

原发性胆汁性胆管炎药物治疗研究进展*

刘豪晴[#] 何 苗 杨再兴 李 杰^{*}

温州医科大学黄岩医院(台州市第一人民医院)检验科(318020)

摘要 原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种慢性进行性胆汁淤积性肝病,长期以来熊去氧胆酸(UDCA)是唯一被广泛采用的治疗药物,但仍有约40%的患者对UDCA治疗无应答,亟需探索新的二线治疗药物。目前PBC的治疗主要集中于缓解胆汁淤积,针对新靶点的调节剂研究取得较大进展。基于抗原特异性调节性T细胞和自然杀伤细胞的免疫调控策略,以及嵌合抗原受体T细胞等免疫治疗方法,已在PBC治疗中初步显示出有效性。具有抗炎作用的天然药物(如小檗碱、巴马汀、表没食子儿茶素没食子酸酯等)也可能成为治疗PBC的候选药物。此外,肠道菌群与PBC之间存在密切关联,使肠道微生态调控有望成为潜在的治疗方法。本文就PBC药物治疗研究进展作一综述。

关键词 原发性胆汁性胆管炎; 药物疗法; 熊去氧胆酸

Advances in Pharmacotherapy of Primary Biliary Cholangitis LIU Haoqing, HE Miao, YANG Zaixing, LI Jie. Department of Laboratory Medicine, Huangyan Hospital of Wenzhou Medical University (Taizhou First People's Hospital), Taizhou, Zhejiang Province (318020)

Correspondence to: LI Jie, Email: liyijie12580@126.com

Abstract Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic, progressive cholestatic liver disease. For many years, ursodeoxycholic acid (UDCA) has been the only widely used first-line therapeutic agent; however, approximately 40% of patients do not respond adequately to UDCA, highlighting the urgent need for novel second-line therapies. Current treatment strategies primarily focus on alleviating cholestasis, and significant progress has been made in the development of modulators targeting new pathways. Immunomodulatory approaches, such as those involving antigen-specific regulatory T cells and natural killer cells, along with immunotherapies including chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy, have shown initial promise in the treatment of PBC. Additionally, natural products with anti-inflammatory properties, such as berberine, palmatine, and epigallocatechin-3-gallate, may serve as potential candidate drugs for PBC. Furthermore, the established link between gut microbiota and PBC suggests that modulation of the intestinal microecology could represent a promising adjunctive therapeutic strategy. This article reviewed advances in the pharmacotherapy of PBC.

Key words Primary Biliary Cholangitis; Drug Therapy; Ursodeoxycholic Acid

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种慢性进行性胆汁淤积性自身免疫性肝病,以血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转氨酶升高为主要特征,病理上表现为肝内小胆管进行性破坏,最终可导致肝纤维化、肝硬化乃至肝功能衰竭^[1]。长期以来,熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是PBC唯一获批的一线治疗药物,但仍有相当比例的患者对其应答不佳,亟需新的二线治疗选择。近年来,随着对PBC免疫病理机制认识的不断深入,针对过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)、法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)等新靶点的药物研发取得重要进展;嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen

receptor T cell, CAR-T)、调节性T细胞(regulatory T cells, Treg细胞)、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK细胞)等免疫治疗策略也展现出初步潜力;此外,具有抗炎、抗氧化和免疫调节活性的天然药物,以及基于肠道菌群-肝轴调控的治疗方案,均为PBC的药物治疗提供了新思路。本文就PBC药物治疗进展作一系统综述。

一、PBC概述

1. 流行病学:PBC多见于中老年女性,女性与男性的患病比例约为10:1^[2]。PBC的年发病率为0.23/10万~5.31/10万,患病率为1.91/10万~40.2/10万;其中北美和北欧国家的患病率最高。我国PBC患病率达49.2/10万,其中40岁以上女性群体的患病率更高,为155.8/10万^[2-3]。

2. 发病机制:PBC的病因目前尚未完全阐明,可能是环境诱因、个体遗传易感性和表观遗传因子共同作用,导致免疫稳态失衡在肝脏中的表现^[4]。全基因组关联研究结果显示,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)和非

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.09.008

*基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2025KY456)

[#]Email: liuhq0603@163.com

^{*}本文通信作者, Email: liyijie12580@126.com

HLA 位点与 PBC 均具有较强的相关性^[5]。有研究表明,PBC 患者肝组织中有 35 种微 RNA (microRNAs, miRNAs) 表达上调,这些 miRNAs 的靶基因可影响细胞增殖、凋亡、炎症反应等,从而影响疾病的发生、发展。感染和化学因素是可能的环境致病因素。暴露于环境致病因子可能引起抗原呈递,激活共刺激途径,从而引起 PBC 患者免疫激活,导致胆管损伤^[6]。

CD8⁺ T 细胞在 PBC 疾病进展中扮演重要角色,可能是导致直接胆管损伤的免疫细胞^[7]。有研究^[8]在体内胆管上皮细胞中观察到的内化 CD8⁺ T 细胞为 CD69⁺ CD103⁺ 表型,且在 PBC 患者中富集。此外,CD4⁺ T 细胞在 PBC 患者肝脏和肝淋巴结中的出现频率明显升高。研究^[9]发现 PBC 患者的 NK 细胞和 CD4⁺ T 细胞中的长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) XIST 表达水平明显高于健康组,且主要定位于细胞核。lncRNA XIST 能促进初始 CD4⁺ T 细胞增殖。与胆管上皮细胞共培养时,初始 CD4⁺ T 细胞中的干扰素 (interferon, IFN)- γ 、白细胞介素 (interleukin, IL)-17、T-bet 和视黄酸相关孤儿受体 γ 表达均下降。这可能是女性 PBC 高发的原因。B 细胞在 PBC 发病过程中起有一定的作用。PBC 的标志性特征之一是 AMA 阳性,提示 B 细胞在疾病进展中扮演重要角色^[10]。有研究^[11]发现,PBC 的发生和发展可能与腹腔中的 B 细胞亚群有关,其中起免疫调节作用的可能是天然免疫细胞 (B1a 亚群)。NK 细胞是一种具有较强细胞溶解功能的先天性淋巴细胞。研究发现 PBC 患者肝脏 NK 细胞的 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4 被激活后会产生较高水平的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α ^[12],增加其杀伤胆管上皮细胞的能力^[13]。NK 细胞具有较强的促炎作用,但在免疫耐受器官 (如肝脏和子宫) 中可能存在具有调节功能的 NK 细胞亚群。

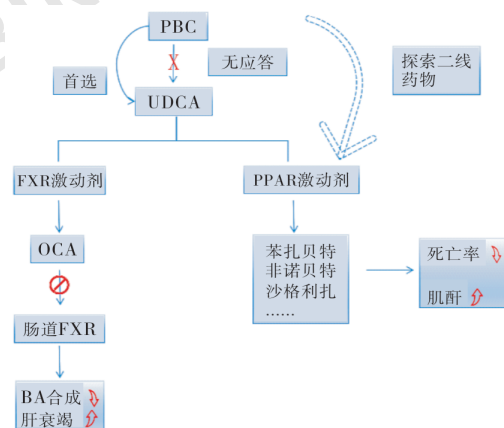
在 PBC 的不同发病阶段,巨噬细胞均发挥重要作用,同时涉及多条信号通路。研究^[14]发现,敲除胆管细胞外泌体中的 lncRNA H19 基因可以减少胆管结扎小鼠模型中 CC 趋化因子受体 2 (CC motif chemokine receptor 2, CCR2)⁺ 单核细胞来源的巨噬细胞数量,同时 CCR2⁺ Kupffer 细胞和未分化单核细胞数量均低于野生型胆管结扎小鼠。上述结果表明 H19 缺失在体内可抑制单核细胞向巨噬细胞的分化进程,从而减轻基因敲除小鼠的炎症反应。Luo 等^[15]的研究发现,PBC 患者肝内 Kupffer 细胞自噬水平高于对照组,且 Kupffer 细胞自噬抑制后可减轻 PBC 小鼠的肝脏炎症浸润和胆管损伤,其机制可能为:Kupffer 细胞自噬通过诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) - 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 通路调控 CD8⁺ T 细胞增殖,抑制巨噬细胞自噬,减少肝脏炎症和胆管损伤。上述研究结果表明巨噬细胞自噬在 PBC 进程中发挥重要调控作用。

3. 临床治疗的挑战:目前临床 PBC 的治疗策略主要为缓解患者胆汁淤积,其一线治疗药物为 UDCA^[16-18]。UDCA 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于 PBC 的首个药物。UDCA 最初源于中药熊胆,属于胆甾酸类化合物。虽然

UDCA 在临床应用中展现出较高的安全性,但仍存在一些不良反应,如进行性体质量上升、顽固性腹泻、弥漫性脱发等。此外,UDCA 需要长期服用,一旦停药可能造成生化指标的反弹^[2]。研究^[19]显示仍有 40% 的患者对 UDCA 治疗无应答。这部分患者预后风险主要为疾病本身的进展以及由此引发的肝脏相关并发症和死亡。一项针对 3 902 例 PBC 患者的国际多中心研究^[20]显示,UDCA 无应答组的无移植生存率显著低于应答组。在接受随访的 3 433 例患者中,733 例 UDCA 无应答者的累积 5 年无移植生存率为 91.2%,而 UDCA 应答者生存率为 95.3%。

奥贝胆酸是一种 FXR 激动剂,是疏水性半合成胆汁酸衍生物。其对 FXR 具有高度选择性,可通过上调 FXR 蛋白及其基因表达来抑制胆汁淤积。奥贝胆酸于 2016 年被美国 FDA 和欧盟批准用于对 UDCA 应答不完全或 UDCA 不耐受患者的二线治疗,但其适应证不包括失代偿期肝硬化患者。奥贝胆酸目前在国内尚处于未上市阶段。临床应用显示,奥贝胆酸可诱发肝脏相关不良反应、血脂异常,并导致瘙痒的发生率呈剂量依赖性升高^[21],但相关机制目前尚不明确。

现有的 PBC 治疗药物少,且均存在较大的缺陷 (图 1),因此需要开发新的治疗药物或治疗策略^[22]。



注:PBC为原发性胆汁性胆管炎;UDCA为熊去氧胆酸;FXR为法尼酯X受体;PPAR为过氧化物酶体增殖物激活受体;OCA为奥贝胆酸;BA为胆汁酸

图1 PBC现有治疗药物的概述

二、缓解 PBC 胆汁淤积的新靶点和新药物

1. PPAR 激动剂:PPAR 是一组可被脂肪酸及其代谢物激活的核受体。研究证实,当 PPAR 被激活时,可显著降低血清胆汁淤积标志物水平并减轻瘙痒症状^[23-24]。PPAR 受体激动剂主要为贝特类 (fibrates) 药物,具有抗胆汁淤积的作用,对于 UDCA 应答不佳的患者,可显著改善其血清生化指标^[25]。

PPAR 存在 3 种亚型,即 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ 。其中,苯扎贝特是一种泛 PPAR 激动剂,非诺贝特是 PPAR α 的选择性激动剂。PPAR α 在胆汁酸的合成、代谢过程中发挥作用,PPAR β/δ 和 PPAR γ 参与抗炎反应以及脂质和葡萄糖代谢的调节^[26]。贝特类药物具有抑制肝脏中胆汁酸的合

成和摄取、抗胆汁淤积、抗炎、抗纤维化等功能,对于 PBC 患者的瘙痒症状、生化指标具有较好的缓解效果,且总体安全性可接受,在该治疗领域表现出较好的应用前景。但其对 PBC 相关瘙痒的疗效和安全性尚需行进一步临床研究予以证实^[27]。

2. FXR 激动剂:FXR 是一种核受体,能够调节胆汁酸的吸收、运输和合成。胆酸和鹅去氧胆酸均为初级胆汁酸,可结合 FXR,然后与类视黄醇 X 受体结合至相关靶基因的启动子区域,包括小异源二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)、成纤维细胞生长因子 19(fibroblast growth factor 19, FGF19)、胆汁转运体等。SHP 可抑制胆固醇 7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)的转录,从而抑制胆汁酸合成。

最近研究证实 FXR 是脂质、糖代谢和胆汁酸稳态的重要调节因子。因而 FXR 已成为多种疾病的重要治疗靶点,如 2 型糖尿病、PBC、肝纤维化等^[28]。除影响胆汁酸合成外,激活 FXR 还可通过抑制以肝脏激酶 B1 (AMPK 的上游激酶)为靶点的 miR-199a-3p,来抑制线粒体功能障碍以及随后的肝细胞死亡,从而缓解 PBC。不同 FXR 激动剂的药理效应存在差异。WAY-362450 (FXR-450) 具有较强的抗炎、抗纤维化活性^[29],而 TQA3526 对碱性磷酸酶、胆固醇和总胆汁酸水平的影响甚微,但其诱发的瘙痒不良反应严重影响了患者的生活质量和治疗依从性^[30]。

三、免疫疗法在 PBC 中的应用

1. CAR-T:CD8⁺组织驻留 T 细胞 (tissue-resident T cells, Trm 细胞)长期驻扎于肝脏门静脉区胆管周围,可通过 T 细胞受体介导的抗原识别和局部免疫应答机制参与肝纤维化消退。有研究发现,CD8⁺ Trm 细胞可通过 CCR5 依赖性方式来吸引肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC),并使活化的 HSC 更易发生 FasL-Fas 介导的细胞凋亡,表明肝脏 CD8⁺ Trm 细胞在纤维化消退中起有一定作用^[31]。

但 CD8⁺ Trm 细胞也是重要的致病细胞。肝脏 CD8⁺ Trm 细胞可上调多种免疫检查点分子的表达,包括程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)。靶向 PD-1 的 CAR-T 细胞治疗 Il12b^{-/-}Il2ra^{-/-} (DKO) 小鼠可选择性地清除肝脏 CD8⁺ Trm 细胞并缓解自身免疫性胆管炎。输注 CAR-T 细胞可使 DKO 小鼠肝脏中 PBC 相关高表达基因以及与胆管炎相关基因的表达水平下降。CAR-T 治疗有效减轻了 DKO 小鼠肝纤维化、炎症途径和 IFN- γ 相关基因表达,降低血清丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT)/天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 水平,并显著改善肝纤维化。其安全性亦得到了证实,输注靶向 PD-1 的 CAR-T 细胞的健康小鼠未出现明显器官炎症或其他致病性变化^[32]。

利用靶向递送技术将 CAR-T 细胞输送至肝脏病变局部以提高治疗效率,不仅可降低非靶向毒性反应,还能增强其对自身免疫反应的定向抑制作用。该方案通过调控肝脏特异性免疫微环境来治疗 PBC,为 PBC 治疗提供了新思路。

2. Treg 细胞:肝脏作为一个免疫特惠器官 (immune-

privileged organ),其固有的免疫耐受对于维持机体稳态、防止对食物和微生物来源的过量抗原产生过度免疫反应至关重要。这种耐受的诱导和维持由多种机制所介导,Treg 细胞在该过程中扮演了“指挥官”和“调解员”的核心角色。Treg 细胞是一群对于维持机体免疫耐受和免疫稳态至关重要的 CD4⁺ T 细胞,特异性表达转录因子 Foxp3,这对 Treg 细胞的编程和发育至关重要^[33]。

研究发现 Treg 细胞移植能够遏制 PBC 动物模型的疾病进展。转基因小鼠 (transgenic mouse, Tg 小鼠) 中 CD4 缺陷导致胆管疾病更严重,而通过骨髓移植或联体共生方式回输含有 Treg 细胞的野生型 CD4⁺ T 细胞,可以减轻胆管疾病^[34]。上述研究结果表明来自健康供体的正常 CD4⁺ T 细胞能够对 PBC 发挥治疗作用。

以 Treg 细胞为基础的 PBC 治疗策略可重新建立免疫耐受,但其临床应用面临较多困难,例如体外扩增抗原特异性 Treg 细胞的技术难度、稳定性、高昂成本以及回输细胞后的持久性、安全性等。随着细胞工程技术和免疫学的发展,基于 Treg 细胞的疗法或许能够成为 PBC 的重要治疗方案之一。

3. NK 细胞:NK 细胞是机体重要的免疫细胞,不仅参与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节,还在某些情况下参与超敏反应和自身免疫病的发生,能够识别靶细胞并发挥杀伤作用,是先天性免疫系统的关键组成部分。

许多研究证实,NK 细胞可通过直接或间接的细胞毒性作用参与胆管上皮细胞的破坏。PBC 患者外周血和肝脏中均可见 NK 细胞的频率和数量增加,且 PBC 患者 NK 细胞的体外杀伤能力明显增强、穿孔素表达增多,但其分泌细胞因子的能力显著下降^[35]。

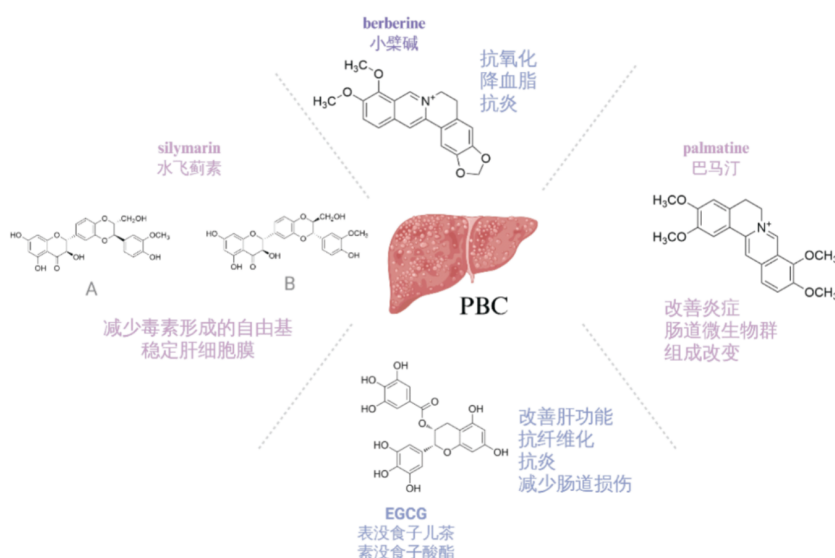
有研究^[36]通过验证 Tg 小鼠发病过程中肝脏 NK 细胞的变化来探讨其作用。结果表明,在 PBC 模型小鼠发病过程中,NK 细胞能够通过抑制 CD4⁺ T 细胞来抑制肝脏炎症;且 Tg 小鼠肝脏中常规 NK 细胞和驻留 NK 细胞的分布存在差异。NKp46⁺DX5⁺和 NKp46⁺TRAIL⁺的肝脏驻留 NK 细胞(而非 NKp46⁺DX5⁺或 NKp46⁺TRAIL⁻的 NK 细胞)与 CD4⁺ T 细胞存在共定位,提示肝脏驻留 NK 细胞与 CD4⁺ T 细胞之间存在相互作用。

四、天然药物与 PBC 治疗

研究发现许多天然物质对于肝脏相关疾病具有一定的治疗作用,从这些天然药物中提取出的活性物质能够改善患者的肝功能和生活质量(图 2)。

1. 小檗碱:生物碱在传统医学中可用于治疗多种疾病。这些化合物在植物中合成为次生代谢产物,对细胞代谢具有多种影响。小檗碱,亦称黄连素,是从中药黄连中分离的一种季铵生物碱,是黄连抗菌的主要有效成分。

近年研究证实,小檗碱具有抗氧化、降血脂、抗炎等多种生物学活性^[37-38]。针对其免疫调控的药理学活性研究^[37,39-42]发现,小檗碱能抑制肥胖、高脂血症、动脉粥样硬化相关性慢性炎症,可通过调节 T 细胞的存活缓解移植抗宿主病,还



注:PBC为原发性胆汁性胆管炎;EGCG为表没食子儿茶素没食子酸酯

图2 治疗PBC的相关天然药物

可调控T细胞的异质性影响肿瘤免疫。此外,小檗碱对多发性硬化、溃疡性结肠炎、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎等自身免疫病具有显著的缓解作用^[43-46]。目前小檗碱对PBC的治疗作用尚未见报道,但基于已有研究结果,小檗碱对PBC的潜在治疗作用值得进一步探索。

2. 巴马汀:巴马汀可有效逆转肝纤维化过程中由肠道菌群介导的多种代谢物异常水平,包括异亮氨酸、牛磺酸、丁酸、丙酸、乳酸、葡萄糖等,这些代谢紊乱主要涉及氨基酸代谢、肠道菌群代谢、能量代谢等通路。此外,巴马汀还可显著改善肠道屏障功能,并降低肝脏炎症因子水平^[47]。有研究^[48]发现,巴马汀类似物可减轻非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型的肝脏脂肪变性、炎症反应、肝纤维化程度,其机制与激活FXR从而改善肝损伤有关,并在胆管结扎诱导的肝纤维化大鼠模型中得到进一步验证。

PBC的病理特征同样涉及胆汁淤积、肝纤维化、肠道菌群紊乱,上述研究表明巴马汀及其衍生物可能通过调控FXR信号通路、改善肠道屏障功能和调节菌群代谢,在PBC的治疗中发挥潜在作用,值得进一步探索。

3. 水飞蓟素:水飞蓟素具有治疗多种肝病的潜力。其保肝作用是通过减少毒素形成的自由基来实现的。有研究^[49]结果表明,与未治疗组相比,补充水飞蓟素会导致血清碱性磷酸酶、ALT、肌酐和AST水平下降,同时水飞蓟素治疗组血清谷胱甘肽水平明显上升。在长期试验(≥12周)中,接受水飞蓟素治疗的肝病患者血清丙二醛和白蛋白显著下降。上述发现提示,水飞蓟素可能具有改善特定肝脏功能指标的作用,尤其是在长期和高剂量补充时更为明显。其能否使PBC患者获益,有待进一步研究予以阐明。

4. 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG):EGCG是绿茶多酚儿茶素的主要活性成分之一,能够抑制炎症过程,防止健康细胞的氧化损伤,清除自由

基,保护肝细胞^[50]。

实验表明EGCG可以提高益生菌丰度并有效抑制聚苯乙烯微塑料诱导的结肠炎症。同时降低微塑料诱导的全身和肝脏炎症、纤维化等。上述结果表明,肠道微生物群参与了微塑料诱导的结肠和肝脏损伤,而EGCG可作为潜在的预防措施^[51]。

现有证据表明EGCG可保护肝细胞,使其免受外源性毒素的损伤,推测其可能通过增强肝细胞对胆汁酸毒性作用的抵抗,从而缓解PBC疾病进展。但EGCG在PBC等自身免疫性肝病中的治疗潜力有待进一步研究予以证实。

五、肠道菌群调节与PBC治疗

越来越多的证据表明,肠道微生物群在PBC的发病机制中扮演重要角色。有研究^[52]通过对肠道菌群DNA进行16S测序发现,与健康对照组相比,PBC患者解纤维素菌属(*Cellulosilyticum*)、霍尔德曼菌属(*Holdemanella*)、毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)、乳球菌属(*Lactococcus*)和摩根菌属(*Morganella*)丰度降低,亨盖特拉菌(*Hungatella*)丰度显著升高。有研究^[53]采用实时定量PCR检测发现,PBC组肠道中大肠埃希菌含量显著高于正常对照组;且其多样性无显著差异,核心微生物较多,物种组成相似。进一步采用鸟枪法宏基因组测序(shotgun metagenomic sequencing)和靶向代谢组学进行分析,发现在使用胆盐结合树脂治疗后,患者在胆汁淤积缓解方面存在较大的个体差异。该研究还分析了考来烯胺治疗前后胆汁酸、肠道菌群、代谢物与宿主炎症之间的关联。结果显示,显著缓解组存在多重关联,而缓解不佳组关联较少。其中,显著缓解组患者胆汁酸变化与肠道菌群变化呈强相关性;同时,该组中产短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的毛螺菌科物种显著增加,并与戊酸、己酸水平升高以及IL-18、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等炎症标志物水平降低相关。此

外,包括戊酸和异戊酸在内的 SCFAs 仅在显著缓解组中与全身性炎症呈负相关。上述结果表明,考来烯胺的疗效可能与特定肠道菌群及其代谢产物的抗炎调控有关,提示菌群-代谢-免疫轴可能介导了 PBC 治疗应答的个体差异。

有研究^[54]通过 Illumina HiSeq PE150 测序平台对 PBC 患者粪便微生物进行测序,发现 PBC 患者肠道菌群丰度和多样性均与 UDCA 短期应答呈正相关,且丰度和多样性水平对 PBC 患者 UDCA 短期应答具有一定的预测效能。

既往研究^[55]结果表明肠道菌群可能与肝脏疾病的性别差异密切相关。在显性负性转化生长因子 β II 型受体 (dominant-negative transforming growth factor- β receptor II, dnTGF β R II) 模型小鼠中,经抗菌药物清除肠道菌群后,炎症因子 (如 IFN- γ 、TNF- α) 水平、肝淋巴细胞浸润等方面的性别差异消失。进一步研究揭示了两性菌属的区别:其组成相似,但丰度存在差异。在功能上,雄鼠的丁酸甲酯、硫胺素、脂肪酸代谢较为集中,雌鼠菌群甘油酯代谢更多。上述结果表明,造成 dnTGF β R II 模型雌鼠和雄鼠表型差异的可能原因是代谢功能和菌群结构方面的性别差异。未来研究可通过深入解析丁酸和甘油酯代谢通路如何通过宿主-微生物相互作用来调控免疫和炎症反应,并通过特异性菌株干预验证特定菌群在性别差异形成中的因果作用。

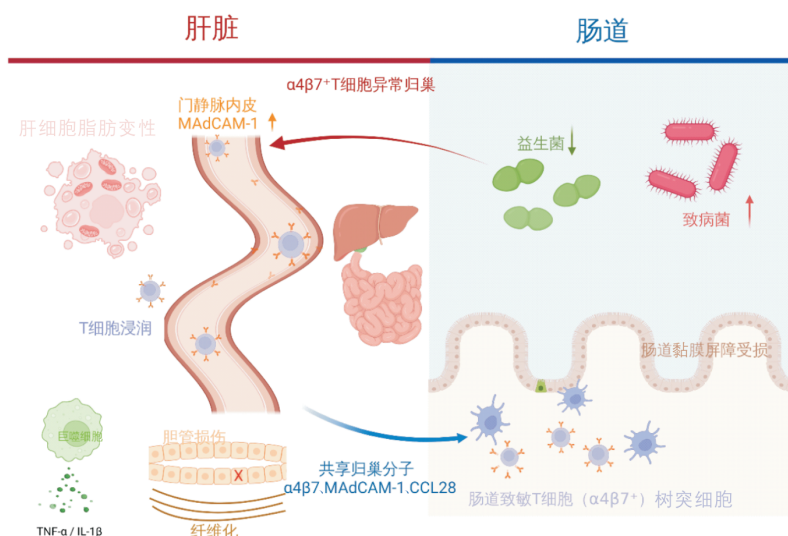
有研究^[56]通过 16S RNA 基因测序对 151 例 PBC 患者的 HLA I 类和 II 类位点进行高分辨率基因分型,证实合并肝硬化且携带易感 HLA 基因的 PBC 患者中,韦荣球菌属丰度显著升高。然而,其具体机制仍有待进一步阐明。

肠道菌群代谢物 SCFAs (主要包括乙酸、丙酸和丁酸) 通常表现出免疫调节作用,可抑制过度炎症,包括增强肠道屏障、促进巨噬细胞抗菌活性、诱导 Treg 细胞分化等^[57-58]。然而,其在 PBC 中的作用尚不确定。Zhou 等^[59]对 25 例 PBC 患者与健康对照组的研究发现,两组存在 12 种肠道微生物的

表达和分布不同,且 PBC 患者肠道菌群脂质代谢和次级代谢产物生物合成通路也不同。有研究^[60]发现厌氧菌群 (包括瘤胃球菌科、粪球菌属、颤螺旋菌目等) 通常通过膳食纤维发酵产生 SCFAs,而 SCFAs 具有抗炎作用,PBC 患者中该代谢通路异常影响了 SCFAs 的保护作用。UDCA 无应答患者产丁酸菌减少,缓解组产 SCFAs 菌增加^[61];有研究^[53]发现经消胆胺治疗后,缓解组患者产 SCFAs 的毛螺菌科物种富集,伴随血清戊酸、己酸水平上升,缓解欠佳组无此变化。此外,伴肝纤维化 PBC 患者的粪便中总 SCFAs 和乙酸水平较高,提示 SCFAs 可能与肝纤维化进展有关。

综上所述,现有研究通过宏基因组、代谢组学分析揭示了肠道微生物组改变在 PBC 发病机制中发挥重要作用。未来可通过深入研究 SCFAs 在 PBC 不同发病阶段的特异性作用机制,并借助肝纤维化动物模型进行 SCFAs 干预实验,以验证其在炎症期与纤维化期的不同作用及其机制,例如是否通过调控 HSC 活性、CD4⁺ T 细胞分化、巨噬细胞极化等发挥作用。基于此,可进一步设计下一代益生菌制剂 (如产丁酸菌) 或膳食纤维配方,以期 PBC 的性别差异化治疗提供新策略。

除引起肠道微生物组改变外,PBC 与肠道的关联还涉及肝脏与肠道之间的相关性。流行病学研究显示,炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 与 PBC 常合并存在,多数证据提示 IBD 可增加 PBC 的发病风险^[62],其潜在机制可能与肝脏和肠道共享部分淋巴细胞归巢受体有关。de Krijger 等^[63]针对原发性硬化性胆管炎-IBD 共病患者的研究进一步揭示了肠-肝轴的具体作用:黏膜地址素细胞黏附分子-1 在原发性硬化性胆管炎肝脏门静脉内皮细胞中异常高表达 (PBC、丙型肝炎等炎症性肝病中亦见上调),该分子可介导肠道致敏的 $\alpha 4\beta 7^{+}$ T 细胞向肝脏异常募集。此异常归巢现象在病程晚期更为显著,且与 $\beta 7^{+}$ T 细胞浸润增加相关,提示其可能通过持续加剧淋巴细胞性炎症而推动疾病进展 (图 3)。



注:PBC为原发性胆汁性胆管炎;MAdCAM-1为黏膜地址素细胞黏附分子-1;TNF为肿瘤坏死因子;IL为白细胞介素;CCL28为CC趋化因子配体28;箭头方向代表病理演进方向

图3 肠-肝轴介导PBC炎症的机制示意图

六、展望

目前UDCA是唯一获批的一线治疗药物,但仍有不少患者对其应答不佳,因此需要新的治疗选择。奥贝胆酸具有抑制胆汁淤积的作用,但同时具有肝脏毒性,可能导致严重肝损伤甚至需要肝移植。目前还有一些药物正处于临床试验阶段,包括PPAR、FXR激动剂。PPAR激动剂具有抗胆汁淤积、减轻瘙痒的作用,FXR激动剂可调节胆汁酸吸收并减少肝损伤。因此两者联合使用可能有助于治疗疾病并减轻瘙痒、疲劳等不良反应,从而提高患者依从性和生活质量^[64]。

关于PBC的治疗,多个方向正处于基础研究阶段,包括基于患者的基因、免疫和代谢特征制定个体化治疗方案,以期提高疗效、减少不良反应。尽管已有细胞因子、受体激动剂等多种治疗方案,但目前尚无明确方案,且现有方法均存在一定不良反应。因此,可探寻新的天然活性药物成分以减少药物不良反应、提高疗效,或开发针对肠道微生物组、胆汁酸转运蛋白等新分子靶点的更有效的药物。

多种天然物质对肝脏相关疾病及其功能改善具有积极作用,从中提取的某些活性成分可有效改善患者的肝功能和生活质量。天然药物在肝病治疗中具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、促进肝细胞再生、调节免疫、改善代谢等多方面作用,且安全性高、不良反应少,可作为肝病辅助治疗的选择。此外,围绕肠道微生物和肝脏自身免疫病的相关研究进一步揭示了肠-肝轴之间的密切联系,为PBC的治疗提供了新思路。

参考文献

- [1] GULAMHUSEIN A F, HIRSCHFIELD G M. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (2): 93-110.
- [2] 张奉春,王立,帅宗文,等.原发性胆汁性胆管炎诊疗规范(2021)[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60 (8): 709-715.
- [3] YOU H, DUAN W, LI S, et al; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021) [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11 (3): 736-746.
- [4] TRIVELLA J, JOHN B V, LEVY C. Primary biliary cholangitis: epidemiology, prognosis, and treatment[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7 (6): e0179.
- [5] YASUNAMI M, NAKAMURA H, TOKUNAGA K, et al. Principal contribution of HLA-DQ alleles, DQB1*06:04 and DQB1*03:01, to disease resistance against primary biliary cholangitis in a Japanese population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 11093.
- [6] HOURI I, HIRSCHFIELD G M. Primary biliary cholangitis: pathophysiology[J]. *Clin Liver Dis*, 2024, 28 (1): 79-92.
- [7] DAVIES S P, RONCA V, WOOTTON G E, et al. Expression of E-cadherin by CD8⁺ T cells promotes their invasion into biliary epithelial cells[J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 853.
- [8] TEWARI R, YANG S J, MCCLAIN E D, et al. Identification of a novel PDC-E2 epitope in primary biliary cholangitis: application for engineered Treg therapy [J]. *J Autoimmun*, 2024, 149: 103327.
- [9] SHE C, YANG Y, ZANG B, et al. Effect of LncRNA XIST on immune cells of primary biliary cholangitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 816433.
- [10] PU X, LIU Y, LYU Z, et al. B cells drive CCR5⁺CD4⁺ tissue-resident memory T-cell cytotoxicity via IL-15R α -IL-15 signaling in primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2025, 83 (5): 1057-1068.
- [11] YANG YQ, YANG W, YAO Y, et al. Dysregulation of peritoneal cavity B1a cells and murine primary biliary cholangitis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (19): 26992-27006.
- [12] DA T T, LIU M C, BIAN Z H, et al. A novel subset of inflammation-related liver NK cells modulates immune responses in a murine model of primary biliary cholangitis [J]. *J Autoimmun*, 2025, 155: 103454.
- [13] SHIMODA S, HARADA K, NIRO H, et al. Interaction between Toll-like receptors and natural killer cells in the destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2011, 53 (4): 1270-1281.
- [14] LI X, LIU R, WANG Y, et al. Cholangiocyte-derived exosomal lncRNA H19 promotes macrophage activation and hepatic inflammation under cholestatic conditions[J]. *Cells*, 2020, 9 (1): 190.
- [15] LUO P Y, MA M, LIU M C, et al. Autophagy of Kupffer cells modulates CD8⁺ T cell activation in primary biliary cholangitis[J]. *Gut*, 2025, 74 (8): 1180-1194.
- [16] LEVY C, MANNS M, HIRSCHFIELD G. New treatment paradigms in primary biliary cholangitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21 (8): 2076-2087.
- [17] LIU C H, BOWLUS C L. Treatment of primary biliary cholangitis: first-line and second-line therapies[J]. *Clin Liver Dis*, 2022, 26 (4): 705-726.
- [18] ZHAO Y, WEI S, CHEN L, et al. Primary biliary cholangitis: molecular pathogenesis perspectives and therapeutic potential of natural products[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1164202.
- [19] KAPS L, GRAMBIHLER A, YEMANE B, et al. Symptom burden and treatment response in patients with primary biliary cholangitis (PBC)[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65 (10): 1164-1172.

- 3006-3013.
- [20] HARMS M H, VAN BUUREN H R, CORPEchot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71 (2): 357-365.
- [21] NEVENS F, ANDREONE P, MAZZELLA G, et al; POISE Study Group. A placebo - controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (7): 631-643.
- [22] 张梓珊, 张耀武, 李梦桃. 治疗原发性胆汁性胆管炎的新型药物综述[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2024, 34 (8): 749-754.
- [23] COLAPIETRO F, GERSHWIN M E, LLEO A. PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: old and new tales[J]. *J Transl Autoimmun*, 2023, 6: 100188.
- [24] FLOREANI A, GABBIA D, DE MARTIN S. Update on the pharmacological treatment of primary biliary cholangitis[J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (8): 2033.
- [25] CANÇADO G G L, COUTO C A, GUEDES L V, et al. Fibrates for the treatment of primary biliary cholangitis unresponsive to ursodeoxycholic acid: an exploratory study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 818089.
- [26] LASCHTOWITZ A, DE VEER R C, VAN DER MEER A J, et al. Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8 (6): 667-674.
- [27] SHEN N, PAN J, MIAO H, et al. Fibrates for the treatment of pruritus in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (7): 7697-7705.
- [28] WANG X, LUO J, HAN L, et al. FXR splicing by SF3B3 promotes MYC-driven hepatocarcinogenesis[J]. *Hepatology*, 2025, 82 (4): 789-804.
- [29] ZHANG S, WANG J, LIU Q, et al. Farnesoid X receptor agonist WAY - 362450 attenuates liver inflammation and fibrosis in murine model of non - alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2009, 51 (2): 380-388.
- [30] XU J, ZHANG H, CHEN H, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel farnesoid X receptor (FXR) agonist-TQA3526 in healthy Chinese volunteers: a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation, food effect phase I study[J]. *Ann Med*, 2023, 55 (2): 2264850.
- [31] KODA Y, TERATANI T, CHU P S, et al. CD8⁺ tissue-resident memory T cells promote liver fibrosis resolution by inducing apoptosis of hepatic stellate cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 4474.
- [32] ZHU H X, YANG S H, GAO C Y, et al. Targeting pathogenic CD8⁺ tissue - resident T cells with chimeric antigen receptor therapy in murine autoimmune cholangitis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 2936.
- [33] CHEN W, KONKEL J E. TGF-beta and 'adaptive' Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *J Mol Cell Biol*, 2010, 2 (1): 30-36.
- [34] YANG J B, WANG Y H, YANG W, et al. Successful treatment of murine autoimmune cholangitis by parabiosis: implications for hematopoietic therapy[J]. *J Autoimmun*, 2016, 66: 108-117.
- [35] CHUANG Y H, LIAN Z X, TSUNEYAMA K, et al. Increased killing activity and decreased cytokine production in NK cells in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *J Autoimmun*, 2006, 26 (4): 232-240.
- [36] ZHAO Z B, LU F T, MA H D, et al. Liver-resident NK cells suppress autoimmune cholangitis and limit the proliferation of CD4⁺ T cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17 (2): 178-189.
- [37] ALRUHAIMI R S, SIDDIQ ABDUH M, AHMED A F, et al. Berberine attenuates inflammation and oxidative stress and modulates lymphocyte E - NTPDase in acute hyperlipidemia[J]. *Drug Dev Res*, 2024, 85 (2): e22166.
- [38] LI Y H, XIAO H T, HU D D, et al. Berberine ameliorates chronic relapsing dextran sulfate sodium-induced colitis in C57BL/6 mice by suppressing Th17 responses[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 110: 227-239.
- [39] HAN Y B, TIAN M, WANG X X, et al. Berberine ameliorates obesity-induced chronic inflammation through suppression of ER stress and promotion of macrophage M2 polarization at least partly via downregulating lncRNA Gomafu[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106741.
- [40] YANG X J, LIU F, FENG N, et al. Berberine attenuates cholesterol accumulation in macrophage foam cells by suppressing AP-1 activity and activation of the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75 (1): 45-53.
- [41] WANG M, ZHANG J, ZHAO H, et al. Berberine combined with cyclosporine A alleviates acute graft - versus - host disease in murine models[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106205.
- [42] MA Y, YAN G, GUO J, et al. Berberine prolongs mouse heart allograft survival by activating T cell apoptosis via the mitochondrial pathway[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 616074.
- [43] YANG Y, LI W, SUN K, et al. Berberine ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through tuft cells and bitter taste signalling[J]. *BMC Biol*, 2024, 22 (1): 280.

- [44] WANG Y, ZHAO D, SU L, et al. Therapeutic potential of berberine in attenuating cholestatic liver injury: insights from a PSC mouse model[J]. *Cell Biosci*, 2024, 14 (1): 14.
- [45] TAVAF M J, SOLTANMOHAMMADI A, ZARGARANI S, et al. Berberine promotes immunological outcomes and decreases neuroinflammation in the experimental model of multiple sclerosis through the expansion of Treg and Th2 cells[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11 (1): e766.
- [46] YANG H, LIU Q, LIU H, et al. Berberine alleviates concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice by modulating the gut microbiota[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8 (4): e0381.
- [47] QIN J, LUO Z, WANG Q, et al. Integrating metabonomics and metagenomics sequencing to study the anti - liver fibrosis effects of palmatine in *Corydalis saxicola* Bunting [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116666.
- [48] ZHANG N, FAN T, ZHAO L, et al. Discovery and development of palmatine analogues as anti-NASH agents by activating farnesoid X receptor (FXR)[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 245 (Pt 1): 114886.
- [49] MOHAMMADI S, ASHTARY - LARKY D, ASBAGHI O, et al. Effects of silymarin supplementation on liver and kidney functions: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Phytother Res*, 2024, 38 (5): 2572-2593.
- [50] THAWONSUWAN J, KIRON V, SATOH S, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) affects the antioxidant and immune defense of the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*[J]. *Fish Physiol Biochem*, 2010, 36 (3): 687-697.
- [51] ZHANG K, YANG J, CHEN L, et al. Gut microbiota participates in polystyrene microplastics-induced hepatic injuries by modulating the gut-liver axis[J]. *ACS Nano*, 2023, 17 (15): 15125-15145.
- [52] 王广宇, 陈潇潇, 侯显良, 等. 基于16S rDNA测序检测原发性胆汁性胆管炎患者肠道菌群的变化[J]. *中国现代医生*, 2021, 59 (19): 139-143, 193.
- [53] LI B, ZHANG J, CHEN Y, et al. Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary cholangitis[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1946366.
- [54] 丁芹, 王健东, 姚韩, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者肠道菌群丰度及多样性与熊去氧胆酸短期应答的相关性[J]. *肝脏*, 2022, 27 (2): 228-232.
- [55] HUANG M X, YANG S Y, LUO P Y, et al. Gut microbiota contributes to sexual dimorphism in murine autoimmune cholangitis[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110 (6): 1121-1130.
- [56] HUANG C Y, ZHANG H P, HAN W J, et al. Disease predisposition of human leukocyte antigen class II genes influences the gut microbiota composition in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 984697.
- [57] CHEN J, VITETTA L. The role of butyrate in attenuating pathobiont-induced hyperinflammation[J]. *Immune Netw*, 2020, 20 (2): e15.
- [58] SCHULTHEISS J, PANDEY S, CAPITANI M, et al. The short chain fatty acid butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages[J]. *Immunity*, 2019, 50 (2): 432-445. e7.
- [59] ZHOU Y J, YING G X, DONG S L, et al. Gut microbial profile of treatment-naïve patients with primary biliary cholangitis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1126117.
- [60] PORTINCASA P, BONFRATE L, VACCA M, et al. Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1105.
- [61] FURUKAWA M, MORIYA K, NAKAYAMA J, et al. Gut dysbiosis associated with clinical prognosis of patients with primary biliary cholangitis[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50 (7): 840-852.
- [62] ZHANG M Y, XU T M, SUN Y H, et al. Risk of comorbidity of autoimmune liver disease in patients with inflammatory bowel disease: a single-center case-control study in China[J]. *J Dig Dis*, 2024, 25 (9-10): 587-593.
- [63] DE KRIJGER M, VISSEREN T, WILDENBERG ME, et al. Characterization of gut-homing molecules in non-endstage livers of patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease[J]. *J Transl Autoimmun*, 2020, 3: 100054.
- [64] LOOMBA R, NOUREDDIN M, KOWDLEY K V, et al; ATLAS Investigators. Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH[J]. *Hepatology*, 2021, 73 (2): 625-643.

(2025-06-30收稿;2025-09-28修回)

(本文编辑:袁春英)