

· 临床论著 ·

# 自免方联合熊去氧胆酸治疗肝肾阴虚证原发性胆汁性胆管炎随机对照研究

游丽萍<sup>1,2</sup> 郑超<sup>1</sup> 高月求<sup>1</sup> 王灵台<sup>1</sup> 孔晓妮<sup>2</sup> 孙学华<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 观察自免方联合熊去氧胆酸 (UDCA) 治疗肝肾阴虚证原发性胆汁性胆管炎 (PBC) 患者的临床疗效和安全性。**方法** 73 例符合纳入标准的肝肾阴虚证 PBC 患者, 按照随机数字表法分为对照组 37 例和治疗组 36 例, 对照组口服 UDCA 治疗, 治疗组口服自免方联合 UDCA 治疗。比较两组治疗前、治疗后 3、6 个月的中医证候积分、中医证候疗效、碱性磷酸酶 (ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 (GGT)、总胆红素 (TBIL)、总胆汁酸 (TBA)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、凝血酶原时间 (PT)、AST 与血小板 (PLT) 比值指数 (APRI) / 基于 4 项因子的肝纤维化指数 (FIB-4)、血常规、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 的变化, 并观察不良反应。**结果** 73 例患者治疗过程中脱落 8 例, 最终纳入分析 65 例, 对照组 32 例, 治疗组 33 例。对照组有效率为 56.25% (18/32), 治疗组有效率为 96.97% (32/33), 治疗组临床疗效优于对照组 ( $\chi^2=27.375, P<0.05$ )。治疗 3 个月, 两组患者中医证候积分、ALP、GGT 较治疗前明显下降 ( $P<0.05$ ), 且治疗组优于对照组 ( $P<0.05$ )。治疗 6 个月后, 两组患者中医证候积分、ALP、GGT、TBA 较治疗前明显下降 ( $P<0.05$ ), 与对照组同期比较, 治疗组 ALP、GGT 下降更显著 ( $P<0.05$ )。治疗 6 个月后, ALT、AST、PT、APRI 评分、FIB-4 评分均较治疗前明显下降 ( $P<0.05$ ), 但两组比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗期间两组均未见明显不良反应。**结论** 自免方联合 UDCA 能明显改善肝肾阴虚证 PBC 患者的中医证候积分、ALP、GGT, 疗效优于单用 UDCA 治疗, 且安全性良好。

**关键词** 原发性胆汁性胆管炎; 肝肾阴虚证; 熊去氧胆酸; 自免方; 随机对照研究

**Effect of Zimian Formula Combined with Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Primary Biliary Cholangitis Patients with Gan-Shen Yin Deficiency Syndrome: a Randomized Controlled Trial** YOU Li-ping<sup>1, 2</sup>, ZHENG Chao<sup>1</sup>, GAO Yue-qiu<sup>1</sup>, WANG Ling-tai<sup>1</sup>, KONG Xiao-ni<sup>2</sup>, and SUN Xue-hua<sup>1</sup> 1 Department of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203); 2 Central Laboratory, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203)

**ABSTRACT Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Zimian Formula (ZMF) combined with ursodeoxycholic acid (UDCA) in treatment of primary biliary cholangitis (PBC) patients with Gan-Shen yin deficiency syndrome (GSYDS). **Methods** Totally 73 PBC patients with GSYDS in line with the inclusion criteria were assigned to the control group (37 cases) and the treatment group (36 cases) according to random number table. Patients in the control group took UDCA, while those in the treatment group took ZMF combined UDCA. The changes of Chinese medicine (CM) syndrome scores, CM syndrome efficacy, alkaline phosphatase (ALP),  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), total bile acids (TBA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), prothrombin time (PT), aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) / fibrosis index based on the 4 factors (FIB-4), blood routines, creatinine (Cr), urea nitrogen

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.82074336; No.81874436); 上海市 2020 年度“科技创新行动计划”生物医药科技支撑项目 (No.20S21901600)

作者单位: 1. 上海中医药大学附属曙光医院肝病科 (上海 201203); 2. 上海中医药大学附属曙光医院中心实验室 (上海 201203)

通讯作者: 孙学华, Tel: 021-20256506, E-mail: susan\_sxh@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220905.318

(BUN) were compared before treatment, 3 and 6 months after treatment. Adverse reactions were also observed.

**Results** Of the 73 patients, 8 dropped off during the treatment course, and 65 cases were finally included in analysis, 32 patients in the control group and 33 patients in the treatment group. The effective rate of the control group was 56.25% (18/32 cases), and that of the treatment group was 96.97% (32/33 cases). The clinical efficacy of the treatment group was better than that of the control group ( $\chi^2=27.375, P<0.05$ ). After 3 months of treatment, CM syndrome scores, ALP, GGT of the two groups significantly decreased, as compared with those before treatment ( $P<0.05$ ), and the treatment group was better than the control group ( $P<0.05$ ). After 6 months of treatment, the CM syndrome scores, ALP, GGT, and TBA of the two groups significantly decreased, as compared with those before treatment ( $P<0.05$ ). Compared with the control group at the same time points, ALP and GGT decreased more significantly in the treatment group ( $P<0.05$ ). After 6 months of treatment, ALT, AST, PT, APRI scores, and FIB-4 scores decreased more significantly, as compared with those before treatment ( $P<0.05$ ), but there were no differences between the two groups ( $P>0.05$ ). No obvious adverse reactions occurred during the treatment. **Conclusion** ZMF combined UDCA significantly improved CM syndrome score, ALP, GGT of PBC patients with GSYDS, and the curative effect was better than that of UDCA alone with favorable safety.

**KEYWORDS** primary biliary cholangitis; Gan-Shen yin deficiency; ursodeoxycholic acid; Zimian Formula; a randomized controlled trial

原发性胆汁性肝硬化于 2015 年正式更名为原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC), 常见于中老年妇女群体, 是一种慢性自身免疫性胆汁淤积性肝病。乏力、皮肤瘙痒、黄疸, 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 及  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) 含量升高、抗线粒体抗体 (anti-mitochondrial antibody, AMA) 阳性等为该病的主要临床特征, 其病理特点为进行性、非化脓性、破坏性肝内胆小管炎, 严重时可致肝功能衰竭<sup>[1, 2]</sup>。多项流行病学研究提示 PBC 在我国并不是罕见疾病, 其发病率和检出率呈逐年上升趋势<sup>[3-6]</sup>。熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 是最早被美国食品药品监督管理局批准用来治疗 PBC 的一线药物, 但近 40% 的患者对 UDCA 不完全应答, 增大 UDCA 的剂量并不能改善对这类患者的疗效, 需要 UDCA 联合其他药物进行治疗<sup>[7, 8]</sup>。乏力和瘙痒是 PBC 最常见的症状, 严重影响患者的生活质量, 如何改善 PBC 患者的临床症状亦是有待解决的问题。

中医药治疗在改善 PBC 患者的症状和生化指标方面有明显疗效, 与 UDCA 联合治疗效果更加显著<sup>[9-12]</sup>。自免方是上海中医药大学附属曙光医院肝病科高月求教授治疗 PBC 的经验方<sup>[13]</sup>, 但是缺乏临床研究进行疗效评估和安全性观察。本研究旨在通过随机对照临床试验 (randomized controlled trial, RCT) 观察患者的症状改善、胆汁淤积指标和安全性指标变化, 评估自免方联合 UDCA 治疗肝肾阴虚证

PBC 患者的临床疗效和安全性。

## 资料与方法

### 1 诊断标准

1.1 PBC 诊断标准 参照《原发性胆汁性肝硬化诊断和治疗共识》<sup>[14]</sup> 符合以下 3 个标准中的 2 项即可确诊。即: (1) 反应胆汁淤积的指标如 ALP、GGT 升高; (2) 血清 AMA 或 AMA-M2 阳性; (3) 肝脏组织病理学符合 PBC。若 AMA 阴性但具有典型肝内胆汁淤积生物化学改变且活组织检查符合 PBC 病理学特征, 诊断为 AMA 阴性的 PBC。

1.2 中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[15]</sup> 属肝肾阴虚证。(1) 主症: ①腰膝酸软; ②黄疸; ③胁肋隐痛; ④五心烦热; ⑤乏力倦怠; (2) 次症: ①耳鸣耳聋; ②面色晦暗; ③皮肤瘙痒; ④腹部胀满; ⑤咽干口燥; (3) 舌脉: 舌质红, 少苔或无苔, 脉沉细。具备主症 3 项或主症 2 项加次症 2 以上, 同时舌脉符合即可确诊。

2 纳入标准 (1) 符合 PBC 的诊断标准及中医辨证分型标准; (2) 年龄 18~75 岁, 性别不限; (3) 患者知情同意, 志愿接受治疗, 且不具有排除标准中的任意 1 项。

3 排除标准 (1) 孕妇或哺乳期妇女; (2) 同时合并有病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎等; (3) 伴有心、肾、肺、内分泌等严重原发病者, 不愿意或不能配合完成调查者; (4) 血清学检查提示丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 或者天门冬氨酸氨基转移

酶 (aspartate aminotransferase, AST) ≥ 正常 10 倍和 (或) 总胆红素 (total bilirubin, TBIL) ≥ 正常 3 倍者, 白蛋白 < 32 g/L 者, 有重型肝炎倾向者; (5) 出现感染、大量腹水、总胆管狭窄、结石等肝外胆汁淤积性疾病者。

4 样本量估算 按照 RCT 的样本含量估计方法<sup>[16]</sup>, 公式  $N = [p^1 \times (1-p^1) + p^2 \times (1-p^2)] / (p^2 - p^1)^2 \times (u\alpha / 2 + u\beta)^2$ , 根据 1 项系统评价研究结果显示 UDCA 治疗 PBC 患者, 在治疗 6 个月后患者的症状改善率为 60%<sup>[17]</sup>, 本研究期望通过采用自免方联合 UDCA 治疗, 使临床症状改善率提高到 92% 以上。p<sup>1</sup>=0.6, p<sup>2</sup>=0.92, 取双侧 α=0.05, β=0.10, 按照 10% 的脱落率计算, 计算得每组需入组样本量为 36 例。

5 一般资料 73 例均为 2017 年 1 月 - 2018 年 12 月于上海中医药大学附属曙光医院肝病科住院及门诊就诊的患者, 均符合纳入标准, 采用随机数字表法随机分为 2 组, 对照组 37 例, 治疗组 36 例。两组患者一般资料 (表 1) 比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。本研究已通过上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审批 (No.2017-390-18-01)。

6 治疗方法 对照组予 UDCA (250mg/粒, Dr. Falk Pharma GmbH, 生产批号: H20150365), 每天 13~15 mg/kg, 分 3 次口服; 治疗组予 UDCA (剂量同对照组) 联合自免方 (北沙参 10 g 麦冬 10 g 当归 15 g 生地黄 30 g 枸杞子 12 g 佛手 6 g 炒白术 15 g 白花蛇舌草 15 g 豨莶草 15 g), 每天 1 剂, 分 2 次口服。中药饮片由上海中医药大学附属曙光医院提供并统一煎制。两组疗程均为 6 个月, 每 3 个月进行 1 次指标检测。

### 7 观察指标和检测方法

7.1 中医证候积分评定 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[15]</sup> 中医证候积分量表。根据主症 (腰膝酸软、黄疸、胁肋隐痛、五心烦热、乏力倦怠) 和次症 (耳鸣耳聋、面色晦暗、皮肤瘙痒、脘腹胀满、咽干口燥), 建立中医证候量表, 按正常、轻、中、重 4 个等级, 主症记为 0、2、4、6 分, 次症记为 0、1、3、5 分, 得分越高提示症状越严重。

7.2 血清 ALP、GGT、TBIL、总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 检测 采用全自动血液分析仪 (型号:

AU5800, 贝克曼库尔特公司产品) 检测。

7.3 血清 ALT、AST、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 检测 ALT、AST 采用全自动血液分析仪 (型号: AU5800, 贝克曼库尔特公司产品) 检测; PT 采用全自动血液分析仪 (型号: CS-5100, Sysmex 公司产品) 检测。

7.4 安全性指标 血清白细胞 (white blood cell, WBC)、红细胞 (red blood cell, RBC)、血小板 (blood platelet, PLT)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 检测, 均采用全自动血液分析仪 (型号: AU5800, 贝克曼库尔特公司产品) 检测。

7.5 肝硬化无创诊断模型指标评分 AST 与 PLT 比值指数 (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI) 评分 = [AST (U/L) / 正常值上限] × PLT (10<sup>9</sup>/L) × 100; 基于 4 项因子的肝纤维化指数 (fibrosis index based on the 4 factors, FIB-4) 评分 = [年龄 (岁) × AST (U/L)] / [PLT (10<sup>9</sup>/L) × √ALT (U/L)]<sup>[18]</sup>。

8 中医证候疗效判定 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[15]</sup>, 采用尼莫地平法计算, 疗效指数 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。疗效判定标准: 临床痊愈: 主要症状、体征消失或基本消失, 疗效指数 >90%; 显效: 主要症状、体征明显改善, 疗效指数 70%~90%; 有效: 主要症状、体征明显好转, 疗效指数 30%~69%; 无效: 主要症状、体征无明显改善, 甚或加重, 疗效指数 <30%。

9 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件, 正态分布资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 偏态分布资料用中位数和四分位数 [Median (inter - quartile range), M (IQR)] 表示, 计量资料选用 t 检验或秩和检验, 计数资料用  $\chi^2$  检验, 等级资料用秩和检验, 多个时间点相关样本比较采用重复测量方差分析或非参数检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

1 病例流程图 (图 1) 本研究共纳入 73 例, 治疗过程中自觉疗效不佳、失访等的原因脱落 8 例 (对照组 5 例, 治疗组 3 例), 最终纳入分析 65 例 (对照组 32 例, 治疗组 33 例)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组 (37 例)	治疗组 (36 例)	t/χ	P 值
性别 (例男/女)	6/31	4/32	0.402	0.526
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	58.70 ± 10.26	55.81 ± 11.75	1.527	0.221
病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	4.84 ± 1.77	4.26 ± 1.89	0.494	0.484

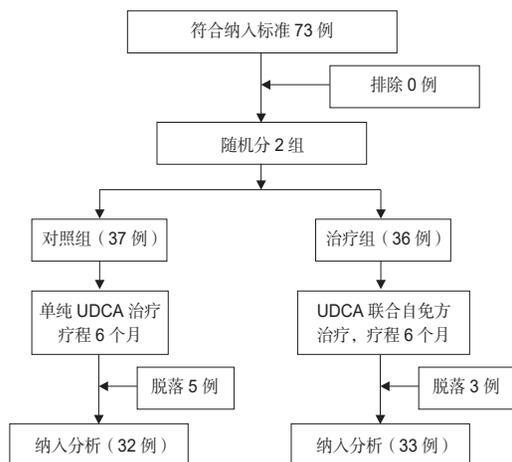


图 1 病例流程图

2 两组治疗前后中医证候积分比较 (表 2) 治疗 3、6 个月后, 两组患者中医证候积分均较本组治疗前下降 ( $P<0.05$ ), 且治疗组优于对照组 ( $P<0.05$ )。

3 中医证候疗效比较 治疗 6 个月后, 对照组临床痊愈 0 例, 显效 0 例, 有效 18 例, 无效 14 例, 总有效率为 56.25% (18/32), 治疗组临床痊愈 2 例, 显效 14 例, 有效 16 例, 无效 1 例, 总有效率为 96.97% (32/33)。两组患者中医证候疗效比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=27.375, P<0.05$ )。

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	中医证候积分
对照	32	治疗前	11.72 ± 3.34
		治疗 3 个月	9.31 ± 3.01*
		治疗 6 个月	8.28 ± 2.64*
治疗	33	治疗前	12.76 ± 3.06
		治疗 3 个月	7.52 ± 2.62* <sup>△</sup>
		治疗 6 个月	3.85 ± 1.94* <sup>△</sup>

注: 与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ , 与对照组同期比较, <sup>△</sup> $P<0.05$

4 两组治疗前后 ALP、GGT、TBIL、TBA 比较 (表 3) 治疗 3 个月后, 两组患者 ALP、GGT 较本组治疗前明显降低 ( $P<0.05$ )。治疗 6 个月后, 两组患者 ALP、GGT、TBA 较本组治疗前亦明显降低 ( $P<0.05$ )。且治疗组 ALP、GGT, 降低程度较对照组更大 ( $P<0.05$ )。

5 两组治疗前后 ALT、AST、PT 及 APRI、FIB-4 评分比较 (表 4) 治疗 6 个月后, 两组患者 ALT、AST、PT 及 APRI、FIB-4 评分均较治疗前明显降低 ( $P<0.05$ ); 但两组间比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

6 两组治疗前后 WBC、RBC、PLT、Cr、BUN 指标比较 (表 5) 两组患者 WBC、RBC、

表 3 两组治疗前后 ALP、GGT、TBIL、TBA 比较 [M (IQR)]

组别	例数	时间	ALP (U/L)	GGT (U/L)	TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )
对照	32	治疗前	165.50 (136.25, 199.00)	163.16 (73.12, 197.11)	15.11 (11.23, 18.93)	29.00 (6.09, 41.97)
		治疗 3 个月	151.00 (95.00, 212.50)*	96.17 (69.85, 161.64)*	14.53 (12.03, 21.16)	13.60 (8.26, 40.25)
		治疗 6 个月	132.50 (89.50, 188.25)*	83.40 (45.00, 182.25)*	15.50 (11.18, 20.35)	8.30 (5.83, 23.03)*
治疗	33	治疗前	180.00 (141.50, 249.50)	128.70 (81.85, 186.29)	16.34 (13.15, 24.65)	20.89 (12.73, 54.11)
		治疗 3 个月	125.00 (111.00, 169.00)*	75.10 (39.65, 132.56)*	17.18 (13.60, 22.04)	19.50 (10.30, 45.53)
		治疗 6 个月	98.00 (84.50, 120.50)* <sup>△</sup>	62.00 (32.50, 80.50)* <sup>△</sup>	16.60 (13.80, 21.90)	14.60 (7.69, 30.38)*

注: 与本组治疗前比较, \* $P<0.05$ ; 与对照组同期比较, <sup>△</sup> $P<0.05$

表 4 两组治疗前后 ALT、AST、PT 及 APRI、FIB-4 评分比较 [M (IQR)]

组别	例数	时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	PT (s)	APRI (分)	FIB-4 (分)
对照	32	治疗前	36.00 (27.50, 75.50)	36.00 (27.50, 75.50)	12.70 (12.23, 13.45)	0.61 (0.35, 1.43)	2.13 (1.52, 3.43)
		治疗 3 个月	32.00 (26.00, 43.50)	32.00 (26.00, 43.50)	12.50 (11.90, 13.15)	0.45 (0.35, 0.80)	2.07 (1.55, 2.83)
		治疗 6 个月	31.00 (25.00, 43.50)*	31.00 (25.00, 43.50)*	12.30 (11.83, 13.08)*	0.45 (0.29, 0.59)*	1.95 (1.63, 2.45)*
治疗	33	治疗前	37.00 (24.00, 74.00)	45.00 (32.00, 81.50)	12.80 (11.80, 13.30)	0.90 (0.46, 1.93)	2.63 (1.66, 5.61)
		治疗 3 个月	28.00 (17.50, 42.50)	33.00 (26.50, 51.00)	12.50 (11.65, 13.35)	0.56 (0.34, 1.42)	2.84 (1.58, 6.50)
		治疗 6 个月	25.00 (19.50, 44.50)*	32.00 (26.50, 45.00)*	12.20 (11.50, 13.25)*	0.44 (0.32, 1.33)*	2.43 (1.51, 5.83)*

注: 与本组治疗前比较, \* $P<0.05$

表 5 两组治疗前后 WBC、RBC、PLT、Cr、BUN 指标比较 [M (IQR) /  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	例数	时间	WBC ( $\times 10^9/L$ )	RBC ( $\times 10^9/L$ )	PLT ( $\times 10^9/L$ )	Cr ( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN (mmol/L)
对照	32	治疗前	4.28 (3.89, 4.70)	5.00 (4.23, 6.48)	182.53 ± 67.79	56.02 (49.96, 68.93)	5.02 (3.94, 5.88)
		治疗 6 个月	4.36 (3.84, 4.83)	5.30 (4.20, 6.83)	192.38 ± 84.44	57.60 (51.00, 70.80)	4.98 (3.96, 5.83)
治疗	33	治疗前	4.12 (3.87, 4.50)	4.70 (3.60, 6.50)	156.82 ± 81.35	57.00 (48.98, 66.05)	6.60 (3.85, 6.57)
		治疗 6 个月	4.14 (3.97, 4.46)	5.30 (3.75, 6.80)	171.48 ± 77.45	60.00 (50.10, 74.00)	4.80 (4.14, 5.79)

PLT、Cr、BUN 治疗前后比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

7 不良反应观察 两组患者在整个治疗过程中, 治疗组出现了 1 例不良反应, 为服用中药后出现腹泻, 未经特殊处理, 继续服药 3 天后未再出现腹泻。

## 讨 论

PBC 是一种肝内慢性胆汁淤积性自身免疫性肝病, 严重可进展到肝硬化, ALP、GGT 是反应胆汁淤积的重要指标<sup>[19]</sup>。UDCA 通过提高胆汁酸中的构成比例、降低胆汁酸性导致的毒性、作用于糖皮质激素受体调节免疫等作用治疗 PBC, 但仍有近 40% 患者对 UDCA 反应不佳<sup>[7, 20]</sup>。乏力是 PBC 最常见症状之一, 但是目前尚无关于治疗 PBC 乏力治疗的推荐意见<sup>[21]</sup>。因此, PBC 的临床治疗仍需要更好的干预手段。

PBC 自然病程长, 病因病机复杂, 无法用单一病机概括<sup>[22-25]</sup>, 多项研究表明肝肾阴虚是 PBC 的核心证型<sup>[26-28]</sup>。自免方在涵养肝阴第一良药一贯煎的基础上, 用佛手替代川楝子, 并增加健脾益气的炒白术, 清热利湿的白花蛇舌草、豨莶草组成<sup>[13]</sup>。其中生地黄为君药, 补益肝肾, 滋阴养血, 当归、枸杞、麦冬、北沙参为臣药, 前两者养血柔肝, 后两者滋养肺阴, 佛手、炒白术、白花蛇舌草、豨莶草为佐药, 舒肝解郁、补气健脾、清热利湿。全方共奏滋补肝肾、疏肝理气、健脾益气、清热利湿之效, 主治肝肾阴虚之证。

本研究结果表明, 治疗 6 个月后, 自免方联合 UDCA 治疗组改善中医证候积分, 有效率高于单用 UDCA 对照组, 提示自免方在改善肝肾阴虚证的症状方面疗效肯定, 这正是中医药治疗 PBC 的优势。胆汁淤积指标 ALP、GGT 水平, 两组患者治疗 6 个月后均较治疗前下降, 治疗组比对照组下降更显著, 提示自免方联合 UDCA 比单用 UDCA 治疗 PBC 具有更好的降低胆汁淤积的作用, 可能是自免方本身具有降低胆汁淤积作用, 也可能协助 UDCA 发挥作用, 需进一步探讨。并且自免方长期用药未出现明显不良反应, 具有一定的安全性。

综上所述, 本研究以肝肾阴虚证 PBC 患者为研究对象, 以自免方联合 UDCA 为干预手段, 采用 RCT 方法, 初步证实自免方联合 UDCA 治疗 PBC 优于单用 UDCA 治疗, 可以更好地改善肝肾阴虚证 PBC 患者的临床症状和胆汁淤积指标, 且安全性良好。本次临床研究未做肝脏硬度值检测、肝活检组织

学检查, 同时缺乏双盲和安慰剂对照, 降低了结果的可比性和可信度。并且研究病例有限, 研究时间较短, 未来可扩大病例数、延长观察时间, 进一步验证自免方联合 UDCA 治疗肝肾阴虚证 PBC 患者的临床疗效。

利益冲突: 无。

## 参 考 文 献

- [1] Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47 ( 11 ): 924-926.
- [2] 李晓姝, 曾辉, 王宪波. 原发性胆汁性肝硬化的免疫发病机制研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31 ( 8 ): 1365-1369.
- [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 ): e31-38.
- [4] Wang L, Gershwin ME, Wang FS. Primary biliary cholangitis in China[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32 ( 3 ): 195-203.
- [5] 张丽, 白石山. 呼和浩特市城区原发性胆汁性肝硬化住院患者流行病学调查 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16 ( 10 ): 6-7.
- [6] 王立峰, 李元元, 金磊, 等. 原发性胆汁性肝硬化的流行病学与自然史变迁 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31 ( 2 ): 165-170.
- [7] Gong Y, Huang Z, Christensen E, et al. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 ( 8 ): 1799-1807.
- [8] 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 ( 3 ): 715-720.
- [9] 陈秀清, 曹海芳. 利胆祛湿方对肝胆湿热型原发性胆汁性肝硬化患者外周血 T 细胞亚群的调节作用 [J]. *四川中医*, 2018, 36 ( 11 ): 103-105.
- [10] 廖娇, 杨帆, 罗欣拉, 等. 益气活血利胆法联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察 [J]. *湖北中医杂志*, 2014, 36 ( 1 ): 13-14.

- [ 11 ] 曹学斌. 中医药治疗原发性胆汁性肝硬化临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6 ( 13 ): 31-32.
- [ 12 ] 游丽萍, 郑超, 张景豪, 等. 中药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎临床疗效 Meta 分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30 ( 1 ): 60-64, 99.
- [ 13 ] 郑彦希, 孙学华, 游丽萍, 等. 高月求教授“自免方”组方思路及其应用[J]. 上海医药, 2021, 42 ( 9 ): 21-22, 25.
- [ 14 ] 陈成伟, 成军, 窦晓光, 等. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 ( 12 ): 1980-1988.
- [ 15 ] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版, 2002: 388-390.
- [ 16 ] Columb MO, Stevens A. Power analysis and sample size calculations[J]. Current Anaesth Crit Care, 2008, 19 ( 1 ): 12-14.
- [ 17 ] 杜莹, 方蕾. 中药汤剂/中成药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 ( 1 ): 68-73.
- [ 18 ] 石荣亚, 甄真, 陈宇萍, 等. Fibroscan、APRI、FIB-4 对肝纤维化及肝硬化的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 ( 23 ): 5719-5721.
- [ 19 ] Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17 ( 2 ): 93-110.
- [ 20 ] Cazzagon N, Floreani A. Primary biliary cholangitis: treatment[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37 ( 2 ): 99-104.
- [ 21 ] Jopson L, Dyson JK, Jones DE. Understanding and treating fatigue in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis[J]. Clin Liver Dis, 2016, 20 ( 1 ): 131-142.
- [ 22 ] 王欣欣. 原发性胆汁性胆管炎的中医病机研究[D]. 山东: 青岛大学, 2018.
- [ 23 ] 范兴良, 戴瑶瑶, 高勤, 等. 论“阴常不足”与原发性胆汁性胆管炎[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24 ( 6 ): 739-741.
- [ 24 ] 钟利国. 滋阴柔肝法联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎临床研究[J]. 中医药信息, 2017, 34 ( 3 ): 61-63.
- [ 25 ] 甘霞, 赵新芳, 林红, 等. 清营活血汤对原发性胆汁性肝硬化肝胆湿热型的疗效以及对外周血 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 ( 11 ): 161-164.
- [ 26 ] 郑玥琪, 陈建杰, 陈逸云, 等. 原发性胆汁性胆管炎中医证型与证素分布特点文献分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34 ( 4 ): 814-819.
- [ 27 ] 杨将领, 张美珠, 张斌. 74 例原发性胆汁性肝硬化患者中医证型及临床特征分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25 ( 4 ): 209-211.
- [ 28 ] 张宁, 宫嫚, 周双男, 等. 原发性胆汁性肝硬化中医证候分型文献分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16 ( 5 ): 445-447.

(收稿: 2022-06-08 在线: 2022-09-22)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

## 中国中西医结合杂志社微信公众号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公众号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》及 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。



中国中西医结合杂志