

奥贝胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎的 Meta 分析

罗 准 李明准 崔 巍

摘 要 **目的** 评价奥贝胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎的疗效及安全性。**方法** 截至 2018 年 6 月计算机检索 Pubmed、Embase 及 Cochrane 数据库,纳入奥贝胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎的所有随机对照试验,并进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 3 个随机对照试验,包括 440 例患者。结果显示,奥贝胆酸能显著改善原发性胆汁性胆管炎患者的肝功能。奥贝胆酸治疗组碱性磷酸酶下降水平明显高于安慰剂组 ($OR = 0.51, 95\% CI: 0.42 \sim 0.59, P < 0.00001$)。奥贝胆酸治疗组不良反应发生率与安慰剂组比较,差异无统计学意义 ($OR = 2.73, 95\% CI: 0.98 \sim 7.55, P = 0.054$)。奥贝胆酸治疗组的瘙痒发生率显著高于安慰剂组 ($OR = 3.05, 95\% CI: 1.99 \sim 4.66, P < 0.00001$)。**结论** 奥贝胆酸能显著改善原发性胆汁性胆管炎患者的肝功能,在瘙痒发生率方面,奥贝胆酸组高于安慰剂组。但鉴于纳入研究的患者数目少,平均观察期短,因此所得结论需扩大样本进一步验证。

关键词 原发性胆汁性胆管炎 奥贝胆酸 熊去氧胆酸 Meta 分析

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.035

Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis: A Meta - Analysis. Luo Zhun, Li Mingzhun, Cui Wei. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Liaoning 110000, China

Abstract Objective To evaluate the efficacy and safety of obeticholic acid for treatment of primary biliary cholangitis. **Methods** Database search of Pubmed, Embase and Cochrane Library (up to June 2018) was conducted. The quality of included randomized controlled trials about obeticholic acid for primary biliary cholangitis was assessed, then Meta analysis was performed. **Results** Three trials with 440 participants were included. The results of Meta - analysis showed that compared with the placebo group, obeticholic acid significantly improved the liver function of patients with primary biliary cholangitis. Obeticholic acid was superior to placebo for the decreased levels of alkaline phosphatase [odds ratio (OR) = 0.51, 5% confidence interval (95% CI: 0.42 - 0.59), $P < 0.00001$]. As for the incidence of adverse effects, obeticholic acid was not superior to placebo (OR = 2.73, 95% CI: 0.98 - 7.55, $P = 0.054$). In terms of the pruritus incidence, the rate for obeticholic acid was superior to placebo (OR = 3.05, 95% CI: 1.99 - 4.66, $P < 0.00001$). **Conclusion** Based on the evidence in this Meta - analysis, obeticholic acid can ameliorate primary biliary cholangitis, which was superior to placebo in the pruritus incidence. Due to limitation of the quality of included studies and the short average observation period, larger sample and more clinical trials are needed to further support this conclusion.

Key words Primary biliary cholangitis; Obeticholic acid; Ursodeoxycholic acid; Meta - analysis

原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 是一种慢性、进展性的自身免疫性肝内胆汁淤积性疾病,多见于中老年女性,既往被称为原发性胆汁性肝硬化,以淋巴细胞性胆管炎和静脉内胆管破坏为特点,可发展为肝硬化、肝衰竭甚至死亡^[1-3]。熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 是目前公认的治疗 PBC 的最主要药物,但在 UDCA 治疗的患者中,约 40% 的患者反应不敏感,且这些患者肝移植的存活率明显低于 UDCA 敏感患者^[4,5]。随着奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA) 于 2016 年被美国 FDA 批准用于治疗成人 PBC,为 UDCA 不敏感患者带来了更多

希望^[6]。OCA 是一种半合成的鹅去氧胆酸类似物,可以通过激活法尼醇 X 受体达到抑制胆汁酸合成、刺激胆汁分泌来保护肝细胞的作用,并且通过调节其他通路达到抗炎和抗纤维化作用^[7-10]。目前部分临床试验表明,OCA 可以为 UDCA 不敏感的 PBC 患者提供有效的治疗选择,其不仅能够改善 PBC 患者的肝功能,有效降低患者血清碱性磷酸酶及其他生化指标水平,并且能够调节免疫反应及炎性过程^[11]。为了更可靠地评价 OCA 对 PBC 的疗效,本研究对 OCA 治疗 PBC 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 进行了 Meta 分析。

材料与方法

1. 文献检索:截至 2018 年 6 月分别检索 Pubmed 数据库、Embase 数据库及 Cochrane 协作网。检索词

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院

通讯作者:崔巍,电子信箱:weicuisy@163.com

为奥贝胆酸(obeticholic acid)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis)。Pubmed 检索式为“(“obeticholic acid”[Supplementary Concept]) OR obeticholic acid OR Ocaliva OR 6ECDCA OR DSP1747 OR INT747 OR OCA) AND (“primary biliary cholangitis”[Mesh] OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC)”；Embase 检索式为“(obeticholic AND (‘acid’/exp OR acid) OR ‘ocaliva’/exp OR ocaliva OR 6ecdca OR dsp1747 OR ‘int747’/exp OR int747 OR oca) AND (‘primary biliary cholangitis’/exp OR ‘primary biliary cholangitis’ OR ‘primary biliary cirrhosis’/exp OR ‘primary biliary cirrhosis’ OR pbc)”。Cochrane 检索式为“(obeticholic acid OR Ocaliva OR 6ECDCA OR DSP1747 OR INT747 OR OCA) AND (primary biliary cholangitis OR Primary Biliary Cirrhosis OR PBC)”。

2. 文献纳入/排除标准：(1)研究类型：①纳入标准：凡是有关 OCA 治疗 PBC 的 RCT 全文及摘要均予纳入，语种不限；②排除标准：假随机试验、文中未提到随机字样的文献、非随机对照试验。(2)研究对象：①纳入标准：年龄、性别不限，符合本病诊断标准，无论病情轻重、缓急均被纳入；②排除标准：入组前有使用秋水仙碱、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等免疫抑制剂或全身性皮质类固醇药物史；合并自身免疫性肝炎、急慢性病毒性肝炎、药物性肝损害、酒精性脂肪性肝病等。(3)干预措施：试验组采用 OCA 治疗，治疗开始的时间、疗程、剂量不限。对照组采用安慰剂或者空白对照治疗。试验组和对照组也可同时接受相同剂量、疗程的其他药物治疗。

3. 资料提取：由 2 名作者独立地对入选文献进行资料提取，内容主要包括：(1)纳入研究的基本信息。(2)研究对象特征。(3)研究方法 & 试验设计细节。(4)干预措施。(5)治疗时间。(6)研究过程中各研究组肝功能、不良反应(包括瘙痒)的发生情况。

4. 质量评价：纳入文献的方法学质量评价采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的方法，内容主

要包括：(1)随机分配方法。(2)分配方法隐藏。(3)盲法。(4)退出及失访的发生情况。(5)意向性治疗(intent to treat,ITT)分析原则。

5. 统计学方法：应用 Cochrane 协作网提供的 *Revman* 5.3 软件，计算 OR 及 95% CI，若异质性 *Q* 检验显示差异无统计学意义，选用固定效应模型；反之，则采用随机效应模型。各个疗效判定指标的分析均遵循 ITT 分析的原则。

结 果

1. 检索结果：初检获得文献 454 篇，根据纳入及排除标准，通过阅读标题、摘要、全文，最终纳入 3 个 RCT 研究，全部为英文文献，均为全文(图 1)^[12-14]。本研究共计 440 例 PBC 患者，其中 OCA 治疗组 306 例、对照组 134 例。纳入研究的基本特征详见表 1。

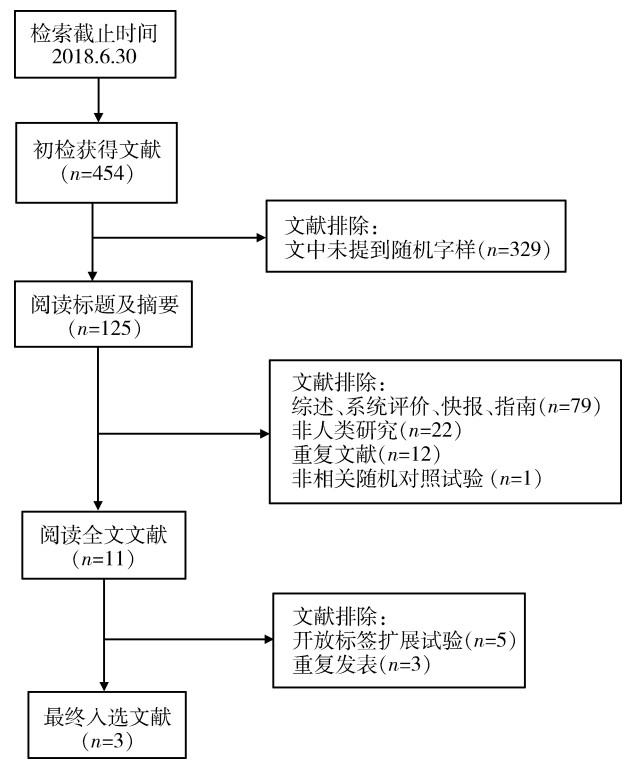


图 1 文献筛选流程图

表 1 OCA 治疗 PBC Meta 分析纳入研究的基本特征

纳入研究	类型	对照	病例数 T/C	年龄[岁(SD)或(范围)]		性别 男性/女性	观察期 (月)	OCA 剂量(mg)
				T	C			
Hirschfield 等 ^[12]	全文	安慰剂	127/38	55.2(8.9)	54.8(8.5)	8/157	3	10~50
Nevens 等 ^[13]	全文	安慰剂	143/73	56(11)	56(10)	20/196	12	5~10
Kowdley 等 ^[14]	全文	安慰剂	36/23	54(47~62)	54(48~63)	9/50	3	10~50

2. 纳入研究的方法学质量：纳入研究的 2 个 RCT^[12,14]描述了随机分组序列由计算机分配产生，另

一个^[13]仅提及采用随机分组但未具体描述方法。3 个 RCT^[12-14]均采用了双盲，但均对随机分配方案隐

藏情况未提及。3 个 RCT^[12~14] 均明确指出两组基线情况具有可比性,共有 40 例患者退出或失访,且均采

用了 ITT 分析原则(表 2)。

表 2 OCA 治疗 PBC Meta 分析纳入研究的方法学质量

纳入研究	随机分配方法	分配隐藏	盲法	基线情况	退出/失访	ITT 分析
Hirschfield 等 ^[12]	计算机随机	未提及	双盲	相似	23	是
Nevens 等 ^[13]	提及未具体描述	未提及	双盲	相似	8	是
Kowdley 等 ^[14]	计算机随机	未提及	双盲	相似	9	是

3. 对患者肝功能的影响:3 个 RCT^[12~14] OCA 各个治疗组均能显著改善患者肝功能,治疗组碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和胆红素水平均较安慰剂组有较为明显的改善趋势(表 3)。

表 3 OCA 对 PBC 患者肝功能的影响

纳入研究	OCA 剂量	ALP	GGT	ALT	AST	胆红素*	白蛋白*
Hirschfield 等 ^[12]	10	++	++	++	++	+	NR
	25	++	++	++	++	+	NR
	50	++	++	++	++	+	NR
Nevens 等 ^[13]	10	++	++	++	++	+	-
	5~10	++	++	++	++	+	-
Kowdley 等 ^[14]	10	++	++	++	-	++	-
	50	++	++	++	-	++	-

NR. 未报道;+. 有所改善;++. 显著改善;- . 无变化;* . 基线正常

4. 对患者 ALP 下降水平影响:3 个 RCT^[12~14] (包括 440 例患者)提供了 OCA 与安慰剂比较对 PBC 患

者 ALP 下降水平的资料,以 ALP 低于正常上限的 1.67 倍,或从基线减少至少 15% 为标准^[13]。各试验间无异质性($P=0.19, I^2=40\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,OCA 治疗组 ALP 下降至标准水平的发生率为 70.50%,安慰剂组为 19.55%,两组比较差异有统计学意义($OR=0.51, 95\% CI:0.42\sim0.59, P<0.00001$,图 2)。

5. 不良反应发生率:仅 2 个 RCT^[12~14] 提供了不良反应发生率的详细资料,提示 OCA 有较严重的不良反应。各试验间无异质性($P=0.20, I^2=40\%$),采用固定效应模型。OCA 治疗组不良反应发生率为 95.10%,安慰剂组为 86.89%,两组间比较差异无统计学意义($OR=2.73, 95\% CI:0.98\sim7.55, P=0.054$,图 3)。瘙痒是所有 OCA 治疗组中最常见的不良反应,各试验间无异质性($P=0.25, I^2=27\%$),采用固定效应模型。OCA 治疗组瘙痒发生率为 68.62%,安慰剂组为 41.04%,两组间比较差异有统计学意义($OR=3.05, 95\% CI:1.99\sim4.66, P<0.00001$,图 4)。

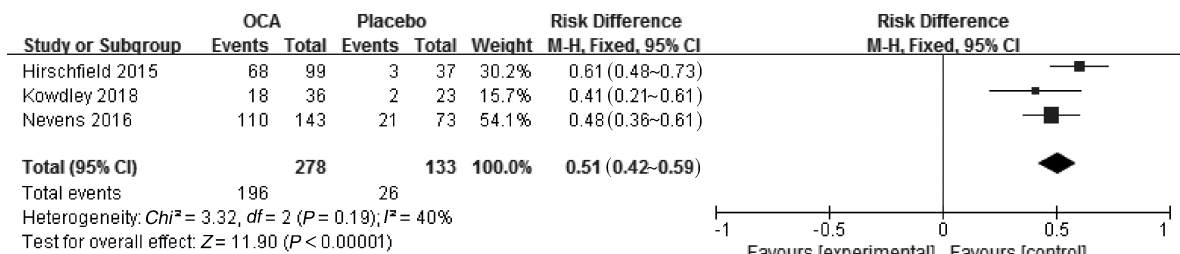


图 2 OCA 治疗 PBC Meta 分析纳入研究的 ALP 下降水平比较

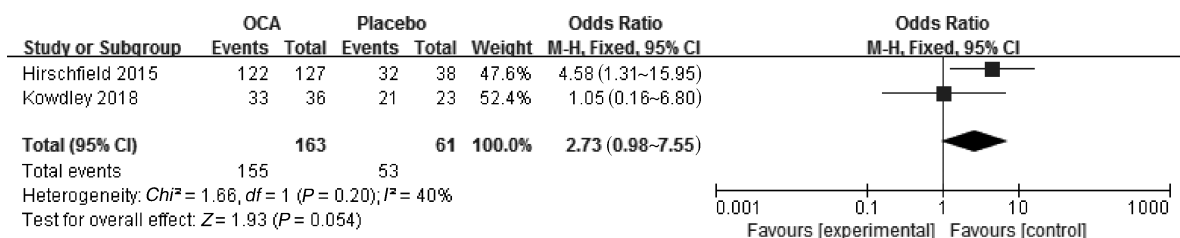


图 3 OCA 和安慰剂对 PBC 患者不良反应发生率的比较

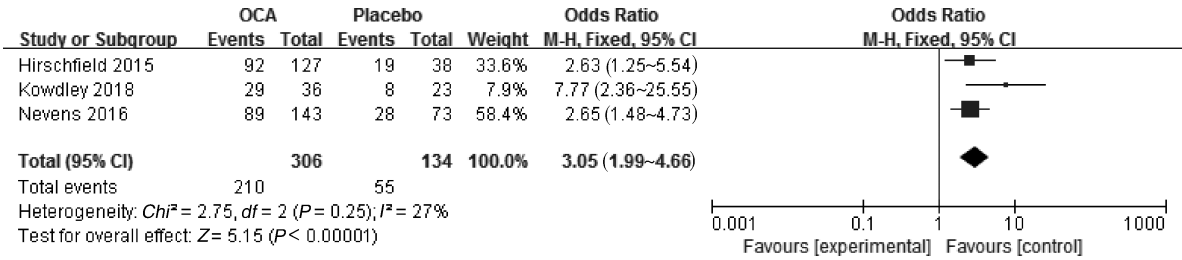


图 4 OCA 和安慰剂对 PBC 患者瘙痒发生率的比较

讨 论

UDCA 是目前公认的治疗 PBC 的最主要药物，但有近 40% 的 PBC 患者对其反应不敏感。而 OCA 是一种法尼醇 X 受体的特异性激动剂，虽然在结构上与 UDCA 相似，但作用机制不一样，且具有互补药理特性。在 OCA 联合 UDCA 治疗 PBC 患者的研究中显示出显著的肝脏生化改善，其中对 UDCA 治疗反应不充分的 PBC 患者尤为明显^[12,13]。而应用 OCA 单药治疗 PBC 时，存在明显生化改善，证实了 OCA 在胆汁酸和胆汁淤积症调节法尼醇 X 受体的作用，并且进一步了解了 OCA 的安全性及有效性，并且表明它与临床获益有很强的相关性^[14]。

在 PBC 患者中，ALP 水平升高是正常水平发生肝移植或死亡风险的 2.0 ~ 2.5 倍，而异常升高的胆红素水平是正常水平发生肝移植或死亡风险的 5.1 ~ 10.7 倍，即使胆红素在正常范围内增加也与 PBC 病情进展明显相关^[15]。本研究显示，OCA 能显著改善患者的肝脏生化指标，包括 ALP 及胆红素水平，而美国 FDA 批准 OCA 用于 PBC 治疗证实了其对肝功能生化指标具有积极作用，但其对于能否有效改善患者肝脏组织学和延长生存期尚存在争议。Samur 等^[16]通过构建了联合使用 OCA + UDCA 及单独使用 UDCA 的 PBC 患者的数学模型来模拟患者的生命历程，通过研究发现，与 UDCA 比较，OCA + UDCA 可使失代偿期肝硬化 15 年累积发生率、肝癌发生率、肝移植率及肝脏相关病死率明显下降，并显著提高患者 15 年无移植生存率。

在整个 OCA 治疗 PBC 的研究过程中，瘙痒是最常见的不良反应。尽管在 PBC 患者中瘙痒是最常见的症状，但其发生率和严重程度均与疾病分期相关^[17,18]。目前 OCA 相关的瘙痒机制尚有待阐明，但研究提出了激活自分泌运动因子通路和 TRG5 通路两种机制。OCA 是否激活了自分泌运动因子通路尚未确定，但研究证实严重的难治性瘙痒治疗后通过降

低自分泌运动因子水平改善瘙痒症状，而当瘙痒再次发生时，自分泌运动因子活性恢复到治疗前水平^[19,20]。OCA 引起的瘙痒可以通过止痒剂或暂时中断 OCA 进行治疗。无论 OCA 的剂量如何，大多数接受临床干预治疗瘙痒症的患者完成了研究。除了瘙痒外，仅少数患者出现了导致研究终止的其他严重不良反应，未发现有因应用 OCA 死亡的患者，在一定程度上证实了 OCA 治疗 PBC 有良好的耐受性，安全性良好。但由于本研究总体数量少，观察期短，所得结果尚不足以令人完全信服。

综上所述，使用 OCA 治疗 PBC 患者能够改善 ALP 水平，总胆红素水平和其他肝脏生化指标，是一种很有前景的新疗法。其中，瘙痒是 OCA 治疗过程中最常见的不良反应，随着 OCA 剂量增加，瘙痒的发生率有所增长。从理论上讲，如果 OCA 能够改善 PBC 患者的肝脏组织学和胆管影像学，只要观察期足够长，必然能出现显著延长生存期的结果。但本研究存在几个限制，主要包括部分研究治疗过程中合并 UDCA 的应用，双盲期短、患者群体小，肝脏组织学及胆管影像学资料未具体提供以及开放标签扩展实验尚未结束等。目前 OCA 对于 UDCA 不敏感的 PBC 患者来说是一个新的治疗时代，更为可靠的适宜药物剂量亦有待进行大规模临床试验研究，随着后续研究的进行，OCA 可能会成为未来长期治疗 PBC 的首选药物。

参考文献

- 1 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, *et al.* Primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2009, 50(1):291 - 308
- 2 Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis [J]. *Lancet*, 2015, 386(10003):1565 - 1575
- 3 Cheung AC, Montano - Loza A, Swain M, *et al.* Time to make the change from 'primary biliary cirrhosis' to 'primary biliary cholangitis' [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 29(6):293
- 4 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(3):871 - 877

- 5 Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, *et al.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD000551
- 6 Markham A, Keam SJ. Obeticholic acid: first global approval [J]. *Drugs*, 2016, 76(12):1221–1226
- 7 Lefebvre P, Cariou B, Lien F, *et al.* Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation [J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1):147–191
- 8 Verbeke L, Farre R, Trebicka J, *et al.* Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats [J]. *Hepatology*, 2014, 59(6):2286–2298
- 9 Neuschwander – Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for noncirrhotic, non – alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo – controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972):956–965
- 10 Ubeda M, Lario M, Muñoz L, *et al.* Obeticholic acid reduces bacterial translocation and inhibits intestinal inflammation in cirrhotic rats [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(5):1049–1057
- 11 Ali AH, Lindor KD. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(13):1809–1815
- 12 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
- 13 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
- 14 Kowdley KV, Luketic V, Chapman R, *et al.* A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis [J]. *Hepatology*, 2018, 67(5):1890–1902
- 15 Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, *et al.* Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow – up study [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6):1338–1349
- 16 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
- 17 Bolier AR, Peri S, Oude Elferink RP, *et al.* The challenge of cholestatic pruritus [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2012, 75(4):399–404
- 18 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
- 19 Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, *et al.* Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions [J]. *Hepatology*, 2012, 56(4):1391–1400
- 20 Sun Y, Zhang W, Evans JF, *et al.* Autotaxin, pruritus and primary biliary cholangitis (PBC) [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(8):795–800

(收稿日期:2018–08–20)

(修回日期:2018–09–14)

胸腔积液凝集物在组织脱落细胞学诊断中的应用

连国亮 陈 东 商建峰 李彦玮 李 倩

摘 要 **目的** 探讨胸腔积液凝集物石蜡包埋切片在细胞学诊断的意义。**方法** 对 105 例住院患者产生凝集物的胸腔积液进行拉片和凝集物包埋连续切片,HE 染色及免疫组织化学染色。**结果** 105 例临床送检有凝集物的胸腔积液标本,采用细胞涂片方法检出恶性肿瘤 84 例,5 例判断不清,16 例非肿瘤性间皮增生。采用细胞蜡块方法检出恶性肿瘤 88 例,17 例非肿瘤性间皮增生。采用胸腔积液凝集物方法检出恶性肿瘤 88 例,17 例非肿瘤性间皮增生。**结论** 胸腔积液凝集物石蜡包埋切片避免了细胞涂片的局限性,切片细胞丰富,易于观察组织脱落细胞的组织学形态,可应用免疫组织化学提高脱落细胞学诊断价值,可降低脱落细胞学的漏诊和误诊风险。

关键词 胸腔积液凝集物 细胞学 脱落细胞 免疫组织化学

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.036

Application of Pleural Coagulants in Cytological Diagnosis of Tissue Exfoliation. Lian Guoliang, Chen Dong, Shang Jianfeng, *et al.* Department of Pathology, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100029, China

Abstract **Objective** Investigate the significance of paraffin embeded pleural agglutination section in cytological diagnosis. **Methods** Totally 105 inpatient cases were collected. Cell smear method, cell block method and pleural agglutination method were used

作者单位:100029 首都医科大学附属北京安贞医院病理科

通讯作者:商建峰,电子信箱:azshangjianfeng@163.com