

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.09.03

维生素 D 联合前列地尔对熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性肝硬化疗效观察

袁剑峰, 张翠芳

(鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院) 感染科,湖北 黄石 435000)

摘要:[目的]探讨维生素 D 联合前列地尔对熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性肝硬化患者的临床疗效。[方法]选取 2010 年 1 月-2015 年 9 月在黄石市中心医院感染科治疗的 157 例的原发性胆汁性肝硬化患者,采用随机数字表法分为 2 组,分别为常规剂量组(77 例)和大剂量组(80 例)13-15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹、20-25 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 熊去氧胆酸进行治疗,疗程持续 6 个月。再用随机数字表的方法将熊去氧胆酸应答不佳的 81 例患者分为维生素 D 组、前列地尔组和联合组,3 组均给予 20~25 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 熊去氧胆酸治疗,27 例维生素 D 组患者加用维生素 D 0.02 mg/次,1 次/d,27 例前列地尔组加用前列地尔 2 ml+10 ml 生理盐水静脉注射,1 次/d,每月治疗 7 d,联合组加用维生素 D+前列地尔,用法用量同前 2 组。3 组均治疗 3 月,观察治疗前后 2 组患者肝功能及 T 淋巴细胞亚群、细胞因子 IL-2、TNF-α 的变化,并比较治疗有效率和记录不良反应。[结果]常规剂量组(77 例)和大剂量组(80 例)对于 UDCA 应答不佳比较[58.4%(45/77):48.2%(39/81)],差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,维生素 D 组、前列地尔组和联合组总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶和谷氨酸转移酶均降低,联合组下降程度优于另外 2 组,维生素 D 组下降程度优于前列地尔组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,3 组 CD4⁺ 水平下降,CD8⁺ 水平上升,CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,同时 IL-2 及 TNF-α 水平也较治疗前下降,联合组治疗后 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-2、TNF-α 变化差异优于另外 2 组,维生素 D 组变化差异优于前列地尔组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);联合组的总有效率为 95.2%(19/21)和维生素 D 组的 71.4%(15/21)要高于前列地尔组 47.6%(10/21),差异均具有统计学意义($P<0.05$)。[结论]运用维生素 D 联合前列地尔治疗熊去氧胆酸应答不佳的原发性胆汁性肝硬化患者疗效良好,能够明显改善患者肝功能和免疫功能。

关键词:维生素 D;前列地尔;熊去氧胆酸;原发性胆汁性肝硬化

中图分类号:R575.2

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)09-651-05

Clinical observation of Vitamin D combined with Alprostadil for the poor response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis

YUAN Jian-feng, ZHANG Cui-fang

(Department of Infectious Disease, Huangshi Central Hospital, (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China)

Corresponding author: YUAN Jian-feng, E-mail: 718121448@qq.com

Abstract:[Objective] To investigate the clinical efficacy of primary biliary cirrhosis patients with vitamin D combined with alprostadil for the poor response to ursodeoxycholic acid. [Methods] A total of 157 cases of primary biliary cirrhosis patients admitted into infectious disease department of Huangshi Central Hospital from Jan. 2010 to Sep. 2015 were randomly divided into conventional-dose group with 77 cases were given 13-15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ ursodeoxycholic acid treatment, large dose group with 80 cases were given 20-25 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ ursodeoxycholic acid treatment, the treatment course was 6 months. The primary biliary cirrhosis patients received ursodeoxycholic acid with poor response divided into vitamin D group and alprostadil group and combination group via the random number table, all patients were given 20-25 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ ursodeoxycholic acid treatment, 27 cases in vitamin D group were given vitamin D 0.02 mg/d,

收稿日期:2017-06-06

作者简介:袁剑峰,男,硕士研究生,研究方向:肝病

通讯作者:张翠芳, E-mail: 718121448@qq.com

while 27 cases in alprostadil group received 2 mlalprostadil+10 mlNS(QD, 7 times/m), the combination group was treated with vitamin D+ alprostadil, dosage of above two groups. The treatment course last for 3 months. The changes of liver function and T lymphocyte subsets, IL-2 and TNF- α were observed before and after treatment in three groups, and the treatment efficiency and adverse reaction were compared among the groups. [Results] The rate of poor response to ursodeoxycholic acid in conventional dose group and large dose group were respectively 58.4%(45/77) and 48.2%(39/81), with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The total bilirubin(TBIL), alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), alkaline phosphatase(ALP) and glutamic acid transferase(GGT) of three groups were decreased after treatment, the combination group decreased much more than the other two group, vitamin D group decreased much more than alprostadil group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, lymphocytes CD8⁺ of the 3 groups were increased, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ IL-2 and TNF- α were decreased than that before treatment, the CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, IL-2, TNF- α changes of combination group were better than the other two groups, vitamin D group were better than the alprostadil group, the differences were all statistical significance ($P < 0.05$). The total effective rate of combination group and vitamin D group were higher than that in alprostadil group [95.2%(19/21), 71.4%(15/21) VS 47.6%(10/21)], the differences were statistically significant ($P < 0.05$). [Conclusion] The use of vitamin D combined with alprostadil in the treatment of poor response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis patients can get good curative effect and improve the patients' liver function and immune function.

Key words: Vitamin D; Alprostadil; Ursodeoxycholic acid; primary biliary cirrhosis

原发性胆汁性肝硬化(Primary biliary cirrhosis, PBC)好发于女性,是指患者肝内小胆管发生非化脓性炎症、胆汁淤积,肝脏逐渐发生损伤,若病情得不到有效的控制,患者最终发生肝纤维化及肝硬化。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)具有通过抑制胆酸分泌而降低肝细胞死亡率,也有保护胆管细胞的作用,目前在临床已有大量研究发现熊去氧胆酸能够有效治疗 PBC 患者^[1-2],但仍有部分 PBC 患者对于 UDCA 不应答率较高,因此寻求一种新且有效的药物用于治疗此类患者显得十分有意义。目前尚未明确 PBC 的具体致病原因,但已经发现 PBC 是一种自身免疫性肝病,研究表明维生素 D 不仅具有一定的免疫调节功能^[3],而且还同肝纤维化有一定关系^[4],此外 PBC 患者由于肝脏发生纤维化导致肝脏供血不足,前列地尔能够有效改善肝脏血供,继而有效改善 PBC 患者病情^[5]。本研究拟观察维生素 D 联合前列地尔治疗难治性 PBC 的临床疗效,同时分析外周血 T 淋巴细胞及变化,以期临床治疗 PBC 患者提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 1 月~2015 年 9 月于黄石市中心医院传染科门诊及住院的 PBC 患者 157 例,年龄 28~60 岁,男 32 例,女 125 例,平均年龄(44.5 ± 8.4)岁,病程 6 个月~18 年,平均病程为(5.8 ± 1.7)年,

诊断符合 2009 年的欧洲肝脏病协会和美国肝脏病协会同时制订的诊断 PBC 的指南诊断标准^[6],所有患者均未使用 UDCA 及扩血管,糖皮质激素等药物。排除标准:①严重心肺疾病;②酒精性肝病、脂肪肝及其他传染性肝病等、肝肾功能异常;③免疫功能障碍④重要器官占位性病变。本研究经过我院伦理委员会同意,所有患者在治疗前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 将 157 例 PBC 患者采用随机数字表法分为常规剂量组(77 例)和大剂量组(80 例),所有患者均给予保肝退黄等基础治疗,另外给予常规剂量组 UDCA(国药准字 H20123205)13~15 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,给予大剂量组 UDCA 20~25 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,常规剂量组若治疗 6 个月后应答不佳,增加剂量至 20~25 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,2 组治疗时间持续 6 个月。应答不佳的诊断标准参考巴黎标准^[7],但观察时间由 1 年降低到 6 个月^[8],将 84 例应答不佳的 PBC 患者继续给予 UDCA 20~25 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 治疗,疗程 6 个月,结果表明,157 例中有 81 例患者对于 UDCA 应答不佳,其中常规剂量组 42 例,大剂量组 39 例。再采用随机数字表的方法将 81 例治疗失败患者分为维生素 D 组(27 例)、前列地尔组(27 例)和联合组(27 例),所有患者均继续给予 UDCA 20~25 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ 治疗,维生

素 D 组患者在此基础上给予维生素 D(国药准字 H23023025)0.02 mg/次,1 次/d;前列地尔组给予前列地尔(国药准字 H10980023)2 ml+10 ml 生理盐水静脉注射,1 次/d,每月治疗 7 d;联合组给予维生素 D 及前列地尔,用法用量同前,治疗持续 3 个月。

1.2.2 观察指标 ①采用自动生化分析仪,检测患者按生化常规测定 2 组患者总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酸(ALT)、谷草转氨酸(AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酸转移酶(glutamitaic transferose, GGT);②淋巴细胞亚群检测:用酶联免疫法检测外周血 T 淋巴细胞亚群检测指标为 CD4⁺、CD8⁺ 含量;③细胞因子检测:ELISA 法检测外周血白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF-α)水平。

1.2.3 疗效判断痊愈 治疗结束后,肝功能恢复正常,临床症状基本消失,肝、脾肿大缩小,症候积分减少 95%以上;显效:肝功能及临床症状局明显改善,症候积分减少 70%以上;有效:临床症状改善,肝功能主要指数数值较治疗前下降 50%以上,或已低于正常值上限 2 倍以下,症候积分减少 30%以上;无效:治疗结束后,临床症状及肝功能没有改善甚至加重^[9]。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS21.0 统计软件进行分析,组间采用两独立样本 *t* 检验或 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规剂量组与大剂量组患者治疗应答比较

2 组患者一般临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);2 组对于 UDCA 应答不佳比较,差异无统计学意义($P>0.05$),在常规剂量组中 45 例对于 UDCA 应答不佳的患者,在给予大剂量 UDCA 治疗后,3 例产生有效应答。具体见表 1。

表 1 常规剂量组与大剂量组临床资料及应答不佳例数的比较

指标	常规剂量组(<i>n</i> =77)	大剂量组(<i>n</i> =80)
男/女	17/60	15/65
年龄	40.5±10.9	42.1±10.1
应答不佳	45	39

2.2 维生素 D 组、前列地尔组和联合组患者一般临床资料和治疗前后肝功能变化情况

3 组患者年龄和性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$);3 组肝功能各项指标均较治疗前改善,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后的 3 组肝功能各项指标两两比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中维生素 D 组肝功能改善程度优于前列地尔组,联合组肝功能改善程度优于另外 2 组,具体见表 2。

2.3 维生素 D 组、前列地尔组和联合组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群和细胞因子变化情况

3 组治疗后 CD4⁺ 水平下降,CD8⁺ 水平上升,CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,同时 IL-2 及 TNF-α 水平也较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后的 3 组 T 淋巴细胞亚群和细胞因子两两比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中维生素 D 组肝功能改善程度优于前列地尔组,联合组肝功能改善程度优于另外 2 组,具体见表 3。

2.4 3 组治疗后有效率

治疗后,联合组和维生素 D 组总有效率高于前列地尔组,差异有统计学意义($P<0.05$),具体见表 4。

2.5 药物不良反应

3 组患者无不良药物反应发生。

表 2 3 组临床资料及治疗前后肝功能的比较

组别	例数	男/女	年龄	时间	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	ALP/ (U·L ⁻¹)	GGT/ (U·L ⁻¹)
维生素 D 组	21	5/16	42.2±11.2	治疗前	58.2±3.2	94.4±22.2	112.2±9.6	502.2±70.2	617.2±81.2
				治疗后	23.8±3.7 ¹⁾²⁾	46.2±10.2 ¹⁾²⁾	66.3±7.1 ¹⁾²⁾	154.2±16.2 ¹⁾²⁾	116.7±18.3 ¹⁾²⁾
前列地尔组	21	6/15	41.3±10.5	治疗前	59.6±3.5	92.4±23.2	109.1±9.1	510.4±66.4	613.4±79.4
				治疗后	26.5±4.2 ¹⁾	50.2±9.2 ¹⁾	70.4±6.9 ¹⁾	168.4±15.4 ¹⁾	140.4±20.4 ¹⁾
联合组	21	4/17	41.8±10.9	治疗前	60.1±3.2	95.4±21.2	110.2±9.2	507.4±68.2	609.8±82.4
				治疗后	20.4±6.3 ¹⁾²⁾³⁾	40.4±9.4 ¹⁾²⁾³⁾	61.4±7.7 ¹⁾²⁾³⁾	141.2±18.9 ¹⁾²⁾³⁾	108.4±12.1 ¹⁾²⁾³⁾

与本组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与前列地尔组比较,²⁾ $P<0.05$;与维生素 D 组比较,³⁾ $P<0.05$ 。

表 3 3 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群和细胞因子的比较

组别	例数	时间	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	IL-2	TNF-α
维生素 D 组	21	治疗前	45.2±2.2	25.9±2.0	1.5±0.4	70.7±5.2	32.1±3.4
		治疗后	37.3±1.6 ¹⁾²⁾	27.1±1.2 ¹⁾²⁾	1.1±0.4 ¹⁾²⁾	60.7±4.8 ¹⁾²⁾	24.4±1.9 ¹⁾²⁾
前列地尔组	21	治疗前	44.9±2.4	25.6±1.8	1.4±0.3	69.4±5.1	31.8±3.3
		治疗后	38.4±1.8 ¹⁾	26.5±1.3 ¹⁾	1.2±0.4 ¹⁾	64.2±4.9 ¹⁾	25.9±2.2 ¹⁾
联合组	21	治疗前	45.3±2.1	25.4±1.3	1.5±0.3	71.4±4.9	31.6±3.5
		治疗后	36.1±1.5 ¹⁾²⁾³⁾	28.0±1.2 ¹⁾²⁾³⁾	1.0±0.2 ²⁾³⁾	54.5±4.2 ¹⁾²⁾³⁾	23.1±1.8 ¹⁾²⁾³⁾

与本组治疗前比较,¹⁾*P* < 0.05;与前列地尔组比较,²⁾*P* < 0.05;与维生素 D 组比较³⁾*P* < 0.05。

表 4 3 组治疗后有效率比较

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 / %
维生素 D 组	1	5	9	6	15(71.4) ¹⁾
前列地尔组	0	5	5	11	10(47.6)
联合组	4	5	11	2	19(95.2) ¹⁾

与前列地尔组比较,¹⁾*P* < 0.05。

3 讨论

UDCA 是目前临床上治疗 PBC 的主要用药,但对于其用药剂量还存在不同意见,而临床上为了尽早改善患者肝功能生化指标,往往应用大剂量 UDCA 治疗 PBC 患者,这无疑加重了患者的经济负担,但石光英等^[2]研究发现大剂量 UDCA 并不能更好的改善 PBC 患者生化指标,本研究也发现常规剂量组(13~15 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和大剂量组(20~25 mg·kg⁻¹·d⁻¹)的应答不佳比例差异无统计学意义(*P* > 0.05),此外,本研究发现给予常规剂量组 45 例应答欠佳的患者大剂量 UDCA(20~25 mg·kg⁻¹·d⁻¹)治疗半年后,仅有 3 例患者转为有效应答,这些结果均提示大剂量 UDCA 并不能提高治疗 PBC 的有效率。

部分 PBC 患者对于 UDCA 疗效不敏感,有研究将这些患者称为难治性 PBC^[10]。对于此类患者,临床上通常给予激素、秋水仙碱等治疗,但不良反应较大且临床疗效不尽人意。如前所述,PBC 是一种免疫功能发生异常的疾病,维生素 D 同免疫系统关系密切,有研究指出缺乏维生素 D 的 PBC 患者病情较为严重,且对于 UDCA 反应欠佳^[11],本研究发现维生素 D 组和联合组患者肝功能,免疫功能均得到有效改善。可能原因是维生素 D 的活性形式骨化三醇能够减少 T 细胞活化,从而减轻免疫反应对组织造成损伤,本研究也发现患者在经过维生素 D 治疗后,患者体内 CD4⁺ 含量明显下降,CD8⁺ 含量明显增加,CD4⁺ / CD8⁺ 比例下降,而 CD4⁺ 是 T 辅助

细胞,CD8⁺ 是 T 抑制细胞,这充分证实应用维生素 D 后能显著抑制 PBC 患者的免疫功能亢进,这也同任晓丽^[12] 研究符合。由于 T 淋巴细胞的活化会产生大量细胞因子,有研究就指出 PBC 患者活动期时体内 IL-2 及 TNF-α 的含量明显增高,所以在治疗后检测 PBC 患者体内此类因子的含量能够辅助判断治疗的疗效,本研究发现患者在经过维生素 D 治疗后,其体内 IL-2 及 TNF-α 的含量明显降低,此外本研究还发现给予维生素 D 治疗的患者在治疗后肝脏各项生化指标明显改善,可能原因是维生素 D 能够有效抑制 PBC 患者的免疫功能亢进,继而减轻或者避免对肝内小胆管发生损伤造成的炎症损害^[13],这些均说明维生素 D 联合 UDCA 能够有效改善 PBC 患者的肝脏功能和免疫功能。

前列地尔是一种天然前列腺素 E1 类物质,具有扩展血管、抑制血小板聚集的作用,另有研究发现能够有效治疗高胆红素血症^[14],还能从一定程度上减少炎症细胞因子含量,增加肝脏血流,本研究也发现经过前列地尔治疗的患者体内 TBIL 含量以及其他生化指标、IL-2 及 TNF-α 均明显下降,此外前列地尔组患者的 T 淋巴细胞亚群也较治疗前得到一定改善,可能原因是前列地尔能够改善肝脏血液循环,继而减少氧自由基的释放,抑制肝脏细胞凋亡而缓解其患者肝脏损害和免疫功能之间的恶性循环。但本研究发现前列地尔组患者各项指标改善程度小于维生素 D 组和联合组,其治疗总有效率也低于另外 2 组(*P* < 0.05),可能原因是 PBC 同免疫功能紊乱关系密切,而前列地尔并不能从根本上改善患者的免疫功能,同时本研究也发现联合组治疗后的各项指标改善程度高于维生素 D 组和前列地尔组,治疗总有效率也高于另外 2 组(*P* < 0.05),可能原因是对于难治性的 PBC 患者,在基础治疗和 UDCA 治疗的基础上,通过维生素 D 改善此类患者紊乱的免疫功能的,再给予其前列地尔而改善肝脏的血液循环和减少局部炎症反应,能够取得更好的治疗疗

效。

综上所述,使用小剂量($13\sim 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)和大剂量($20\sim 25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)UDCA 治疗 PBC 的疗效无明显差异,维生素 D 联合前列地尔能够有效改善难治性 PBC 肝脏功能和免疫紊乱状态,具有较好的临床疗效,但仍需扩大样本延长观察时间。

参考文献

[1] 李科军,向正国,陈瑶.熊去氧胆酸对原发性胆汁淤积型肝硬化患者的疗效及对肝功酶谱的影响[J].临床消化病杂志,2016,28(1):47-49.

[2] 石光英,马晓媛,谢敬东.不同阶段原发性胆汁性肝硬化患者经不同剂量熊去氧胆酸治疗后外周血 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的变化[J].临床肝胆病杂志,2015,31(9):1447-1451.

[3] 刘启琳,辛桂杰,沙秀娟,等.维生素 D 与肝脏疾病的相关性研究进展[J].中国全科医学,2014,17(3):245-248.

[4] 朱陇东,段钟平.维生素 D 与肝纤维化的关系研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(10):951-954.

[5] 赖爱云,吕昭萍,徐健.腺普蛋氨酸联合前列地尔治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(26):3-4.

[6] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2009, 50(1):291-308.

[7] CORPECHOT C, CHAZOUILERES O, POUPONR, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2008, 48(3):871-877.

[8] ZHANG LN, SHI TY, SHIXH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study[J]. Hepatology, 2013, 58(1):264-272.

[9] 张珊珊,李娅,徐峰.熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片治疗早中期原发性胆汁性肝硬化的临床疗效[J].世界华人消化杂志,2015,23(26):4251-4255.

[10] 周新源,田耀洲.难治性原发性胆汁性肝硬化治疗进展[J].吉林中医药,2014,11(31):1185-1188.

[11] 孟静,李婉玉.血清维生素 D 水平与原发性胆汁性肝硬化疾病的严重程度和对熊去氧胆酸的反应相关[J].临床肝胆病杂志,2015,31(8):1322-1322.

[12] 任晓丽.维生素 D 联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效分析:回顾性临床研究[D].第四军医大学硕士学位论文,2015.

[13] D'Aldebert E, Biyeyeme B M M, Mergey M, et al. Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium[J]. Gastroenterology, 2009, 136(4):1435-1443.

[14] 谭永卫,蒋芳清.前列地尔注射液治疗重型肝炎 32 例临床疗效观察[J].中国医师杂志,2011,13:133-134.

(上接第 650 页)

[10] 彭桢平,陈曲波,等.原发性胆汁性肝硬化患者外周血 Th22 细胞水平的变化及意义[J].实用医学杂志,2014,(12):1987-1989.

[11] Lan RY, Salunga TL, Tsuneyama K, et al. Hepatic IL-17responses in human and murine primary biliary cirrhosis[J]. J Autoimun, 2009, 32(1):43-51.

[12] 王丹丹,邓志华.原发性胆汁性肝硬化的诊断和治疗进展[J].国际消化病杂志,2016,54(4):202-205+209.

[13] Lammers WJ, Kowdley KV, van Bauren HR, et al.

Predicting outcome in primary biliary cirrhosis[J]. J Ann Hepatol, 2014, 13(4):316-326.

[14] 蒲艳,杨晋辉,杨婧.原发性胆汁性肝硬化的治疗进展[J].世界华人消化杂志,2014,22(34):5273-5278.

[15] 顾敏威,张勇,孙振宇.白芍总苷对大鼠体外循环后肝损伤的保护作用[J].世界华人消化杂志,2015,23(25):3997-4004.

[16] 陆小华,马骁,王建,等.赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(4):595-602.