中环孢素的药物水平,必要时调整环孢素的剂量。个别病例服用 UDCA 会降低环丙沙星的吸收。

2 糖皮质激素

由于 PBC 的发病机制和自身免疫有关,临床医生自然想到应用糖皮质激素治疗本病。一项小样本对照试验表明,PBC 患者应用泼尼松龙治疗 1 年时,乏力、瘙痒、生化指标和肝脏组织学均有改善,继续治疗至 3 年时,发生组织学恶化、门脉高压症等相对少于安慰剂组,但肝病死亡率并无显著性差异^[17]。另一项研究表明,与单用 UDCA($10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)相比,UDCA 和泼尼松龙($10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)联合治疗 9 个月对 I-III 期 PBC 患者的肝脏组织学改善有一定疗效^[18]。但是,由于泼尼松龙使患者的骨密度显著降低,限制了其长期应用。

布地奈德(budesonide)是一种合成的皮质类固醇,与其他糖皮质激素相比,其受体活性和肝脏首过效应更强,不良反应相对少见。一项研究对 22 例 UDCA 疗效欠佳的 PBC 患者加用布地奈德($9\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)联合治疗 1 年,虽然患者的血清 ALP 轻度降低,总胆红素水平有一过性改善,但 Mayo 模型积分仍显著增加^[19]。而另一项对 PBC 患者(主要早期患者)为期 2 年的前瞻性试验结果表明,和单用 UDCA 相比,UDCA + 布地奈德($9\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)联合治疗组的生化指标、IgM、IgG 水平及肝脏组织学改

善更为显著^[20]。一项为期 3 年的多中心前瞻性研究结果也表明, UDCA + 布地奈德($6\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)联合治疗对 I - III 期 PBC 患者的血清胆红素水平、肝脏组织学改善均优于单用 UDCA 组^[21]。但由于研究时间尚短, 不能确定布地奈德治疗是否可提高患者的生存率, 并且布地奈德也可诱发或加重骨质疏松, 尤其需要注意的是, 肝硬化患者服用布地奈德后, 和早期患者相比, 血浆布地奈德浓度显著升高, 可能发生门静脉血栓等严重的不良反应^[22]。因此, 肝硬化患者不应服用布地奈德, 对于 PBC 早期患者单用 UDCA 未取得完全应答者, 可进行 UDCA + 布地奈德联合治疗的长期研究, 以进一步证实其疗效和安全性。

3 免疫抑制药

3.1 秋水仙碱

秋水仙碱(*colchicine*)具有免疫调节以及抗纤维化作用。几项较早的试验表明秋水仙碱治疗可以改善 PBC 患者的 ALP、ALT、AST 水平及肝脏组织学, 但多数研究并未证实秋水仙碱的疗效。一项荟萃分析共入选了 10 个试验, 631 例患者, 结果表明秋水仙碱对于 PBC 患者的死亡率、肝移植的需求、肝病并发症、肝脏生化指标等均无效^[23]。

3.2 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤(*methotrexate*)是一种叶酸拮抗药, 有研究表明, 加用秋水仙碱和甲氨蝶呤可改善对 UDCA 不完全应答者的生化指标及肝脏组织学^[24]。但是, 另外一些研究并未发现甲氨蝶呤的疗效。一项研究对甲氨蝶呤联合 UDCA 治疗与秋水仙碱联合 UDCA 治疗 PBC 进行比较, 患者的 10 年生存率并无差异^[25]。一项随机对照多中心试验比较了甲氨蝶呤联合 UDCA 和单用 UDCA 治疗 PBC 的疗效, UDCA 加用甲氨蝶呤中位数时间 7.6 年, 并不比单用 UDCA 更有效^[26]。一项入选 5 个试验的荟萃分析结果表明, 甲氨蝶呤对减轻 PBC 患者的瘙痒症状有一定疗效, 但对患者的死亡率或肝移植率均无显著疗效^[27]。

3.3 硫唑嘌呤

一项荟萃分析表明, 硫唑嘌呤(*azathioprine*)对 PBC 患者的死亡率或瘙痒等症状均无效, 并且有皮疹、严重腹泻、骨髓抑制等许多不良反应^[28]。

3.4 环孢素

环孢素(*cyclosporin*)一项荟萃分析纳入环孢素治疗 PBC 患者的 3 项安慰剂对照试验, 共 390 例患者, 环孢素对 ALT 和白蛋白改善有一定疗效, 但对患者的死亡率或肝移植率均无显著疗效, 并且存在肾毒性、高血压等不良反应^[29], 这限制了其临床应用。

3.5 青霉胺

青霉胺(*penicillamine*)可以减少肝脏铜贮积以及具有免疫调节作用, 曾用于治疗 PBC。一项荟萃分析共入选 7 个随机试验, 706 例患者, 和安慰剂或不予治疗比较, 青霉胺有许多不良反应, 对 PBC 患者的死亡率、肝移植、瘙痒、肝病并发症、肝脏组织学分期、肝脏生化指标(除 ALT)等改善均无效^[30]。

3.6 苯丁酸氮芥

一个小样本研究中, 13 例 PBC 患者应用苯丁酸氮芥(*chlorambucil*)($0.5 \sim 4\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 所有患者均发生了不同程度的骨髓抑制, 其中 4 例因此停药^[31]。该药毒性大, 不能用于 PBC 的治疗。

3.7 麦考酚吗乙酯

有研究 25 例对 UDCA 疗效不佳的 PBC 患者应用麦考酚吗乙酯(*mycophenolate mofetil*) $3\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 1 年, 患者的肝脏指标有所改善, 进展期患者更为显著, 但有 3 例患者因不良反应退出, 8 例因不良反应而需要减量药物^[32]。

因此, 这些免疫抑制药对 PBC 疗效甚微或无效, 长期应用有许多不良反应, 不推荐作为 PBC 的标准治疗药物^[5]。

4 其他药物

PBC 患者常见高胆固醇血症, 但心血管疾病的危险性一般并无增加, UDCA 对于降低胆固醇水平有一定的疗效, 而合并其他心血管危险因素的患者可能还需要降胆固醇药物治疗。一项研究应用辛伐他汀治疗 6 例 PBC 女性患者, 除了总胆固醇和

低密度脂蛋白胆固醇水平可以降低外,患者的生化指标也有改善^[33]。但另外的研究表明,尽管阿托伐他汀可以安全有效降低早期 PBC 患者的血清胆固醇水平,对 ALT、ALP、胆红素等生化指标却无显著改善^[34-36]。有小样本研究表明,对于 UDCA 不完全应答的 PBC 患者,加用苯扎贝特(bezafibrate)联合治疗,较单用 UDCA 可以更显著地改善患者的生化指标^[37-38]。

临床和基础研究显示水飞蓟素(silymarin)可发挥多种作用机制保护肝细胞,具有抗氧化、抗炎和抗纤维化作用。但一项研究对 27 例单用 UDCA 疗效不佳的 PBC 患者加用水飞蓟素(口服 140mg, tid)治疗 1 年,患者的生化指标或 Mayo 积分等均无显著改善^[39]。

舒林酸(sulindac)是一种非甾体消炎药,有报道舒林酸可以增加大鼠的胆汁流量。一项初步研究观察了 23 例对 UDCA 不完全应答的 PBC 患者,其中 11 例患者加用舒林酸(100 ~ 300mg · d⁻¹)治疗 12 个月,和单用 UDCA 的患者相比,加用舒林酸可使肝脏生化指标及免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 水平等显著改善,其中 5 例患者的肝脏组织学也有轻微改善^[40]。PBC 的病理特征可表现有汇管区大量嗜酸性粒细胞浸润,白三烯拮抗药普仑司特(pranlukast)可以抑制嗜酸性粒细胞浸润。一项小样本研究对 12 例 I - II 期 PBC 患者单独应用普仑司特治疗,患者对药物的耐受性良好,无明显的不良反应,6 个月后,外周血嗜酸性粒细胞计数降低,生化指标 ALP、 γ -GT 及 IgG、IgM 水平皆有显著改善。因此,普仑司特可望作为早期 PBC 的治疗药物,有待于进一步临床研究证实^[41]。

有报道,2 例 PBC 患者乳腺癌术后服用他莫昔芬(tamoxifen)治疗期间,血清 ALP 水平降低,推测其作用机制可能是通过抑制胆管细胞的雌激素受体或者是类似 UDCA,通过激活孕烷 X 受体促进对胆汁酸的排泄^[42]。

有研究报道人 β 逆转录病毒、肺炎衣原体等感染可能和 PBC 的发病机制有关。一项小样本的对

照研究结果表明,拉米夫定(lamivudine)和齐多夫定(zidovudine)联合治疗 6 个月,可以显著改善对 UDCA 不完全应答 PBC 患者的 ALP、ALT、AST 等生化指标以及乏力、瘙痒等临床症状^[43]。有研究对 15 例 PBC 患者应用四环素(tetracycline)500mg, 每日 4 次,治疗 3 周,肝脏生化指标并无变化,但疗效的缺乏也可能是药物的选择、剂量和疗程等不足所致^[44]。

慢性肝病的许多实验模型研究表明,阻断血管紧张素 II 的合成可以减轻肝纤维化。一项研究中,20 例对 UDCA 应答不佳的 PBC 患者加用血管紧张素转换酶抑制药莫西普利(15mg · d⁻¹)治疗,仅有 14 例患者完成了 1 年的疗程,患者的 ALP、AST、胆红素水平及 Mayo 积分均无显著变化,不良反应包括干渴、头晕等,表明对 UDCA 应答欠佳的 PBC 患者应用莫西普利亦无显著疗效^[45]。

总之,熊去氧胆酸为目前治疗 PBC 的唯一公认药物,早期应用可望改善患者的远期预后;对于熊去氧胆酸疗效不佳者迫切需要其他有效药物治疗,但糖皮质激素、免疫抑制药或其他药物的疗效及安全性尚需进一步的临床研究证实。

【参考文献】

- [1] Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Primary biliary cirrhosis [J]. Lancet, 2011, 377: 1600-1609.
- [2] Lindor K. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis [J]. N Engl J Med, 2007, 357: 1524-1529.
- [3] Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: mechanism of action and novel clinical applications [J]. Hepatol Res, 2008, 38: 123-131.
- [4] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. AASLD practice guidelines: primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2009, 50: 291-308.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases [J]. J Hepatol, 2009, 51: 237-267.
- [6] Pares A, Caballeria L, Rodes J, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial [J]. J Hepatol, 2000, 32: 561-566.
- [7] Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, et al. The effect of ursodeoxy-

- cholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*,2000,32: 1196- 1199.
- [8]Poupon RE, Lindor KD, Pares A, et al. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2003,39: 12- 16.
- [9]Shi J, Wu C, Lin Y, et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Gastroenterol*,2006,101: 1529- 1538.
- [10]Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis[J]. *Gastroenterology*,2005,128: 297- 303.
- [11]Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid[J]. *Gastroenterology*,2006,130: 715- 720.
- [12]Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*,2008,48: 871- 877.
- [13]Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid[J]. *Gastroenterology*,2009,136: 1281- 1287.
- [14]Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome[J]. *J Hepatol*,2011,55: 1361- 1367.
- [15]Poupon R, Ping C, Chrétien Y, et al. Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2008, 49: 1038 – 1045.
- [16]Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2003,18: 963- 972.
- [17]Mithison HC, Palmer JM, Bassendine MF, et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results[J]. *J Hepatol*,1992,15: 336- 344.
- [18]Leuschner M, Guldutuna S, You T, et al. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 1996,25: 49- 57.
- [19]Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, et al. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid[J]. *Hepatology*,2000,31: 318- 323.
- [20]Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial[J]. *Gastroenterology*,1999,117: 918- 925.
- [21]Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial[J]. *Hepatology*,2005,41: 747- 752.
- [22]Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*,2003,38: 196- 202.
- [23]Gong Y, Glud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis: A Cochrane hepato-biliary group systematic review of randomized clinical trials[J]. *Am J Gastroenterol*,2005,100: 1876- 1885.
- [24]Kaplan MM, Bonder A, Ruthazer R, et al. Methotrexate in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to treatment with ursodeoxycholic acid[J]. *Dig Dis Sci*,2010,55: 3207- 3217.
- [25]Kaplan MM, Cheng S, Price LL, et al. A randomized controlled trial of colchicine plus ursodiol versus methotrexate plus ursodiol in primary biliary cirrhosis: ten-year results[J]. *Hepatology*,2004,39: 915- 923.
- [26]Combes B, Emerson SS, Flye NL, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*,2005,42: 1184- 1193.
- [27]Giljaca V, Poropat G, Stimac D, et al. Methotrexate for primary biliary cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2010,5: CD004385.
- [28]Gong Y, Christensen E, Glud C. Azathioprine for primary biliary cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2007,3: CD006000.
- [29]Gong Y, Christensen E, Glud C. Cyclosporin A for primary biliary cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2007,3: CD005526.
- [30]Gong Y, Klingenberg SL, Glud C. Systematic review and meta-analysis: D-penicillamine vs. placebo/no intervention in patients with primary biliary cirrhosis - Cochrane Hepato-Biliary Group[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2006,24: 1535- 1544.
- [31]Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 1986,91: 1327- 1334.
- [32]Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005,39: 168- 171.
- [33]Ritzel U, Urs Leonhardt U, Näther M, et al. Simvastatin in primary biliary cirrhosis: effects on serum lipids and distinct disease markers [J]. *J Hepatol*,2002,36: 454-458.
- [34]Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid[J]. *Hepatology*,2007,46: 776- 784.
- [35]Stanca CM, Bach N, Allina J, et al. Atorvastatin does not improve liver biochemistries or Mayo risk score in primary biliary cirrhosis [J]. *Dig Dis Sci*,2008,53: 1988-1993.

(下转第 34 页)

大动脉炎的诊断和治疗

【作者】 董徽 蒋雄京

北京协和医学院中国医学科学院阜外心血管病医院心内科 (北京 100037)

【摘要】 大动脉炎是一种累及主动脉及其主要分支和肺动脉的慢性非特异炎症,病因未明。近年来,随着对该病研究的深入,在诊断和治疗上取得了一些进展。本文基于近年来的相关研究及我们的临床经验进行综述。

【关键词】 大动脉炎; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R543.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-01-0034-08

Advances in management of Takayasu's arteritis

【Writers】 Dong Hui, Jiang Xiong-jing

【Abstract】 Takayasu's arteritis is a chronic nonspecific inflammatory involved the aorta, its main branches and the pulmonary artery. Its pathogenesis is still unknown. In recent years, some advances have been made in diagnostic assessment and therapeutic approach of the disease. This article reviewed the advances and our clinical experience in management of the disease.

大动脉炎(aortoarteritis)是指主动脉及其主要分支的慢性进行性非特异炎症,亦可累及肺动脉以

(上接第 33 页)

[36] Stojakovic T, Claudel T, Putz-Bankuti C, et al. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209: 178-183.

[37] Hazzan R, Tur-Kaspa R. Bezafibrate treatment of primary biliary cirrhosis following incomplete response to ursodeoxycholic acid[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44: 371-373.

[38] Takeuchi Y, Ikeda F, Fujioka SI, et al. Additive improvement induced by bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis showing refractory response to ursodeoxycholic acid[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26: 1395-1401.

[39] Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, et al. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid[J]. *Hepatology*, 2000, 32: 897-900.

[40] Leuschner M, Holtmeier J, Ackermann H, et al. The influence of sulindac on patients with primary biliary cirrhosis that responds in-

completely to ursodeoxycholic acid: a pilot study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14: 1369-1376.

[41] Miyaguchi S, Oda M, Saito H, et al. Novel therapeutic approach to primary biliary cirrhosis patients: anti-eosinophil strategy[J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45: 1457-1461.

[42] Reddy A, Prince M, James OF, et al. Tamoxifen: a novel treatment for primary biliary cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2004, 24: 194-197.

[43] Mason AL, Lindor KD, Bacon BR, et al. Clinical trial: randomized controlled trial of zidovudine and lamivudine for patients with primary biliary cirrhosis stabilized on ursodiol[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 886-894.

[44] Maddala YK, Jorgensen RA, Angulo P, et al. Open-label pilot study of tetracycline in the treatment of primary biliary cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 566-567.

[45] Charatcharoenwitthaya P, Talwalkar JA, Angulo P, et al. Moexipril for treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 476-483.