

奥贝胆酸在原发性胆汁性胆管炎治疗中的应用

林卫国 鲁葆春

【摘要】 原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种慢性进行性自身免疫性肝病,其药物治疗往往依赖于熊去氧胆酸(UDCA)。而 UDCA 曾是唯一获美国 FDA 批准治疗 PBC 的药物。虽然 UDCA 在治疗过程中有着显著的临床效果,但仍有将近 40% 的患者应答不佳或出现耐药。奥贝胆酸(OCA)作为一种法尼醇 X 受体(FXR)激动剂,已由临床试验验证具有降低血清肝生化指标的重要作用。瘙痒是 OCA 最明显的药物不良反应,并且随着用药剂量的增加而加剧。本文就 OCA 在 PBC 治疗中的疗效和常见的不良反应作一综述。

【关键词】 原发性胆汁性胆管炎 奥贝胆酸 综述 法尼醇 X 受体 瘙痒

2014 年 11 月,欧洲肝病学会(EASL)发表声明,建议将原发性胆汁性肝硬化更名为原发性胆汁性胆管炎(PBC),通常情况下,大多数患者的病情并没有发展到肝硬化这一晚期阶段,这便使得原发性胆汁性肝硬化这一命名不能恰当地反应该疾病的病理生理过程。同样地,美国肝脏疾病研究协会(AASLD)、美国胃肠病学会(AGA)分别在 2015 年 4 月和 7 月先后通过此项提案^[1]。

PBC 是一种自身免疫介导的慢性胆汁淤积性肝病,作用于肝内小叶间胆管而致非化脓性胆管炎,可逐渐进展为肝纤维化、肝硬化甚至是肝衰竭^[2]。PBC 的年发病率、患病率分别为 2~24/10 万人、19~240/10 万人^[2],且有研究显示其发病率及患病率正逐年上升^[3]。一直以来,PBC 被视为以女性患者为主的胆道疾病,但近期相关数据表明该性别比例明显低于先前的报道,且男性患者总病死率出乎意料地高^[4]。熊去氧胆酸(UDCA)曾是美国 FDA 唯一批准用于治疗该疾病的临床药物^[5]。临床研究表明,UDCA 可减少汇管区炎症坏死并促进胆管再生,早期应用对延缓组织学进展卓有疗效,并利于提高无移植生存率^[6-7]。但遗憾的是,仍有约 40% 的 PBC 患者对 UDCA 应答欠佳或无法耐受,这使得新药物的研制成为亟待解决的问题^[8]。近期,一种名为奥贝胆酸(OCA)的法尼醇 X 受体(FXR)激动剂在多项关于 PBC 临床治疗的

研究中显示出良好的效果^[9-11],可明显降低患者的碱性磷酸酯酶(ALP)、TBil 及 ALT 等各项肝生化指标水平,而这些研究成果进一步支持 FDA 批准 OCA 用于 PBC 患者的治疗^[12]。但另一方面,不良反应瘙痒症会随着 OCA 剂量的增加而加重,在一定程度上对 OCA 在治疗过程中的安全性和耐药性产生了消极的影响^[9-10]。近年来,OCA 作为二线治疗药物备受国内外学者关注,同时一系列相关研究相继得以开展,现就其在 PBC 治疗中的疗效和不良反应综述如下。

1 OCA 的概况

OCA,又名 6-乙基鹅去氧胆酸(6-ECDCA)或 INT-747,是一种强效选择性 FXR 激动剂,其激活 FXR 的活性为鹅去氧胆酸的 100 倍左右^[13]。作为一种核受体^[14],FXR 主要分布于肝脏和小肠,在减少胆汁酸(BAs)合成与调节肝肠循环(EHC)方面起关键性作用。一方面,FXR 激动剂可增强成纤维细胞生长因子 19(FGF-19)的表达,而该因子在 BAs 合成过程中起抑制作用。此外,FXR 激动剂也可促进小分子异源二聚体伴侣(SHP)的生成。FGF-19 和 SHP 两者均可下调 BAs 合成限速酶即胆固醇 7- α -羟化酶(CYP7A1)的合成。毫无疑问,OCA 可通过促进 FGF-19 和 SHP 的表达,有效抑制 BAs 的合成。另一方面,在 FXR 激动剂刺激肠道胆固醇排泄途径(TICE)后,已合成的 BAs 由此通路被分泌至回肠^[15]。同时,FXR 的激活也进一步增加毛细胆管膜上胆盐输出泵(BSEP)的数量,使 BAs 的分泌增加^[16]。此外,在回肠细胞中,回肠 BAs 结合蛋白(IBABP)、组织相容性转运体 α - β 二聚体(OST α -OST β)及 SHP 均由 FXR 激动剂促进生成。而 BAs 通过顶膜钠盐相关性 BAs 转运体(ASBT)得

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.14.2017-1538

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LY17H030001);绍兴市卫生计生科技计划科技创新项目(2016CX007)

作者单位:312000 浙江大学绍兴医院(绍兴市人民医院)肝胆胰外科

通信作者:鲁葆春,E-mail:lbc111@yeah.net

以重吸收,接着与 IBABP 相结合,再由 OST α -OST β 泵入门静脉循环,最后依赖钠-牛磺胆酸同向转运多肽(NTCP)重新摄入肝细胞,整个过程被称为肝肠循环,可使近 95% 的 BAs 得以重吸收和利用^[14]。在重吸收足量 BAs 的前提下,负反馈机制由此产生从而减少新 BAs 的合成与分泌。因此,OCA 通过激活 FXR 在 BAs 代谢调节、维持 BAs 内稳态的过程中起到关键性作用,这也赋予了 OCA 抗胆汁淤积的功能。在相关研究方面,已有动物模型试验证明 OCA 具有利胆和抗肝纤维化的作用^[17-18]。

值得注意的是,在改善葡萄糖耐受不良、增强胰岛素敏感性、纠正血脂异常及抑制肝脏脂肪变性等方面,OCA 均可发挥重要作用。Vignozzi 等^[19]利用高脂饮食兔验证 OCA 在上调一氧化氮(NO)传输和抑制 RhoA/ROCK 通路的基础上改善葡萄糖敏感性^[19]。而在另一项研究中,OCA 因下调参与脂肪合成和糖异生的肝脏基因表达而逆转胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性^[20]。

2 临床疗效

在一项随机对照 II 期临床研究中,165 例 PBC 患者被随机分为 10mg OCA 组、25mg OCA 组、50mg OCA 组和安慰剂组。治疗 85d 后,各实验组的 ALP 水平值(主要实验终点)分别下降 24%、25%和 21%,而安慰剂组仅仅降低 3%。在实验结束时,实验组中实现 10%、20% ALP 减少量的患者数比值分别为 87%和 69%,而相应的百分比在安慰剂组却只有 14%和 8%^[9]。此外,该研究的次要实验终点包括 ALT、AST 及谷氨酰转肽酶(GGT),3 者在各 OCA 实验组都有较为明显的降低。继双盲对照实验之后,ALP 水平在为期 12 个月的开放式临床实验结束时从(285 \pm 15)U/L 降至(202 \pm 11)U/L。最后,在权衡肝生化指标改善情况和不良反应最小化的前提下,10mg/d 剂量的 OCA 被证实可取得最佳的治疗效果。

Nevens 等^[10]进行了一项为期 12 个月的双盲安慰剂对照 III 期临床试验,将 217 例对 UDCA 应答欠佳或无法耐受的 PBC 患者以 1:1:1 的比率随机分配到 10mg OCA 组、5~10mg OCA 组及安慰剂组。以下 3 点条件被定义为主要实验终点:血清 ALP 值低于 1.67 倍正常值上限,并至少减少 15%,而 TBil 要回归正常水平。历时 12 个月,相对于安慰剂组 10%的患者实现上述目标,5~10mg OCA 组和 10mg OCA 组分别有 46%和 47%的患者达到主要实验终点。由此可见,更小剂量的 OCA 同样可以达到相似的临床疗效,而因瘙痒而导致的治疗中断反而相对更少。随后的开放性临床实验验证,实验组的 ALP 和 TBil 水平并没有进一步降低,而安慰剂组在接受 OCA

(初始剂量为 5mg,根据疗效调整)治疗后取得了相似的治疗效果。从数据上看,安慰剂组的 ALP 水平在实验末下降了近 100U/L,接近 1.67 倍正常值上限,TBil 降至 0.6~0.7mg/dl。

上述 II 期和 III 期临床试验的目的在于比较 OCA 与安慰剂之间的疗效差异,而由 Samur 等^[11]进行的临床研究则是为证实 OCA 和 UDCA 的协同作用。经数据分析,OCA 联合 UDCA 治疗组相较于 UDCA 单药治疗组,肝病相关病死(5.7% vs 16.2%)、肝硬化失代偿(4.5% vs 12.2%)、肝癌(4.0% vs 9.1%)及肝移植(1.2% vs 4.5%)的发生率下降的更为明显,而 15 年无移植生存率却从 61.1%升高至 72.9%。对比 II 期和 III 期临床试验,此项研究最明显的优势在于对 OCA 的长期临床疗效做出评估。

3 不良反应

瘙痒是 PBC 患者最常见的临床症状,严重影响患者的生活质量,可扰乱睡眠,压抑情绪,甚至导致自杀^[21]。一项关于 PBC 患者瘙痒发生率的研究表明,165 例患者中约 69%的患者有瘙痒的困扰,而 75%的患者在确诊为 PBC 前就已出现瘙痒症状^[22]。

值得注意的是,接受 OCA 治疗的患者其瘙痒症状会随着 OCA 剂量的增加而加重^[9-10]。比如,在 II 期临床试验中发现,10mg OCA 组、25mg OCA 组、50mg OCA 组和安慰剂组患者的瘙痒发生率依次为 47%、87%、80%和 50%。此外,研究者依据严重程度将瘙痒分为轻、中、重度。双盲实验期间,各实验组中出现重度瘙痒症状的患者比例分别为 16%、24%、37%,但该比例在随后的开放式实验中呈下降趋势。相似的,在 III 期临床试验中,5~10mg OCA 组(56%)和 10mg OCA 组(68%)的瘙痒发生率明显高于安慰剂组(38%)。因为无法耐受瘙痒,10%的 10mg OCA 组患者退出试验,而 5~10mg OCA 组为 1%,安慰剂组则无人退出。在开放式实验中同样可以观察到下降的瘙痒发生率,虽然所有实验组的总瘙痒发生率升高至 72%。

目前,出现瘙痒的机制尚未明确,但自分泌运动因子-溶血磷脂酸轴(ATX-LPA axis)和 BAsG 蛋白偶联受体(TGR5)两者的激活被认定为潜在原因^[23-24]。但现阶段尚未有相关研究报道 OCA 与 ATX-LPA axis 的关联性。另一方面,OCA 具有较弱的 TGR5 激活功能,但事实上 OCA 又会降低内源性人类 TGR5 激活剂即 DCA 的水平^[9]。此外,研究发现 OCA 的半合成硫酸酯衍生物 INT-767 是一种强效选择性 TGR5 激动剂^[25]。假设人体可转化 OCA 为 INT-767,这意味着 OCA 与剂量相关的瘙痒症状密切相关,但有待有关研究进一步证实。

为了缓解甚至消除瘙痒症状,常见的药物治疗如 BAs 结合树脂、利福平、阿片受体拮抗剂等可用于改善 PBC 患者的生活质量^[26]。至于对以上常规治疗无效的患者则建议使用处于试验阶段的药物干预,包括光疗、血浆分离置换法、白蛋白透析,回肠 BAs 转运蛋白抑制剂等等^[26]。但由于局限性和不良反应,以上药物治疗应以循序渐进的方式联合使用,以实现效益最大化。

除加重瘙痒症状外,OCA 对血脂变化也会产生影响,表现为 HDL-C 水平的降低。在 II 期和 III 期临床试验中均可观察到总胆固醇水平的显著降低,而其变化与 HDL-C 的下降密切相关,但试验后期 HDL-C 水平呈平稳趋势,并未进一步降低^[9-10]。Zhang 等^[27]研究发现 FXR 激动剂可上调肝清道夫受体 B1 的表达从而增加 HDL-C 的肠道排泄。但目前尚未有报道称 OCA 所引起的 HDL-C 水平的减少会增加患心血管疾病的风险。

4 小结

对于 UDCA 应答不佳或无法耐受的患者,OCA 作为二线药物为其治疗带来新的选择,II 期和 III 期临床试验也进一步证实 OCA 对改善患者血清生化指标起重要作用。但根据相关文献报道,随之加重的不良反应却限制了 OCA 的临床应用。同时,作为一种新的治疗药物,其确切的药理机制仍有待阐明,且对于不同 PBC 临床阶段的患者尚无准确的剂量指南。其次,虽然 ALP 和 TBil 水平可评估 PBC 患者的预后,有研究也评估了 15 年无移植生存率,但这仅是基于数学模型预测,仍无法确切证实长期应用 OCA 可以缓解或逆转疾病的病理进展和改善预后。此外,OCA 剂量与瘙痒程度之间的关联也尚未阐明。因此,未来仍需要相关临床试验进一步验证 OCA 对疾病长期预后的改善效果,而且应注重具体的机制研究,才能为 OCA 的临床应用提供强有力的理论和实践支持。

5 参考文献

- [1] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing Nomenclature for PBC: From 'Cirrhosis' to 'Cholangitis' [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015,13(11):1867-1869.
- [2] Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2003, 362(9377):53-61.
- [3] Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study[J]. Liver Int, 2014,34(6):e31-e38.
- [4] Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis [J]. Sci Rep, 2016,6:25906.
- [5] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2009,50(1):291-308.
- [6] 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(1):12-16.
- [7] Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid[J]. Gastroenterology, 2006, 130(3):715-720.
- [8] Floreani A, Franceschet I, Perini L, et al. New therapies for primary biliary cirrhosis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(2-3):263-272.
- [9] Hirschfield GM, 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.
- [10] Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis[J]. N Engl J Med, 2016,375(7):631-643.
- [11] Samur S, Klebanoff M, Banken R, et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis[J]. Hepatology, 2017, 65(3): 920-928.
- [12] Pratt DS. Primary Biliary Cholangitis-A New Name and a New Treatment[J]. N Engl J Med, 2016,375(7):685-687.
- [13] Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, et al. 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity[J]. J Med Chem, 2002, 45(17):3569-3572.
- [14] Keely SJ, Walters JR. The Farnesoid X Receptor: Good for BAD [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2016, 2(6):725-732.
- [15] de Boer JF, Schonewille M, Boesjes M, et al. Intestinal Farnesoid X Receptor Controls Transintestinal Cholesterol Excretion in Mice[J]. Gastroenterology, 2017,152(5):1126-1138.
- [16] Plass JR, Mol O, Heegsma J, et al. Farnesoid X receptor and bile salts are involved in transcriptional regulation of the gene encoding the human bile salt export pump[J]. Hepatology, 2002, 35(3):589-596.
- [17] Fiorucci S, Antonelli E, Rizzo G, et al. The nuclear receptor SHP mediates inhibition of hepatic stellate cells by FXR and protects against liver fibrosis[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5):1497-1512.
- [18] Fiorucci S, Rizzo G, Antonelli E, et al. Cross-talk between farnesoid-X-receptor (FXR) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to the antifibrotic activity of FXR ligands in rodent models of liver cirrhosis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 315(1):58-68.
- [19] Vignozzi L, Morelli A, Filippi S, et al. Farnesoid X receptor activation improves erectile function in animal models of metabolic syndrome and diabetes[J]. J Sex Med, 2011, 8(1):57-77.
- [20] Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, et al. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker(fa/fa) obese rats[J]. J Lipid Res, 2010,51(4):771-784.

- [21] Beuers U, Kremer AE, Bolier R, et al. Pruritus in cholestasis: facts and fiction[J]. *Hepatology*, 2014, 60(1):399-407.
- [22] Rische E, Azarm A, Bergasa NV. Itch in primary biliary cirrhosis: a patients' perspective[J]. *Acta Derm Venereol*, 2008, 88(1):34-37.
- [23] Kremer AE, Namer B, Bolier R, et al. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(Suppl 2):164-175.
- [24] Alemi F, Kwon E, Poole DP, et al. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4):1513-1530.
- [25] Rizzo G, Passeri D, De Franco F, et al. Functional characterization of the semisynthetic bile acid derivative INT-767, a dual farnesoid X receptor and TGR5 agonist[J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 78(4):617-630.
- [26] Trivedi HD, Lizaola B, Tapper EB, et al. Management of pruritus in primary biliary cholangitis: a narrative review[J]. *Am J Med*, 2017, 130(6):741-744.
- [27] Zhang Y, Yin L, Anderson J, et al. Identification of novel pathways that control farnesoid X receptor-mediated hypocholesterolemia[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(5):3035-3043.

(收稿日期:2017-07-01)

(本文编辑:李媚)

(上接第 1629 页)

巡视、二级护理每 2h 巡视,评估内容:标识、固定、通畅、刻度、引流液。高危导管(鼻胆管、胃手术后的胃管)每隔 4h 记录 1 次,中危导管(普通胃管)每班记录 1 次。优化交接程序,每班进行床边交接班。近年来,更多地研究关注于一些人为因素对于差错的影响,比如工作量以及长时间超负荷的工作^[12]等,因此目前对护士人力配备较以前充足,护士长排班上注重新老护士搭配,能力强弱互补。科室制定培训计划,对新入科人员重点培训,培训后护士理论和技能考核合格。加强督查,方法:每月对科内 10 例鼻胆(胃)管置管患者通过非计划拔管督查表进行督查(表 1),落实整改措施的效果评价。护士长负责将汇总结果于晨会或科室会议上通报,并计算每月的发生率,制成曲线图。建立科室医生、护士 QQ 群或微信群,及时通报发生事件及相关原因分析,起到警示作用,并作为质量持续改进项目进行改进。

表 1 非计划拔管督查表

项目名称	是	否
妥善固定(双道固定)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
管道标识正确	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
通畅	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
按要求观察记录	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
每天评估是否需要继续留置各类导管	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
有宣教	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
患者及家属掌握宣教内容	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
患者自行拔管倾向	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4 小结

导致鼻胆(胃)管患者发生非计划拔管的主要原因是咽喉部不适、导管固定不当、老年患者依从性差、约束不当、缺乏有效沟通和知识宣教以及医务人员缺乏导管管理及督查。2014 年 1 月至 2016 年 12 月本科的非计划拔管率为 11.78%,且拔管后导致的后果比较严重,与医

院规定的目标值 5% 相比,远高于医院规定的非计划拔管的目标值。通过采取降低患者的不适感、规范导管固定和维护流程、提高老年患者的依从性、适当约束、加强沟通宣教、加强导管管理和督查等一系列措施,本科 2017 年 1 月至 6 月的非计划拔管率为 3.4%,大大降低非计划拔管的发生率,对减少患者的重新置管,降低患者因拔管和置管引起的各种并发症,保障患者的生命安全,减少医疗费用及住院天数有着重要意义。

5 参考文献

- [1] 许翠花,张艳红,张玉侠,等.新生儿留置胃管非计划性拔除的现状调查与分析[J]. *中华护理杂志*, 2012, 47(3):241-243.
- [2] 米娜,李洪艳,禹艳,等.鼻胆管固定装置的设计与应用[J]. *局解手术学杂志*, 2015, 24(6):693-694.
- [3] 袁春艳,赵明佳.防止胃癌术后非计划性胃管拔出的护理[J]. *医学信息*, 2013, 26(12):332.
- [4] 蔡美琴,叶洋鹰.品管圈在降低胃管非计划拔管率中的应用[J]. *医学信息*, 2014, 27(2):416-417.
- [5] 范春芳,顾玲妹,朱文亚.重症监护室患者非计划拔管的原因分析与护理[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(3):152-154.
- [6] 朱海美.重症监护室管道护理常见问题分析与干预措施[J]. *世界临床医学*, 2016, 10(10):214-215.
- [7] 李国春,张玲,曾倩倩,等.非计划拔管风险评估表在 ICU 病人中的应用[J]. *护理研究*, 2015, 29(4):1341-1342.
- [8] 黄春燕,周春英,张玉霞,等.手腕约束手套在老年躁动患者非计划性拔管中的应用[J]. *中华现代护理杂志*, 2013, 19(6):721-723.
- [9] 周姝.药物喷雾对留置鼻胆管患者口鼻咽喉舒适度及并发症的影响[J]. *中华护理杂志*, 2015, 50(4):479-481.
- [10] 方丽,李国春,曾倩倩,等.应用嵌插式约束手套防范 ICU 患者非计划性拔管[J]. *护理学杂志*, 2013, 28(15):53-54.
- [11] 李淑玲,熊佳,熊媛媛,等.改良手套式约束带在神经内科 ICU 患者安全中的应用[C]// 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文汇编(上). 2015.
- [12] Ream RS, Mackey K, Leet T, et al. Association of nursing workload and unplanned extubations in a pediatric intensive care unit[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2007, 8(4):366-371.

(收稿日期:2017-08-24)

(本文编辑:李媚)