

· 专家论坛 ·

DOI: 10.12449/JCH251003

## 原发性胆汁性胆管炎相关肝纤维化中医药治疗进展

张晨阳, 张 玮

上海中医药大学附属龙华医院感染科, 上海 200032

通信作者: 张玮, lhyzhangwei@163.com (ORCID: 0009-0005-4211-414X)

**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,易进展为肝纤维化乃至肝硬化。本文总结回顾了中医药联合熊去氧胆酸治疗PBC相关肝纤维化的研究进展。多项研究表明,中西医联合治疗可显著改善PBC相关肝纤维化患者的血清纤维化标志物、无创肝纤维化评分及肝硬度值,且安全性良好,展现出延缓甚至逆转PBC相关肝纤维化进程的潜力。然而,现有证据多基于小样本或短期临床观察,未来仍需开展大样本、高质量的随机对照试验和长期随访研究,并结合现代科技手段深入探索其作用机制,从而进一步验证临床疗效,推动构建循证为基础的中西医结合精准诊疗体系。通过深化研究,中医药有望在PBC相关肝纤维化的治疗领域发挥更为重要的作用。

**关键词:** 原发性胆汁性胆管炎; 肝纤维化; 抗肝纤维化药(中药); 治疗学

**基金项目:** 国家自然科学基金(81673926)

### Advances in traditional Chinese medicine treatment of primary biliary cholangitis-related liver fibrosis

ZHANG Chenyang, ZHANG Wei

Department of Infectious Diseases, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: ZHANG Wei, lhyzhangwei@163.com (ORCID: 0009-0005-4211-414X)

**Abstract:** Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic progressive autoimmune liver disease that often progresses to liver fibrosis and even liver cirrhosis. This article summarizes and reviews the research advances in the combined use of traditional Chinese medicine (TCM) and ursodeoxycholic acid in the treatment of PBC-related liver fibrosis. Various studies have shown that integrated traditional Chinese and Western medicine therapy can improve serum fibrosis markers, noninvasive liver fibrosis scores, and liver stiffness measurement in PBC patients with liver fibrosis, with a relatively good safety profile and a potential to delay or even reverse the progression of PBC-related liver fibrosis. However, current evidence is mainly derived from small-scale or short-term clinical observational studies, and in the future, large-scale high-quality randomized controlled trials and long-term follow-up studies are needed in combination with modern scientific technologies to explore underlying mechanisms, thereby further validating its efficacy and promoting the establishment of an evidence-based precise diagnosis and treatment system based on integrated traditional Chinese and Western medicine therapies. Through in-depth research, TCM is expected to play a more important role in the treatment of PBC-related liver fibrosis.

**Key words:** Primary Biliary Cholangitis; Hepatic Fibrosis; Anti-Hepato Fibrosis Agents (TCD); Therapeutics

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (81673926)

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是好发于中年女性的慢性进行性自身免疫性疾病,以肝内小胆管非化脓性破坏、门静脉炎症和持续肝内胆

汁淤积为主要特征,并伴有血清抗线粒体抗体阳性,若不加以干预,将会导致严重的肝纤维化甚至肝硬化<sup>[1-2]</sup>。随着我国罕见病防治体系建设的推进,PBC先后被列入

2018年《第一批罕见病目录》和2023年《第二批罕见病目录》。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是PBC患者首选治疗药物<sup>[3]</sup>,但近40%的患者对UDCA应答不佳,此类患者疾病进展更为迅速,肝移植率和死亡风险显著升高。在PBC患者肝纤维化治疗方面,越来越多的研究初步证明中医药在抗纤维化方面具有一定优势<sup>[4]</sup>。因此,本文旨在系统梳理中医药对PBC相关肝纤维化的治疗进展,以期为该领域的进一步探索提供参考与研究思路。

中医学无PBC记载,依据其临床表现,常将其归为“胁痛”“积聚”“黄疸”“鼓胀”“痒风”等范畴<sup>[5]</sup>。PBC的形成是多种因素共同作用的结果,其内因以先天禀赋为主,外因包括外感时邪、饮食不节、过度劳倦等<sup>[6]</sup>。金实教授提出“正气亏虚”为PBC的始动因素<sup>[7]</sup>,湿热毒邪外袭,胆络失和日久瘀血渐生,湿热瘀互结最终形成本虚标实、虚实夹杂之候。刘平教授强调“气阴虚损,瘀热内蕴”是其基本病机,主张以益气养阴为本,兼用清热祛瘀软坚之法<sup>[8]</sup>。通过既往研究发现,PBC以气虚血瘀为主要病机,肝气亏虚导致瘀血阻滞,虚瘀胶着阻于肝络,日久发展为肝纤维化<sup>[9]</sup>。

## 1 PBC相关肝纤维化中医药治疗临床研究进展

现代医学研究表明,对UDCA应答不佳的PBC患者经奥贝胆酸挽救治疗后,一旦达到治疗目标,均可有效延缓肝纤维化的进展<sup>[10-11]</sup>。另有研究指出,中医药联合使用能更好地发挥抗肝纤维化作用<sup>[12]</sup>。

**1.1 对血清学指标的影响** 在肝纤维化进程中,肝纤四项,即透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(procollagen type Ⅲ, PCⅢ)、层粘连蛋白(laminin, LN)和Ⅳ型胶原(type Ⅳ collagen, Ⅳ-C)的血清水平变化与疾病严重程度密切相关,是评估肝纤维化程度的重要血清学指标<sup>[13]</sup>。

多项临床研究证实,中药复方及中成药联合西药治疗能有效降低PBC患者肝纤维化血清标志物。一项纳入22项随机对照试验(1 725例患者)的Meta分析指出,与单用UDCA相比,联用特定抗肝纤维化中成药(如扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸)可显著降低肝纤维化标志物水平<sup>[12]</sup>。周保仓等<sup>[14]</sup>将68例PBC患者随机分为A、B两组,A组(34例)予以口服UDCA,B组(34例)在此基础上加用肝爽颗粒,治疗3个月后,A、B两组血清学HA、LN、PCⅢ水平均较治疗前降低( $P$ 值均 $<0.05$ ),B组总体下降水平高于A组,且两组的ALT、AST、GGT以及IL-6水平亦较治疗前下降( $P$ 值均 $<0.05$ )。黄

左宇等<sup>[15]</sup>纳入80例肝胆湿热型PBC患者,并分为对照组和观察组,每组40例。观察组在对照组(UDCA口服4周)的基础上予以退高黄汤(陈皮5g,白茅根9g,黄芪9g,仙鹤草12g,茯苓15g,当归15g,葛根15g,丹皮15g,全瓜蒌30g)加减。结果显示,两组的肝纤四项、纤维结合蛋白、ALT、AST、ALP、肝细胞坏死程度、界面性肝炎严重程度及肝纤维化程度均较治疗前改善( $P$ 值均 $<0.05$ ),且以上指标观察组好转程度均优于对照组,总有效率(36/40)亦高于对照组(29/40)。

现有研究证实,中医药联合UDCA可协同降低PBC患者肝纤维化血清学标志物水平及改善肝功能指标,为中西医结合抗肝纤维化治疗提供了临床依据。血清学指标作为无创、可重复监测手段,在长期随访和疗效动态评估中具有重要价值。当前研究虽存在肝纤四项特异性不足的局限,例如检测结果易受肝脏炎症活动度、肾功能异常等非纤维化因素干扰,且在早期肝纤维化阶段敏感度较低,但这些局限性也为肝纤维化无创评估体系的进一步优化指明了方向<sup>[16]</sup>。未来研究需整合新型生物标志物,结合人工智能算法等提升指标特异性,以期为中西医结合抗肝纤维化提供更高级别的循证依据。

**1.2 对肝硬度值(liver stiffness value, LSV)的影响** 肝弹性测定已被证实可预测PBC患者预后,并广泛应用于临床<sup>[17]</sup>。徐菁等<sup>[18]</sup>研究将119例PBC患者随机分为两组,对照组(59例)应用UDCA治疗,观察组(60例)在此基础上联合柔肝补肾汤(鸡内金15g,生地黄15g,茜草15g,炒白芍15g,黄精15g,醋鳖甲15g,桃仁12g,当归12g,地龙10g,降香10g,麦冬10g,海螵蛸10g)加减。服药3个月后,两组患者的LSV、肝纤四项水平均较治疗前下降,且观察组的改善程度优于对照组( $P$ 值均 $<0.05$ )。此外,该研究显示,观察组对改善中医证候积分(包含乏力、口干、黄疸、瘙痒、胁痛等)、肝功能(ALT、AST、ALP、GGT等)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)均有效,且较为安全可靠。高司成等<sup>[19]</sup>比较了两种治疗方案对老年女性失代偿期PBC患者的疗效,治疗组(36例)采用失笑散合二至丸颗粒联合UDCA治疗,对照组(36例)仅口服UDCA。治疗6个月后,治疗组LSV由初始( $13.60 \pm 2.05$ ) kPa下降至( $9.30 \pm 2.00$ ) kPa,相较于对照组从( $13.32 \pm 2.12$ ) kPa降至( $11.50 \pm 2.05$ ) kPa,治疗组的下降幅度更明显。此外,治疗组在改善血清ALP和TBil等指标方面亦优于对照组。

上述研究表明,中西医结合治疗方案不仅降低了LSV和肝纤四项水平,还改善了中医证候积分、肝功能

及免疫指标,证实了中医药在抗肝纤维化、调节免疫和缓解症状方面的作用。值得注意的是,肝弹性测定技术测量结果易受肥胖、肋间隙狭窄及合并肝腹水等因素干扰,可能导致假性升高<sup>[20]</sup>。此外,目前的研究未明确药物活性成分与抗肝纤维化机制的直接关联,且缺乏肝组织学的验证。未来需结合病理学和影像学等动态评估,并加强中药组分的作用机制探索,从而更全面地评估中医药联合治疗的价值。

1.3 对无创肝纤维化评分的影响 AST/PLT比值指数(APRI)和肝纤维化4因子指数(FIB-4)是评估PBC患者肝纤维化程度的常用无创工具<sup>[21]</sup>。游丽萍等<sup>[22]</sup>纳入73例肝肾阴虚型PBC患者,对照组(37例)予以口服UDCA,治疗组(36例)在此基础上服用院内制剂自免方。治疗6个月后,两组APRI、FIB-4较治疗前、治疗3个月时均降低( $P$ 值均 $<0.05$ ),且两组的APRI和对照组的FIB-4整体呈现出治疗时间越长,总分越低的趋势,治疗组的FIB-4在治疗3个月后短暂升高,但6个月后仍低于治疗前水平。王怡群等<sup>[23]</sup>纳入88例PBC患者(对照组43例,治疗组45例),治疗组在对照组口服UDCA的基础上,加服小柴胡汤合芍药甘草汤化裁方进行治疗,口服6个月后,治疗组APRI的下降幅度优于对照组,且治疗总有效率(77.8%)明显高于对照组(69.8%)。陈逸云等<sup>[24]</sup>将61例UDCA应答不佳的PBC患者随机分为两组,对照组(31例)单用UDCA,治疗组(30例)联合应用UDCA与加味茵陈蒿汤(茵陈30g,栀子10g,赤芍10g,生地黄10g,牡丹皮12g,陈皮6g,苍术10g,炒白术10g),结果显示,治疗组APRI均值由0.99降至0.51,对照组从1.14降至1.12,治疗组的改善程度较对照组更明显( $P<0.05$ )。此外,两组患者的LSV及血清ALP、GGT、HA水平均较治疗前好转,且联合治疗效果优于单药治疗( $P$ 值均 $<0.05$ )。

上述研究结果表明,中医药联合治疗对改善PBC患者的无创肝纤维化评分具有积极意义,进一步支持了中西医结合治疗在延缓肝纤维化进展中的作用。APRI和FIB-4作为便捷的无创评估工具,避免了肝活检的创伤性及相关并发症风险,但其结果易受非肝病因素(如感染和血液系统疾病)的干扰<sup>[25]</sup>。当前研究在样本量和随访时间方面仍存在局限,未来需开展大样本、长周期、高质量的随机双盲对照试验,以进一步明确中药配伍的优化方案及其作用机制。

## 2 PBC相关肝纤维化中医药治疗基础研究进展

现代研究表明,PBC相关肝纤维化的形成涉及多条

通路的异常活化,如NLRP3通路的激活、TGF- $\beta$ 1信号的上调以及LIX1L蛋白的表达等,共同驱动了肝星状细胞的活化和细胞外基质的过度沉积,最终导致肝纤维化形成<sup>[26-28]</sup>。上述核心信号通路和关键靶点的调控,既是抗肝纤维化的重要方向,也为中医药的干预研究提供了依据。

研究显示,芍药苷能提高PBC相关肝纤维化小鼠模型的SOD(超氧化物歧化酶)和GSH-Px(谷胱甘肽过氧化物酶)活性,降低血清和肝组织中的纤维化标志物,减少胶原过量沉积<sup>[29]</sup>。同时,芍药苷通过下调肝脏中Caspase-1、IL-18、IL-1 $\beta$ 蛋白及基因表达,从而减轻炎症反应,其关键机制在于对NLRP3炎症小体活化的抑制,提示芍药苷可能通过抑制NLRP3信号通路活化缓解PBC诱导的纤维化。郭晓霞等<sup>[30]</sup>将雌性C57BL/6小鼠随机分为4组(正常组、模型组、调肝理脾组和UDCA组),通过聚肌胞苷酸诱导PBC小鼠模型。研究结果显示,PBC小鼠外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>比例下降,肝脏内TGF- $\beta$ 1、Smad3蛋白及TGF- $\beta$ 1、T $\beta$ R I(TGF- $\beta$ 1受体1)、T $\beta$ R II(TGF- $\beta$ 1受体2)、Smad3 mRNA表达增加,Smad7蛋白及mRNA表达降低。经调肝理脾颗粒剂干预后,以上指标及小鼠肝组织病理损伤程度均得以改善( $P$ 值均 $<0.05$ ),提示调肝理脾颗粒剂可能通过调控TGF- $\beta$ 1/Smad通路抑制Foxp3介导的肝纤维化进程。黄玮等<sup>[31]</sup>利用PBC小鼠模型探究滋水涵木利胆方(ZHLD)对肝内胆管上皮细胞间质化的调控作用。该研究将60只C57BL/6雌性小鼠随机分为空白组、PBC模型组、UDCA组,以及低、中、高剂量ZHLD组(1、2、4 g/kg)。实验结果显示,PBC模型组小鼠肝脏出现汇管区小胆管增生及淋巴细胞浸润,同时CK7(细胞角蛋白7)、CK19(细胞角蛋白19)、p-P38MAPK(磷酸化P38丝裂原活化蛋白激酶)、p-ERK1/2(磷酸化细胞外信号调节激酶1/2)、p-JNK(磷酸化c-Jun N末端激酶)及Vimentin(波形蛋白)的蛋白和基因表达均升高( $P$ 值均 $<0.01$ ),而E-Cadherin(E-钙黏蛋白)表达降低。ZHLD干预后,各剂量组均能减轻病理损伤,以中剂量组最佳,表现为CK7、CK19、Vimentin表达降低,E-Cadherin表达升高( $P$ 值均 $<0.01$ )。该结果表明,ZHLD可能通过下调MAPK信号通路(P38MAPK、ERK1/2、JNK)的磷酸化水平,抑制肝内胆管上皮细胞间质化进程,缓解肝纤维化的发生。

未经治疗的PBC患者平均每1.5~2年进展1个组织学分期,约50%的患者在4年内发展为肝硬化,仅有20%的患者病情能够保持稳定<sup>[32]</sup>。肝纤维化的形成通常标

志着疾病已发展至中晚期<sup>[33]</sup>,早发现、早治疗可将肝纤维化进展至肝硬化的速度降低80%<sup>[34]</sup>。回顾PBC的诊疗发展历程,早期因缺乏特异性诊断标志物及临床认知有限,许多患者在确诊时已进展至肝硬化阶段,甚至部分患者因错过肝穿刺活检时机而未能明确肝硬化病因,从而错失早期干预的黄金窗口期。该疾病在2015年之前一直以终末期病理结局“原发性胆汁性肝硬化”命名,直至2015年更名为“原发性胆汁性胆管炎”,医学界才真正聚焦于胆管进行性损伤的核心病理机制<sup>[35]</sup>。PBC相关肝纤维化研究起步相对较晚,基础较为薄弱,尤其在研究的广度和深度方面,与病毒性肝炎肝纤维化相比存在一定差距。正是在这一背景下,中医药凭借其在抗肝纤维化领域展现出的优势和在改善临床症状(如乏力、瘙痒)方面的特色,以及在挽救UDCA应答不佳患者方面的潜力,成为探索PBC相关肝纤维化补充或替代治疗策略的重要方向。本文所阐述的临床与基础研究进展,正是试图挖掘中医药在该领域的价值。

### 3 总结与展望

综上所述,中医药治疗PBC相关肝纤维化是一个极具前景但挑战性较大的研究领域。目前虽存在明显不足,但也蕴含着巨大的发展潜力。

具体而言,当前中医药治疗PBC相关肝纤维化的临床研究质量仍有待提升。目前尚缺乏高质量、大样本、多中心、随机双盲安慰剂对照试验以及大规模真实世界研究,长期随访研究尤其匮乏,导致现有临床证据的说服力有限。现有研究普遍存在样本量小、终点指标偏“软”的问题,多以短期生化指标(如ALT、AST、ALP、GGT)的改善为主要结局,而缺乏以硬终点(如肝硬化失代偿、肝移植、死亡)或明确组织学纤维化逆转/稳定为依据的研究,长期疗效与安全性数据明显不足。今后临床研究应更加关注长期结局,积极设计长期随访试验,系统评估中医药对疾病进展(如肝纤维化程度的变化)、肝硬化并发症发生率及患者生存率的远期影响。同时,应高度重视真实世界研究,充分利用电子病历大数据和注册登记研究等真实世界数据,弥补随机对照试验的局限,全面观察中医药在PBC更广泛人群中的实际疗效和安全性。

UDCA治疗应答是逆转肝纤维化的重要途径。中医药一方面可挽救UDCA应答不佳的患者并发挥抗纤维化作用,另一方面也能直接抑制肝纤维化的进展,其机制和疗效有待后续研究提供更充分的证据支持。PBC

作为一种特殊肝病,其乏力症状不仅是疾病进展的主要因素,也与患者预后密切相关<sup>[36]</sup>。已有研究表明,中医药在改善乏力症状方面表现出挽救性治疗潜力,但其是否能够进一步延缓肝纤维化进展,仍需深入探索。此外,抑郁也被文献报道为PBC进展的促进因素之一,调节情绪可能为延缓肝纤维化提供新的干预策略<sup>[37]</sup>。然而,目前中西医结合的诊疗模式尚未完善,诸多关键问题仍待解决。例如,中药的最佳介入时机应选择是在UDCA疗效不佳时作为补充手段,还是在治疗早期即联合使用?针对不同疾病阶段(如早期肝纤维化与晚期肝硬化)和不同中医证型的患者,应如何制订个体化的中西医结合治疗方案?目前尚缺乏基于循证医学的整合诊疗路径和临床指南予以明确。

目前,该领域的基础研究仍较为薄弱,动物模型的适配性有待提高。现有的PBC动物模型是否能够完全模拟人类PBC纤维化的自然进程仍存疑问,尤其缺乏针对PBC相关肝纤维化的专用动物模型。因此,亟需探索并建立更符合人类PBC免疫病理特征及中医证候表现的动物模型,或利用基因编辑等技术对现有模型进行改良。在机制研究方面,当前研究的深度和广度均显不足。现有研究多停留在整体药效观察和少数已知信号通路的检测,缺乏从系统生物学角度出发,整合多组学(如基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学)的深入探索。特别是对中药调节免疫微环境以及细胞间通讯(如肝细胞-胆管细胞-星状细胞-免疫细胞之间相互作用)的具体机制,目前了解仍非常有限。未来研究应致力于系统解析中药复方的作用机制,可综合运用网络药理学、分子对接、高内涵筛选、类器官与器官芯片等现代技术方法,并结合多组学分析,全面研究中药复方及其活性成分群的作用靶点与网络调控机制。重点应聚焦于抗炎、免疫调节、抑制肝星状细胞活化、促进胆管修复与再生,以及调节肠道微生态等关键环节,从而系统阐明其抗肝纤维化的作用机制。

中医药精准治疗将是今后研究的热点,结合证候生物学标志物、药物基因组学等,筛选对特定中药(复方)治疗更敏感的患者亚群,实现“病证结合”基础上的精准用药。优化中西医结合诊疗模式,基于高质量临床证据,逐步建立和完善PBC相关肝纤维化的中西医结合诊疗指南与专家共识,明确中药介入的时机、适应证、优选方案和疗效监测。关注患者报告结局,将患者症状改善、生活质量提升作为重要疗效指标纳入评价体系,体现中医药的整体辨治优势。

中医药在治疗PBC相关肝纤维化方面展现出整体调节、多靶点干预和改善症状等独特优势,并显示出巨大的应用潜力。当前该领域研究的主要瓶颈在于基础机制研究的系统性和深度不足、高质量临床证据缺乏,以及中药制剂标准化与现代化水平有待提升。未来研究的关键突破点在于借助现代科技手段深入解析药物作用机制、开展设计严谨的高质量临床研究,并建立循证为基础的中西医结合精准诊疗模式。这一过程亟需强有力的跨学科合作与政策支持。通过弥补当前研究的不足并解决关键问题,中医药有望在延缓甚至逆转PBC肝纤维化进程中发挥更重要的作用,为患者提供更有效的治疗选择。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 张晨阳负责文献检索,整理并撰写论文;张玮负责整体构思与写作指导,参与文章内容审阅与修订,完成最终定稿。

#### 参考文献:

- TRIVELLA J, JOHN BV, LEVY C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(6): e0179. DOI: 10.1097/HC9.000000000000179.
- GULAMHUSEIN AF, HIRSCHFELD GM. Primary biliary cholangitis: Pathogenesis and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(2): 93-110. DOI: 10.1038/s41575-019-0226-7.
- CORPECHOT C, CHAZOUILLÈRES O, BELNOU P, et al. Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 559-565. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.043.
- ZHANG LJ, SCHUPPAN D. Traditional Chinese Medicine (TCM) for fibrotic liver disease: Hope and hype[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): 166-168. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.009.
- Expert Committee on Hepatology, Doctor Society of Integrative Medicine, Chinese Medical Doctor Association. Experts consensus on integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(9): 1757-1766. DOI: 10.12449/JCH240907.  
中国医师协会中西医结合医师分会肝病学专业委员会. 原发性胆汁性胆管炎中西医结合诊疗专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(9): 1757-1766. DOI: 10.12449/JCH240907.
- CHEN JL, WANG XB. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of primary biliary cholangitis[J]. *J Southwest Med Univ*, 2025, 48(1): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2025.01.005.  
陈佳良, 王宪波. 中医药治疗原发性胆汁性胆管炎研究进展[J]. *西南医科大学学报*, 2025, 48(1): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2025.01.005.
- WANG HX, JIN S. Professor Jin Shi's clinical experience in treating primary biliary cholangitis[J]. *Jilin J Tradit Chin Med*, 2011, 31(1): 37-38. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5699.2011.01.021.  
王红霞, 金实. 金实教授治疗原发性胆汁性肝硬化经验[J]. *吉林中医药*, 2011, 31(1): 37-38. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5699.2011.01.021.
- XU Y, MU YP, LIU P. Experience of Liu Ping in treating primary biliary cirrhosis[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2015, 49(12): 1-4. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2015.12.001.  
徐莹, 慕永平, 刘平. 刘平治疗原发性胆汁性肝硬化经验撷英[J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(12): 1-4. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2015.12.001.
- ZHANG W. Research advances in integrated traditional Chinese and Western medicine therapy for primary biliary cholangitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(4): 698-703. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.004.  
张玮. 原发性胆汁性胆管炎中西医结合研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(4): 698-703. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.004.
- LEVY C, MANNS M, HIRSCHFELD G. New treatment paradigms in primary biliary cholangitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 2076-2087. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.02.005.
- MONTANO-LOZA AJ, CORPECHOT C. Definition and management of patients with primary biliary cholangitis and an incomplete response to therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(11): 2241-2251. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.062.
- BI YF, SHI K, CHEN JL, et al. Curative effect of anti-fibrosis Chinese patent medicines combined with ursodeoxycholic acid for primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1159222. DOI: 10.3389/fphar.2023.1159222.
- PAROLA M, PINZANI M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 37-55. DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
- ZHOU BC, CAO YW, LIU Q, et al. Curative effect of Ganshuang Granules combined with ursodeoxycholic acid on PBC[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2024, 51(5): 135-138. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.05.037.  
周保仓, 曹亚伟, 刘泉, 等. 肝爽颗粒联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(5): 135-138. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.05.037.
- HUANG ZY, WANG ZC, ZHU XH, et al. Therapeutic effect of Tuigao-huang decoction on primary biliary cholangitis caused by dampness and heat in liver and bile[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2025, 52(5): 141-144, Insert 3. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2025.05.038.  
黄左宇, 王忠成, 朱晓红, 等. 退高黄汤治疗肝胆湿热型原发性胆汁性胆管炎的疗效分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(5): 141-144, 后插3. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2025.05.038.
- STERLING RK, PATEL K, DUARTE-ROJO A, et al. AASLD practice guideline on blood-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis[J]. *Hepatology*, 2025, 81(1): 321-357. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000845.
- CORPECHOT C, CARRAT F, GAOUAR F, et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1545-1553. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.017.
- XU J, LIU K, MA ZF. Effect of Rougan Bushen decoction combined with ursodeoxycholic acid on primary biliary cirrhosis and liver function[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(4): 247-250. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.04.052.  
徐菁, 刘坤, 马竹芳. 柔肝补肾汤结合熊去氧胆酸对原发性胆汁性肝硬化疗效、肝功能影响研究[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(4): 247-250. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.04.052.
- GAO SC, CHAI HS, YANG HL, et al. Clinical efficacy of traditional Chinese medicine combined with ursodeoxycholic acid in treating decompensated primary biliary cirrhosis in elderly women[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2024, 58(2): 79-83. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2024.2307032.  
高司成, 柴海生, 杨海琳, 等. 中药联合熊脱氧胆酸治疗老年女性原发性胆汁性肝硬化失代偿期的临床疗效[J]. *上海中医药杂志*, 2024, 58(2): 79-83. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2024.2307032.
- ENDO M, SOROIDA Y, SATO M, et al. Ultrasound evaluation of liver stiffness: Accuracy of ultrasound imaging for the prediction of liver cirrhosis as evaluated using a liver stiffness measurement[J]. *J Med Dent Sci*, 2017, 64(2-3): 27-34. DOI: 10.11480/jmids.640301.
- KOWDLEY KV, VICTOR DW 3<sup>rd</sup>, MACEWAN JP, et al. Longitudinal relationship between elevated liver biochemical tests and negative clinical outcomes in primary biliary cholangitis: A population-based study

- [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2025, 61(11): 1775-1784. DOI: 10.1111/apt.70120.
- [22] YOU LP, ZHENG C, GAO YQ, et al. 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[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2023, 43(3): 292-297. DOI: 10.7661/j.cjm.20220905.318.  
游丽萍, 郑超, 高月求, 等. 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[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(3): 292-297. DOI: 10.7661/j.cjm.20220905.318.
- [23] WANG YQ, ZHANG W, YE MC, et al. Clinical efficacy of Chinese herbal compound combined with ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cholangitis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2021, 31(5): 398-401. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.05.004.  
王怡群, 张玮, 叶敏超, 等. 中药复方联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎患者的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(5): 398-401. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.05.004.
- [24] CHEN YY, ZHENG YQ, SHI Z, et al. Effects of modified Yinchenhao decoction on liver fibrosis in patients of primary biliary cholangitis with poor response to UDCA[J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2021, 35(3): 28-32. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2021.03.006.  
陈逸云, 郑玥琪, 时桢, 等. 加味茵陈蒿汤对UDCA应答不佳的原发性胆汁性胆管炎患者肝纤维化的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(3): 28-32. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2021.03.006.
- [25] STERLING RK, ASRANI SK, LEVINE D, et al. AASLD Practice Guideline on noninvasive liver disease assessment of portal hypertension[J]. Hepatology, 2025, 81(3): 1060-1085. DOI: 10.1097/HEP.00000000000000844.
- [26] YANG MM, RONG L, ZHANG XF, et al. *Hirsutella sinensis* mycelium polysaccharides attenuate the TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human intrahepatic bile duct epithelial cells[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 254(Pt 2): 127834. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127834.
- [27] LI J, ZHU XY, ZHANG MH, et al. Limb expression 1-like (LIX1L) protein promotes cholestatic liver injury by regulating bile acid metabolism[J]. J Hepatol, 2021, 75(2): 400-413. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.035.
- [28] FRISSEN M, LIAO LJ, SCHNEIDER KM, et al. Bidirectional role of NLRP3 during acute and chronic cholestatic liver injury[J]. Hepatology, 2021, 73(5): 1836-1854. DOI: 10.1002/hep.31494.
- [29] ZHANG YZ, ZHANG SJ, LUO X, et al. Paeoniflorin mitigates PBC-induced liver fibrosis by repressing NLRP3 formation[J]. Acta Cir Bras, 2022, 36(11): e361106. DOI: 10.1590/ACB361106.
- [30] GUO XX, GUO BT, KONG XL. Research on Tiaogan Lipi granules regulating TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway in mice infected with primary biliary cholangitis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2017, 25(12): 933-938. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2017.12.09.
- 郭晓霞, 郭珮婷, 孔祥瑞. 调肝理脾颗粒剂调节原发性胆汁性胆管炎小鼠 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(12): 933-938. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2017.12.09.
- [31] HUANG Y, ZHAO R, TAN MA, et al. Molecular mechanism study of Zishui Hanmu Lidan decoction for improving IBEC-EMT in a mouse model of primary biliary cholangitis[J/OL]. Chin J Integr Tradit West Med, 2025. [Epub ahead of print]  
黄玮, 赵容, 谭梅傲, 等. 滋水涵木利胆方改善原发性胆汁性胆管炎小鼠模型肝内胆管上皮细胞间质化的分子机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2025. [网络首发]
- [32] LOCKE GR 3<sup>rd</sup>, THERNEAU TM, LUDWIG J, et al. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 1996, 23(1): 52-56. DOI: 10.1002/hep.510230108.
- [33] ZENG N, DUAN WJ, CHEN S, et al. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia-Pacific region: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatol Int, 2019, 13(6): 788-799. DOI: 10.1007/s12072-019-09984-x.
- [34] CORPECHOT C, CARRAT F, BONNAND AM, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2000, 32(6): 1196-1199. DOI: 10.1053/jhep.2000.20240.
- [35] TANAKA A, TAKIKAWA H, MOCHIDA S, et al. Changing nomenclature for PBC from "primary biliary cirrhosis" to "primary biliary cholangitis" [J]. J Gastroenterol, 2016, 51(7): 748-749. DOI: 10.1007/s00535-016-1223-z.
- [36] CAREY EJ, ALI AH, LINDOR KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1565-1575. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3.
- [37] LIU HF, ZHOU SM, LI JW, et al. Effect of depression on response to ursodeoxycholic acid and the occurrence of liver cirrhosis in patients with primary biliary cholangitis[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(12): 2817-2823. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.011.  
刘海峰, 周思敏, 李纪文, 等. 抑郁对原发性胆汁性胆管炎患者熊去氧胆酸治疗应答和发生肝硬化的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(12): 2817-2823. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.011.

收稿日期: 2025-07-08; 录用日期: 2025-08-05

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZHANG CY, ZHANG W. Advances in traditional Chinese medicine treatment of primary biliary cholangitis-related liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(10): 1975-1980.

张晨阳, 张玮. 原发性胆汁性胆管炎相关肝纤维化中医药治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(10): 1975-1980.