

# 药物治疗胆汁淤积性肝病的研究进展

金浩源, 王德强\*, 李浩天, 贾辰昊, 周秉昌

内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院肝胆胰脾外科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月30日

## 摘要

胆汁淤积性肝病是指由各种原因导致胆汁形成、分泌、排泄异常, 从而引起肝脏发生病变。目前, 胆汁淤积性肝病治疗主要通过熊去氧胆酸及法尼醇X受体激动剂奥贝胆酸。近些年发现成纤维细胞生长因子-19和过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂也在治疗中发挥作用。此外, 国内外多项实验研究证实顶端钠依赖性胆酸转运体抑制剂、免疫治疗和中医治疗也是治疗胆汁淤积性肝病的潜在方法。本文旨在对胆汁淤积性肝病及其治疗药物的研究进展进行阐述, 为治疗此类疾病的方向提供更多的参考依据。

## 关键词

胆汁淤积性肝病, 药物治疗, 中医治疗

# Research Progress on Pharmacological Treatment for Cholestatic Liver Disease

Haoyuan Jin, Deqiang Wang\*, Haotian Li, Chenhao Jia, Bingchang Zhou

Department of Hepatobiliary, Pancreatic, and Spleen Surgery, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou Inner Mongolia

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Dec. 30<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Cholestatic liver disease is a condition in which bile formation, secretion, and excretion are abnormal for various reasons, resulting in liver lesions. Currently, cholestatic liver disease is treated mainly by ursodeoxycholic acid and the farnesol X receptor agonist obeticholic acid. In recent years, fibroblast growth factor-19 and peroxisome proliferator-activated receptor agonists have also been found to play a role in the treatment. In addition, several experimental studies at home and abroad

\*通讯作者。

文章引用: 金浩源, 王德强, 李浩天, 贾辰昊, 周秉昌. 药物治疗胆汁淤积性肝病的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2248-2255. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34320

have confirmed that apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitors, immunotherapy, and traditional Chinese medicine therapy are also potential treatments for cholestatic liver disease. The purpose of this paper is to describe the research progress of cholestatic liver disease and its therapeutic drugs and to provide more references for the direction of the treatment of such diseases.

## Keywords

Cholestatic Liver Disease, Pharmacological Treatment, Traditional Chinese Medicine Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胆汁淤积是指免疫、遗传、环境等因素造成胆汁形成、分泌和排泄障碍,胆汁不能正常流入十二指肠而进入血液循环的病理状态。各种原因导致肝脏胆汁淤积的疾病统称为胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CLD),患者可出现黄疸、尿色加深、乏力、瘙痒等临床表现[1]。CLD 可以分为肝内胆汁淤积(小叶间胆管及以上部位胆管或肝细胞的病变)、肝外胆汁淤积(间隔胆管及以下部位胆道的病变)和可以先后或同时影响肝内外胆道的 CLD [2]。肝内胆汁淤积可以分为特发性成人肝内胆管缺失症(idiopathic adulthood ductopenia, IAD)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、特发性淀粉样变性(Idiopathic amyloidosis)等疾病,肝外胆汁淤积性肝病可以分为胆总管结石(Common bile duct stones, CBDS)、门脉高压性胆管病(Portal hypertensive biliary disease, PHB)等疾病。而原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)可累及大、小肝内胆管和或肝外胆管,部分患者可因此同时存在肝内和肝外病变[3]。

## 2. 肝内胆汁淤积性肝病

### 2.1. 特发性成人肝内胆管缺失症

IAD 是一种病因不明,以肝内小叶间胆管缺乏为病理学特征的慢性胆汁淤积性肝病。在肝组织病理学检查中,我们观察到多种异常表现,包括汇管区小叶间胆管或间隔胆管的缺如、破坏性胆管炎、胆管碎屑样坏死、胆汁淤积以及细胆管增生等,且病程不同阶段有不同程度的组织形态学改变。实验室检查主要为血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)水平增高,伴或不伴直接胆红素增高和高胆固醇血症。此外,部分患者合并血清谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)水平增高,少数患者晚期可能出现低蛋白血症[4]。IAD 的临床表现主要以胆汁淤积型症状为主,如黄疸、瘙痒和疲劳。IAD 分 I、II 型 2 种病程,I 型 IAD 的病理显示胆管缺失少于 50%,预后较好。II 型 IAD 的病理中,胆管缺失范围大,预后差,通常会发展为失代偿性肝硬化。因此,IAD 的治疗取决于其病理表型,I 型 IAD 可使用熊去氧胆酸改善肝功能,II 型 IAD 患者最终需要进行肝移植[5]。

### 2.2. 原发性胆汁性胆管炎

PBC 是主要累及肝内小叶间胆管的特异性自身免疫性疾病,可导致胆管上皮细胞死亡、胆囊周围纤维化、胆汁淤积,若控制不佳可进展为肝纤维化甚至最终发展为肝硬化,已成为最常见的肝内胆道疾病之一。PBC 病理学特征是累及小叶间胆管的慢性非化脓性破坏性胆管炎,形成旺炽性胆管病变[6]。血清

学是 PBC 诊断的关键要素之一,包括 ALP、抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)和其他 PBC 特异性抗体的检测。AMA 是 PBC 的高度特异性抗体,对于 95%以上的 PBC 患者呈阳性反应,而其他与 PBC 相关的自身抗体如抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)也在约 50%的患者中存在[7]。其中, PBC 患者 ALP 和 GGT 的升高,以及免疫球蛋白水平的增加,这些生化指标的变化反映了疾病的严重程度[8]。PBC 在早期通常没有明显的临床症状,随着疾病的进展,可能出现胆汁淤积以及肝硬化相关的并发症和临床表现,尤其是在合并其他自身免疫性疾病的患者中,可能出现相应的临床症状[6]。

### 2.3. 特发性淀粉样变性

特发性淀粉样变性是由浆细胞克隆分泌的单克隆免疫球蛋白轻链在组织中沉积所致。诊断取决于淀粉样蛋白在肝脏组织中的沉积,大多数病例在临床上并无症状。肝脏淀粉样变性的疾病严重程度范围很广,可从肝脏形态畸形、边缘性肝功能检查异常,到门静脉高压、肝功能衰竭和罕见的自发性肝破裂等[9]。对于出现这些症状和体征的患者,建议筛查血清和尿液免疫固定电泳以及免疫球蛋白游离轻链检测,以评估前体轻链蛋白,发现免疫球蛋白轻链异常的患者,需要进一步肝组织病理学分析以确诊[10]。

## 3. 肝外胆汁淤积性肝病

CBDS 是指结石形成在胆总管内,胆管结石包括从原发结石和从胆囊移入胆总管的继发结石,一般认为胆红素钙结石形成于胆总管,而胆固醇和黑色结石形成于胆囊壁。CBDS 通常伴有胆道梗阻和感染。胆管结石形成的危险因素包括胆道解剖异常、动力学异常、新陈代谢异常以及细菌感染。胆汁淤积是胆总管结石形成后疾病进展过程中的关键环节,只有建立胆汁的自由流动才能消除淤积相关症状[11]。吴迪[12]等人研究表明,ALP 与 GGT 对于早期筛查无症状型胆总管结石具有临床价值,其敏感度及特异性分别为 0.682%、0.601%以及 0.926%、0.869%。血清转氨酶升高反映了肝损伤程度的严重,与结石阻塞导致胆道压力的急性增加,进而导致胆汁分泌受损、胆汁潴留,使得肝细胞凋亡、裂解以及肝细胞酶的泄漏有关[13]。

## 4. 肝内外胆汁淤积性肝病

PSC 是一种多灶性胆管狭窄和进展期肝病为特征的少见疾病。PSC 的诊断可通过生化检查发现约 75%的患者表现为胆汁淤积性肝脏生化异常,通常伴有 ALP 和 GGT 水平升高[14]。PSC 的临床表现主要包括腹痛、腹胀、瘙痒、疲乏等症状[15]。在辅助检查方面,磁共振胆管造影作为非侵袭性检查手段,已成为辅助确诊 PSC 的常规检查,其敏感性和特异性达到 86%和 94% [14]。李琳[16]临床研究发现,约 52% PSC 患者影像学检查提示肝内外胆管受累。典型的病理学改变早期胆管周围纤维组织呈同心圆样排列的“洋葱皮样”改变,随后发展为导管完全堵塞,但由于磁共振胆管造影的广泛应用,肝活检并不常见[17] [18]。

## 5. 药物治疗

### 5.1. 熊去氧胆酸

在胆汁淤积性肝病中,胆汁淤积状态下,毒性疏水性胆汁酸造成胆管细胞和肝细胞损伤,引起局部炎症反应,大量固有免疫和适应性免疫细胞被募集和激活,释放大量炎症调节因子,诱导肌成纤维细胞活化,从而导致肝纤维化[19]。所以改善胆汁淤积尤为重要,其中 UDCA 可剂量依赖性地增加总胆汁酸中 UDCA 的含量,使其成为主要的胆汁酸成分,替代倾向于聚集的、有毒害作用的内源性疏水性胆汁酸[20]。Zhang Y 小鼠实验研究发现[21],小鼠口服 UDCA 会减少胆汁酸的总量,并产生高浓度的共轭 UDCA

物种, 增加回肠和肝脏中主要胆汁酸转运体的表达, 缩短胆汁酸的循环时间, 加速胆汁酸的肠肝循环。UDCA 是治疗 PBC 的一线治疗药物[22]。UDCA 是一种耐受性很强的药物, 迄今为止未发现任何用药后的肝脏损害, 在治疗胆汁淤积性肝病中, UDCA 偶见一些副作用, 如腹泻、消化不良、瘙痒症和头痛, 大多数患者都能够耐受[23]。

## 5.2. 法尼醇 X 受体

FXR 是一种仅由胆汁酸激活的核激素受体, 几乎参与胆汁酸合成、转运及吸收的全过程, 并且维持肝内胆汁酸的低水平以及胆汁酸稳态, 防止胆汁淤积性肝损伤[24] [25]。奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA) 是 FXR 的选择性激动剂, 作为单用 UDCA 效果不佳或单用 UDCA 不耐受时治疗 PBC 患者的有效药物[26]。OCA 治疗 PBC 患者最常见的不良反应是皮肤瘙痒症, 严重瘙痒为强烈的或大面积瘙痒、干扰日常生活活动, 常引起严重的睡眠障碍或难以忍受的不适, 且通常需要医疗干预[27]。

## 5.3. 成纤维细胞生长因子-19

FGF-19 是 FXR 介导的胆汁酸稳态调节的关键组成部分。胆汁酸在远端回肠激活 FXR, 诱导 FGF19 的表达, 随后通过门静脉到达肝脏, 并结合到 FGF 受体 4 (FGFR4)/ $\beta$ -Klotho 异二聚体复合物上, 触发一级信号级联反应, 抑制胆汁酸合成的速率限制性酶胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶(cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, Cyp7a1) 的表达。这种 FGF19 反馈信号通路是 FXR 调节胆汁酸周转, 并预防胆汁酸积累的重要机制[28]。除了在调节胆汁酸稳态方面的作用外, FGF19 还刺激肝脏细胞增殖, 引发潜在肝癌发生。为了解决这个问题, 研发了一种改造 FGF19 类似物 aldafermin (NGM282), 它仍然能够强烈抑制 CYP7a1 的表达, 但不再触发 FGF19 介导的肝癌发生所必需的 STAT3 信号通路的激活[29]。一项为期 48 周随机、双盲、安慰剂对照的 IIb 期试验的结果显示[30], 接受 aldafermin 的患者, 与安慰剂组相比, 丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶均显著改善。还需注意的是 aldafermin 给药方式为皮下注射, 可能不如口服给药依从性好。

## 5.4. 过氧化物酶体增殖物激活受体

PPAR 是核激素受体超家族的配体激活受体, 包括三种亚型: PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  和 PPAR $\delta$ , PPAR 参与多种肝脏疾病的发生发展过程, 不同亚型具有不同的生物学作用。PPAR $\alpha$  通过抑制胆汁酸的摄取和合成, 增加肝细胞分泌磷脂等多种途径缓解胆汁淤积; PPAR $\gamma$  在调节糖代谢、脂代谢、炎症和免疫功能等方面具有重要作用; PPAR $\delta$  在肝脏的多种细胞类型中均有表达, 其对调控胆汁酸合成、炎症、纤维化过程的多种因子有调节作用[31]。其中 PPAR $\alpha$  是治疗 PBC 和 PSC 最有希望的药物选择之一, 它可以增加多药耐药蛋白 3 (MDR3) 的表达并插入肝细胞管膜, 刺激胆汁磷脂分泌, 降低胆汁的侵蚀性, 非诺贝特可通过激活 PPAR $\alpha$  发挥作用, 主要作用机制是下调胆汁酸合成、抗炎、胆汁磷脂分泌[32]。此外唐丽及姜晗研究表明[33] [34], UDCA 联合应用苯扎贝特可以有效改善 PBC 患者肝功能指标及 T 淋巴细胞亚群水平, 同时有效抑制炎症反应。其常见的不良反应主要包括食欲缺乏、恶心和胃部不适等胃肠道症状, 一般多为一过性, 症状较轻者不需停药, 但也有报道发现少数患者因腹痛、肌痛而停药, 或胆红素、血清肌酐水平升高, 所以使用该药物时仍需要安全性监测。

## 5.5. 顶端钠依赖性胆酸转运体

ASBT 是一种位于肠道上皮细胞顶膜的钠依赖性胆汁酸转运蛋白。它主要负责回肠对胆汁酸的重吸收, 在维持肠肝循环和胆汁酸代谢平衡中发挥重要作用, 因此 ASBT 抑制剂可减少循环胆汁酸池, 改善肝内胆汁淤积[35]。张国强小鼠研究表明[36], 栀子水提取物可通过抑制 ASBT 减少胆酸盐的肠道重吸收,

促进胆酸盐的粪便排泄,从而缓解小鼠肝内胆汁淤积。目前已有几种 ASBT 抑制剂进入临床试验,如 elobixibat、volixibat 和 linerixibat [37]。尽管 ASBT 抑制剂在治疗胆汁淤积方面前景广阔,但长期使用可能会导致脂溶性维生素缺乏、高尿酸尿、胆结石形成、腹泻、结肠炎以及肠癌风险增加等不良反应。因此,在将 ASBT 抑制剂应用于临床实践之前,需要进一步深入研究其长期使用的安全性[38]。

## 5.6. 免疫治疗

免疫治疗可用于治疗 PBC 患者以及对 UDCA 治疗 12 个月后疗效不佳的患者[39]。Wang Z L 研究表明[40],与单用熊去氧胆酸(UDCA)相比,UDCA 联合糖皮质激素和免疫抑制剂的联合治疗可能改善 PBC 患者的长期生存率,生存率由单用 UDCA 的 32%提升到三联用药的 58%,对于 IgG 水平较高(高于正常上限 2 倍)的 PBC 患者,UDCA 联合糖皮质激素或免疫抑制剂的治疗效果与 UDCA 单药治疗并无显著差异。在使用免疫治疗时需要密切关注 PBC 患者的 IgG 水平,避免不必要的免疫抑制治疗。然而长期使用硫唑嘌呤可引起严重的药物性肝损伤,所以在治疗过程中也需密切监测,及时停药并进行进一步检查有助于确诊和治疗[41]。

## 5.7. 中药治疗

胆汁淤积当属于中医学“黄疸”、“积聚”等症候。常见病因有外感湿热疫毒和内伤饮食劳倦等,病理因素包括湿邪、热邪、寒邪、疫毒、气滞、瘀血 6 种,以湿邪为主。黄疸形成的病机关键是湿邪为患,而临床肝硬化患者更存在“气滞、瘀血”的病机特征[42]。黄芪汤可以调节胆汁酸代谢,减轻胆汁酸在体内的淤积,这可能与其上调核转录因子-E2-因子(Nrf2)的表达相关,也可以显著降低慢性胆汁淤积小鼠肝脏中炎症因子和趋化因子的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 炎症通路,从而减轻胆管细胞增生和肝脏纤维化,同时改善慢性胆汁淤积小鼠肠道菌群失调,从而减轻肠道炎症反应,这可能也是其改善肝功能的一个机制[43]。苦黄注射液由苦参、大黄、茵陈、柴胡、大青叶组成,具有清热利湿、疏肝退黄的作用[44],而茵泽温肝方中以茵陈、赤芍为君药,赤芍可加强胆汁分泌量,减少肝纤维发生率;茵陈能解毒、促进胆汁分泌[45]。郭海军等[46]将 132 例患者随机分为对照组和观察组,每组 66 例,对照组给予苦黄注射液,观察组在对照组基础上加用茵泽温肝方,2 月后观察组总有效率 93.94%高于对照组 78.79% ( $P < 0.05$ ),证实茵泽温肝方联合苦黄注射液可提升寒湿困脾型胆汁淤积性肝病患者肝功能,减轻肝纤维化现象,改善炎症反应。四逆散是疏肝解郁、调畅气机的基本方,出自《伤寒论》,由柴胡、白芍、枳实和甘草组成,方中取柴胡入肝胆经,疏肝解郁为君药。白芍敛阴养血,与柴胡合用,以补养肝血。四逆散主要有效成分属黄酮类。四逆散不仅有疏肝理气之功,还可以减少肝损伤[47]-[49]。曹丹研究表明[50],四逆散可通过多种代谢途径改善胆汁淤积,促进胆汁的排泄,也可以有效改善患者肝功能及减轻炎症的作用。木犀草素(Luteolin)是一种黄酮类化合物,具有良好的抗炎和抗氧化活性,同时可以显著抑制肝星状细胞的增殖和迁移,缓解肝纤维化进程,维持肝小叶结构完整,具有明显的抗肝纤维化作用[51]-[53]。

## 6. 总结

综上所述,胆汁淤积性肝病是一种影响胆汁正常流动的疾病,临床表现多样。药物治疗中,UDCA 作为 PBC 的一线治疗,而 OCA 作为二线治疗药物。FXR 激动剂、FGF-19 类似物、PPAR 激动剂、ASBT 抑制剂以及免疫治疗等新型治疗方法仍在积极探索中。中医治疗则通过中医证候理论改善症状。其中中医的治疗有良好的潜能和前景,中医通过不同作用机制的药物联合中医治疗,可能是将来提高疗效及改善预后的有效办法。治疗选择需根据患者具体病情和疾病类型,同时注意药物的副作用和安全性,以实现最佳治疗效果。

## 基金项目

包头医学院青年科技人才发展计划任务书(编号: BYJJ-DXK 2022041)。

## 参考文献

- [1] 杨玲, 范慧倩, 严胜琦. 胆汁淤积性肝病治疗进展[J]. 内科理论与实践, 2022, 17(1): 29-37.
- [2] 于乐成, 陈成伟. 胆汁淤积性肝病的诊治现状及研究方向[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 241-246.
- [3] 陆伦根, 蔡晓波, 王建设, 等. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 62-69.
- [4] 张文胜, 王宝恩, 贾继东. 特发性成人肝内胆管缺失症[J]. 肝脏, 2004, 9(4): 264-266.
- [5] Douglass, K.M., Willner, I.R., Glenn, D.J. and Jones, R.M. (2020) Idiopathic Adulthood Ductopenia Causing Cirrhosis. *ACG Case Reports Journal*, 7, e00349. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000349>
- [6] 尤红, 段维佳, 李淑香, 等. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 35-41.
- [7] Luo, X. and Lu, L. (2024) Progress in the Management of Patients with Cholestatic Liver Disease: Where Are We and Where Are We Going? *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 12, 581-588. <https://doi.org/10.14218/jcth.2023.00519>
- [8] 罗攀月, 赵志斌, 廉哲雄. 原发性胆汁性胆管炎的发病机制及临床诊疗[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(4): 303-307.
- [9] Dias, T., Ferreira, D., Moreira, H., Nascimento, T., Santos, A. and Carvalho, A. (2019) A Case of Severe Cholestasis Due to Hepatic AL Amyloidosis. *GE—Portuguese Journal of Gastroenterology*, 26, 425-429. <https://doi.org/10.1159/000496185>
- [10] Merlini, G., Dispenzieri, A., Sanchirawala, V., Schönland, S.O., Palladini, G., Hawkins, P.N., et al. (2018) Systemic Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, Article No. 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>
- [11] Zhang, J. and Ling, X. (2020) Risk Factors and Management of Primary Choledocholithiasis: A Systematic Review. *ANZ Journal of Surgery*, 91, 530-536. <https://doi.org/10.1111/ans.16211>
- [12] 吴迪, 卢忠义, 唐钟灵, 等. 血清 GGT 与 ALP 联合检测对无症状继发性胆总管结石诊断价值的临床研究[J]. 现代预防医学, 2020, 47(11): 2099-2102.
- [13] Mohamed, M.F.H., Elfert, K., Wadhavkar, N., Marino, D., Farrakhan, K., Beran, A., et al. (2023) Choledocholithiasis Can Present with Marked Transaminases Elevation: Systematic Review and Meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, 68, 3428-3435. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07981-7>
- [14] 王涛, 吴清明, 龙辉. 原发性硬化性胆管炎的诊治进展[J]. 现代医学, 2021, 49(3): 363-368.
- [15] 于建安, 贾翠宇, 武志岗, 等. 原发性硬化性胆管炎的临床和影像学特征分析[J]. 北京医学, 2022, 44(10): 897-901+906.
- [16] 李琳, 李杨, 林楠, 等. 原发性硬化性胆管炎 25 例临床分析[J]. 中国临床研究, 2020, 33(7): 922-926.
- [17] 郭长存, 时永全, 尚玉龙, 等. 原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南(2021) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 50-61.
- [18] Tow, C.Y., Chung, E., Kaul, B., Bhalla, A. and Fortune, B.E. (2024) Diagnostic Tests in Primary Sclerosing Cholangitis: Serology, Elastography, Imaging, and Histology. *Clinics in Liver Disease*, 28, 157-169. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.07.007>
- [19] 陈瑞玲, 马雄. 胆汁淤积导致肝纤维化的机制及其阻断策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 247-251.
- [20] Paumgartner, G. and Beuers, U. (2002) Ursodeoxycholic Acid in Cholestatic Liver Disease: Mechanisms of Action and Therapeutic Use Revisited. *Hepatology*, 36, 525-531. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36088>
- [21] Zhang, Y., Jiang, R., Zheng, X., Lei, S., Huang, F., Xie, G., et al. (2019) Ursodeoxycholic Acid Accelerates Bile Acid Enterohepatic Circulation. *British Journal of Pharmacology*, 176, 2848-2863. <https://doi.org/10.1111/bph.14705>
- [22] Younossi, Z.M., Bernstein, D., Shiffman, M.L., Kwo, P., Kim, W.R., Kowdley, K.V., et al. (2019) Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*, 114, 48-63. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0390-3>
- [23] Ozkol, H.U., Calka, O., Dulger, A.C. and Bulut, G. (2013) Ursodeoxycholic Acid Induced Generalized Fixed Drug Eruption. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 33, 256-258. <https://doi.org/10.3109/15569527.2013.838253>

- [24] 贾皖婷, 刘晓晓, 邵文琳. 胆汁酸代谢在原发性胆汁性胆管炎发病机制中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2362-2367.
- [25] 周珈旭. 胆汁酸受体法尼酯衍生物 X 受体拮抗剂的设计与合成[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国科学院大学, 2022.
- [26] 邢苗苗, 张晓燕, 管又飞. 奥贝胆酸的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(10): 1494-1498.
- [27] Sala, F., Mulet, J., Choi, S., Jung, S., Nah, S., Rhim, H., et al. (2002) Effects of Ginsenoside Rg<sub>2</sub> on Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **301**, 1052-1059. <https://doi.org/10.1124/jpet.301.3.1052>
- [28] Molinaro, A. and Marschall, H. (2022) Bile Acid Metabolism and FXR-Mediated Effects in Human Cholestatic Liver Disorders. *Biochemical Society Transactions*, **50**, 361-373. <https://doi.org/10.1042/bst20210658>
- [29] Nevens, F., Trauner, M. and Manns, M.P. (2023) Primary Biliary Cholangitis as a Roadmap for the Development of Novel Treatments for Cholestatic Liver Diseases. *Journal of Hepatology*, **78**, 430-441. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.10.007>
- [30] Rinella, M.E., Lieu, H.D., Kowdley, K.V., Goodman, Z.D., Alkhouri, N., Lawitz, E., et al. (2023) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Aldafermin in Patients with NASH and Compensated Cirrhosis. *Hepatology*, **79**, 674-689. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000607>
- [31] 吕艳, 杨益大. 原发性胆汁性胆管炎药物治疗新进展[J]. 实用肝病杂志, 2021, 24(6): 772-775.
- [32] Wagner, M. and Fickert, P. (2020) Drug Therapies for Chronic Cholestatic Liver Diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **60**, 503-527. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021059>
- [33] 唐丽. 熊去氧胆酸 + 苯扎贝特治疗原发性胆汁性胆管炎的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(6): 29-31.
- [34] 姜晗. 苯扎贝特联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者的临床效果[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(8): 113-115, 119.
- [35] 马昱杭, 韩昀屹, 韩者艺. 顶端钠依赖性胆酸转运体及其在相关疾病中的作用研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(9): 1163-1166.
- [36] 张国强, 文苑洁, 董毓松, 等. 基于回肠顶端钠依赖性胆酸转运体探究栀子水提物对小鼠胆汁淤积的治疗作用[J]. 中草药, 2023, 54(1): 122-130.
- [37] Li, M., Wang, Q., Li, Y., Cao, S., Zhang, Y., Wang, Z., et al. (2020) Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter, Drug Target for Bile Acid Related Diseases and Delivery Target for Prodrugs: Current and Future Challenges. *Pharmacology & Therapeutics*, **212**, Article ID: 107539. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107539>
- [38] Савельева, Е.Е., Тютрина, Е.С., Наканиши, Т., et al. (2020) Ингибиторы натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT) как перспективные лекарственные средства. *Биомедицинская химия*, **66**, 185-195.
- [39] Gossard, A.A. and Lindor, K.D. (2019) Current and Promising Therapy for Primary Biliary Cholangitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **20**, 1161-1167. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1601701>
- [40] Wang, Z., Jin, R., Hao, M., Xie, Y., Liu, Z., Wang, X., et al. (2022) Treatment of Ursodeoxycholic Acid with Glucocorticoids and Immunosuppressants May Improve the Long-Term Survival Rate in Primary Biliary Cholangitis Patients. *Medicine*, **101**, e31395. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000031395>
- [41] Cataletti, G., Santagata, F., Pastorelli, L. and Battezzati, P.M. (2024) Severe Azathioprine-Induced Liver Injury 22 Months after Initiation of Treatment. *Drug and Therapeutics Bulletin*, **62**, 60-63. <https://doi.org/10.1136/dtb.2024.253505rep>
- [42] 王开霞, 郑超, 朱晓骏, 等. 茵陈五苓散治疗胆汁淤积研究进展[J]. 陕西中医, 2019, 40(12): 1822-1824.
- [43] 李文楷. 黄芪汤抗 DDC 诱导的小鼠慢性胆汁淤积性肝损伤作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [44] 陈俊, 辛宝, 解方园, 等. 基于网络药理学探讨苦黄注射液保肝退黄作用机制[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(10): 1117-1123.
- [45] 曹晓春, 王芳, 潘贤明. 茵陈温肝方治疗寒湿困脾型胆汁淤积性肝病疗效及对患者肝功能的影响[J]. 西部中医药, 2023, 36(9): 106-109.
- [46] 郭海军, 佟雪飞, 狄伟伟. 茵陈温肝方联合苦黄注射液对寒湿困脾型胆汁淤积性肝病患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(5): 1475-1479.
- [47] 刘海霞. 四逆散及其代表性成分芍药苷改善非酒精性脂肪肝的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [48] 冯贺龙, 王晓雪, 张福利. 基于网络药理学的四逆散保肝作用机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(24): 6258-6268.

- 
- [49] 邓楠. 四逆散通过 NLRP3/IL-1 $\beta$  通路治疗非酒精性脂肪肝的作用机制[D]:[硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [50] 曹丹. 四逆散干预 ANIT 诱导大鼠胆汁淤积性肝病的作用机制研究[D]:[博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [51] 刁莹, 王仲娟, 李敏. 木犀草素对肝星状细胞活化和 CCl<sub>4</sub> 诱导小鼠肝纤维化的抑制作用及机制研究[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2023, 51(5): 131-139.
- [52] 王伟, 何平, 江小明. 木犀草素及其黄酮苷的抗炎、抗氧化作用[J]. 食品科学, 2020, 41(17): 208-215.
- [53] Cummins, C.B., Wang, X., Nunez Lopez, O., Graham, G., Tie, H., Zhou, J., *et al.* (2018) Luteolin-mediated Inhibition of Hepatic Stellate Cell Activation via Suppression of the STAT3 Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1567. <https://doi.org/10.3390/ijms19061567>