

胆汁酸代谢相关药物在胆道闭锁治疗中的应用与展望



全文二维码



开放科学码

陈功 朱叶 武少静

【摘要】 胆道闭锁患儿胆汁酸代谢异常可损伤肝细胞及胆管上皮细胞。熊去氧胆酸作为目前胆道闭锁手术后常规用药,其疗效及使用方法仍存在争议;胆汁酸甾体类核受体激动剂(奥贝胆酸)及非甾体类核受体激动剂(LJN-452)、肠道胆汁酸重吸收相关蛋白调控药物(A4250)、肝脏内胆汁酸转运蛋白、肾脏转运蛋白相关药物的开发研究近年来发展迅速,不少药物已开始临床Ⅱ、Ⅲ期试验,将来可能对胆道闭锁肝门空肠吻合术后逐步恢复胆流的患儿有一定帮助,成为胆道闭锁肝门空肠吻合术后新辅助用药。

【关键词】 胆道闭锁;胆汁酸类和盐类/治疗应用

【中图分类号】 R722 R575.7 R725.7

Applications and future prospects of drugs related to bile acid metabolism in biliary atresia. Chen Gong, Zhu Ye, Wu Shaojing. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China. Email: chengongzlp@hotmail.com

【Abstract】 Abnormal bile acid metabolism in biliary atresia (BA) may injure hepatocytes and bile duct epithelial cells. Ursodeoxycholic acid is currently a standard postoperative drug for BA. However, its efficacy and dosing have remained controversial. Steroidal bile acid nuclear receptor activation (obeticholic acid, etc), non-steroidal nuclear receptor agonist (LJN-452, etc), intestinal bile acid reabsorption related protein regulating drug (A4250, etc), liver bile acid transporter and kidney transporter related drugs have been developed rapidly in recent years. Many candidates have entered phase Ⅱ/Ⅲ clinical trials. In the future, these promising drugs may benefit children gradually recovering bile flow after Kasai procedure. They may become new adjuvant drugs for BA.

【Key words】 Biliary Atresia; Bile Acids and Salts/TU

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是累及肝内外胆管的进行性炎症性、梗阻性疾病,虽然肝门空肠吻合手术可恢复60%~70%患儿的胆流,但术后并发症常给患儿及家属带来极大困扰。目前手术后辅助治疗药物主要包括:糖皮质激素、熊去氧胆酸、维生素等。近年来,胆汁酸代谢药物在成人肝病研究中发展迅速,部分药物有望增补成为胆道闭锁手术后常规用药,本文阐述现有胆汁酸代谢药物及多种潜在新药的应用及前景。

一、胆道闭锁患儿胆汁酸代谢异常

胆道闭锁患儿不仅存在胆汁酸排泄障碍,而且

存在胆汁酸合成、转运和转化异常^[1]。胆道闭锁患儿胆汁酸浓度增高,尤其是疏水性胆汁酸盐(石胆酸和牛磺酸石胆酸)浓度增高,可使肝细胞及胆管上皮细胞内质网发生溶解,细胞内 Ca^{2+} 不可控地释放到细胞质中,诱导细胞损伤。相较胆红素增高而言,胆汁酸增高可引起更为严重的肝脏及胆道损伤。牛磺酸二羟基胆酸盐、糖基二羟基胆酸酯干纸片法测定以及尿液中硫化胆酸测定一度被用于胆道闭锁患儿的筛查^[2]。质谱检测显示糖化鹅去氧胆酸血清浓度可用于区分胆道闭锁与非胆汁淤积性疾病,其灵敏度为100%,特异度为83.3%^[3]。为进一步鉴别胆道闭锁与其他黄疸性疾病,2015年Zhou等对48例胆道闭锁患儿及16例婴儿肝炎综合征行质谱分析,发现胆道闭锁患儿存在牛磺酸鹅去氧胆酸增高,鹅去氧胆酸降低,且两者比值明显高于婴儿肝炎综合征^[4]。肝门空肠吻合术后,血液中总胆汁酸浓度与黄疸指数常呈同向变化,因此术后胆汁

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.002

基金项目:国家自然科学基金(编号:81873545);国家自然科学基金(编号:81974059);上海市科委引导项目(编号:18411969100);医苑新星(编号:EK00000622)

作者单位:复旦大学附属儿科医院普外科(上海市,201102), Email: chengongzlp@hotmail.com

酸水平的改变也可在一定程度上反映患儿预后^[5]。

二、胆汁酸类型及代谢调控

胆汁酸按结构可分为游离型和结合型,前者包括胆酸、石胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸等;上述胆酸与甘氨酸或牛磺酸结合形成结合型胆汁酸。胆酸和鹅去氧胆酸可直接由胆固醇合成,称为初级胆汁酸;初级胆汁酸在肠道内细菌作用下,7 α 位脱羧基转变为石胆酸等次级胆汁酸;肝脏重吸收后代谢形成熊去氧胆酸、磺基石胆酸等亲水胆汁酸称为三级胆汁酸。胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)及固醇27 α -羟化酶(sterol 27 α -hydroxylase, CYP27A1)是胆汁酸代谢重要的限速酶,90%胆固醇经CYP7A1相关途径代谢。胆汁酸在肝细胞中合成后经胆盐输出泵进入肠道,在回肠末端由顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT)和回肠Na⁺/胆汁酸转运体(ileal bile acid transporter, IBAT)或 ileal sodium / bile acid transporter, ISBT)吸收进入小肠上皮细胞,与回肠胆汁酸结合蛋白(ileal bile acid binding protein, IBABP)结合,通过基底膜侧有机溶质转运蛋白 α/β (organic solute transporters alpha and beta, OST α/β)再次入血,肝窦内肝细胞基底膜的钠-牛磺胆酸盐共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)及有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATPs)将其回收入肝细胞,完成胆汁酸肝肠循环。肾脏中转运蛋白Oat1、Oat3、Mrp2也参与了胆汁酸排泄的调节。

三、目前用于胆道闭锁患儿中胆汁酸类药物

熊去氧胆酸是临床最常用的胆汁酸类药物,其作用机制在于:①降低疏水性胆汁酸比例,增加Ca²⁺内流,平衡疏水性胆汁酸对胆管上皮细胞及肝细胞内质网的损伤,刺激细胞胆汁酸盐向外排出。②在基因下游,上调肝细胞膜毛细胆管膜侧转运蛋白活性,刺激肝细胞及胆管上皮细胞分泌胆汁。③降低主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex I, MHC I)类分子表达水平,减轻免疫炎症反应。④抗氧化、抗凋亡^[6]。熊去氧胆酸有效剂量(13 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和中毒剂量(28 mg·kg⁻¹·d⁻¹)较接近,其毒性作用在儿童中表现为腹泻、过敏性皮疹、肌酐及血糖升高等。部分学者认为熊去氧胆酸仅对胆汁排出良好的患儿有效^[7]。2013年及2018年两项针对胆道闭锁术后应用熊去氧胆酸的Meta分析指出:熊去氧胆酸单独使用或熊去氧胆

酸与糖皮质激素联合使用,胆道闭锁患儿术后黄疸消退率可高于未使用该药物病例组,但熊去氧胆酸不能减少术后胆管炎的发生,也不能改变患儿生存状况^[8]。疗程方面,熊去氧胆酸突然停药可能出现“戒断症状”,导致胆汁酸及肝酶水平异常增高,因此多数学者建议长期使用该药物后,停药需逐步减少药物使用的次数和剂量。当血清胆汁酸水平显著上升时,需要减少药物剂量,否则可加重肝脏损害,甚至死亡。

鹅去氧胆酸是疏水性初级胆汁酸,临床多用于结石的溶石治疗。在肠道细菌作用下鹅去氧胆酸可转变为石胆酸,抑制水和电解质的吸收,增加其分泌,导致腹泻;鹅去氧胆酸可干扰细胞膜、内质网膜等生物膜的脂质成分,造成肝毒性、ALT增高,甚至诱导肝细胞凋亡,故鹅去氧胆酸并未用于胆道闭锁的治疗。1995年人类首次发现法尼醇能够激活法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR),鹅去氧胆酸等为其内源性配体,其衍生物对胆汁酸调节有着重要价值。2016年美国FDA批准鹅去氧胆酸衍生物之一奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)上市,由此开启了胆汁酸调节药物研究的新阶段。

四、核受体类潜在药物

胆汁酸代谢受FXR、孕烷X受体(pregnenolone X receptor, PXR)等核受体调节,并与脂肪、葡萄糖代谢存在交互作用。FXR广泛分布于肝、肠、肾等器官,可通过小型异二聚体-肝受体同源物(small heterodimer partner-liver receptor homologue 1, SHP-LRH1)调控胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)编码基因,抑制胆汁酸合成;FXR还可增强胆汁酸合成的抑制因子-成纤维细胞生长因子15/19的活性(fibroblast growth factor 15/19, FGF15/19),抑制胆汁酸合成^[9,10]。胆道闭锁患儿存在FXR、SHP、BSEP异常,且肝脏中FGF19合成有显著改变,理论上调控FXR活性对调节胆道闭锁患儿胆汁酸合成有重要作用^[4,9]。

奥贝胆酸为FXR甾体类强效激动剂,生理活性是鹅去氧胆酸活性的数十倍,是目前最有希望用于胆道闭锁治疗的FXR类药物。该药除可诱导肝脏SHP、肠道FGF19表达,降低CYP7A1活性,减少胆汁酸合成外^[10],还具有以下作用:①抑制Smad3途径,阻止肝脏星型细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化,减少细胞外基质的产生,减轻肝纤维化程度^[11];②抑制NF- κ B信号通路而减弱肝脏炎症反应,OCA还可改善肝脏脂肪变性;③减少肠道

菌群移位;④调节 IL-6/STAT3 信号通路抵抗上皮-间质转化,抑制肿瘤发生^[12];⑤促进肝脏再生。其副作用主要为:瘙痒(5 mg 以上)、高密度脂蛋白胆固醇降低和低密度脂蛋白胆固醇升高等^[13,14]。OCA 已成为硬化性胆管炎患儿对熊去氧胆酸无效时的二线用药。然而,对于胆道闭锁,其Ⅱ、Ⅲ期临床试验还有待开展^[15]。甾体类 FXR 激动剂还有三萜类,如麦角甾醇过氧化物等,其效用强于鹅去氧胆酸,但弱于 OCA。非甾体类 FXR 激动剂包含 6~7 个类别,是药物开发的新热点,其中 PX-102 在治疗非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的Ⅰ期临床试验中表现出较好的安全性和耐受性^[16];LJN-452(Tropifexor)目前已完成 NASH、脂肪肝和原发性胆汁性胆管炎的Ⅱ期临床研究,该药低剂量即可刺激肝脏与肠道 FXR 的产生,在高达 3 mg 的单剂量下其安全性和耐受性表现良好,仅个别受试者出现 ALT 及 AST 升高,有较好的应用前景^[17]。未来胆道闭锁辅助治疗中这些药物的筛选将是一项细致而繁杂的工作,需要胆道闭锁中心与药物研发部门协作,从较为成熟的成人用药中甄选,逐步开始胆道闭锁患儿的招募和观察。

胆道闭锁患儿肝脏还存在着 PXR 变化,该受体存在于肝脏、小肠、结肠内,活化后可诱导 P450 及 MRP2 的表达,促进胆汁酸代谢和降解;抑制 CYP7A1 的表达,减少胆汁酸合成;促进肠道胆汁酸排泄。中药提取物:五味子乙素、丹参酮ⅡA 等为此类的潜在备选药物,动物试验证实这些药物可降低体内胆汁酸水平,促进胆汁酸代谢,改善血清转氨酶水平。

五、胆汁酸转运蛋白类(bile acid transporter, BAT)潜在药物

胆汁酸肝肠循环的转运蛋白是这类药物针对的靶标,按照不同解剖部位将药物分为:肠道内胆汁酸转运蛋白相关药物、肝脏内胆汁酸转运相关药物、肾脏转运蛋白相关药物 3 类,实际上很多药物的干预位点不仅局限于某个器官。

1. 肠道内胆汁酸转运蛋白相关药物:ASBT 抑制剂 Maralixibat,能有效阻止胆汁酸在回肠的重吸收,并促进胆汁酸从粪便排出,目前对于Ⅱ型进行性家族性肝内胆汁淤积(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)有显著疗效,该药物已进入Ⅲ期临床试验。该药物主要副作用为腹泻、恶心、呕吐等,同时也会导致 ALP 升高。这是该药物治疗硬化性胆管炎试验被迫终止的原因。A4250 是强效选

择性 ASBT 抑制剂,可显著减少 *Mdr2* 基因敲除小鼠胆汁酸的重吸收,降低血清中 AST、ALP 和胆汁酸水平,阻断胆汁酸的肝肠循环,促进其从粪便排泄,降低血清胆汁酸浓度^[18,19]。2019 年欧洲 FDA 批准 A4250 作为孤儿药用于胆道闭锁患儿的治疗, A4250 可降低胆道闭锁患儿血清胆汁酸浓度,改善瘙痒症状,其副作用为轻度腹泻和腹痛,但其发生率较低^[19,20]。GSK2330672 是 IBAT 选择性抑制剂,同样有阻断胆汁酸肝肠循环作用,可缓解硬化性胆管炎患儿瘙痒症状,且无严重不良反应,然而目前胆道闭锁中并未见到相关报道。

2. 肝脏内胆汁酸转运相关药物:Myrcludex B 是最早发现的 NTCP 特异性抑制剂,可抑制肝脏细胞从门静脉中摄取胆汁酸,同时促进肾脏的胆汁酸排泄^[21]。2016 年,该药首次进行人体试验,Ⅰ期临床试验表明,应用 Myrcludex B 在所有志愿者中均具有良好的耐受性,其毒副作用主要为外周血胆汁酸水平升高。此外,从黄连中提取的小檗碱,以及从薯蓣科、百合科植物中提取的薯蓣皂苷均可上调 NTCP 的活性,促进胆汁酸向肝细胞内转运,降低外周血胆汁酸水平。

3. 肾脏转运蛋白相关药物:JBP485 是由肝炎药物衍生而来,可增加肾脏 Oat1、Oat3 表达,降低 AST、ALT 水平,对自身免疫性肝损伤有一定保护作用。目前该药针对肝脏疾病还处于动物试验阶段,但其避开了胆道闭锁患儿肝脏胆汁酸排泄障碍的问题,有可能成为胆道闭锁新型的辅助用药。

综上所述,胆道闭锁胆汁酸代谢异常是肝脏损害的重要原因之一,熊去氧胆酸目前是胆道闭锁手术后常规用药,其疗效及使用方法仍存在一些疑问;胆汁酸各种核受体激动剂及肠道、肝脏、肾脏的胆汁酸调节蛋白类药物可能会对胆道闭锁肝门空肠吻合术后逐步开始恢复胆流的患儿有更大帮助,未来胆道闭锁新型辅助用药的临床试验势必会受到更多的关注。

参考文献

- 1 Javitt NB, Keating JP, Grand RJ, et al. Serum bile acid patterns in neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia [J]. *J Pediatr*, 1977, 90(5): 736-739. DOI: 10.1016/s0022-3476(77)81238-9.
- 2 Golden J, Zagory JA, Fenlon M, et al. Liquid chromatography-mass spectroscopy in the diagnosis of biliary atresia in children with hyperbilirubinemia [J]. *J Surg Res*, 2018, 228: 228

- 237. DOI:10.1016/j.jss.2018.03.021.
- 3 Obatake M, Muraji T, Satoh S, et al. Urinary sulfated bile acids: A new simple urine test for cholestasis in infants and children[J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37 (12) : 1707 – 1708. DOI:10.1053/jpsu.2002.36701.
- 4 Zhou K, Wang J, Xie G, et al. Distinct plasma bile acid profiles of biliary atresia and neonatal hepatitis syndrome[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14 (11) : 4844 – 4850. DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00676.
- 5 Wang ZM, Chen YJ, Peng CH, et al. Five-year native liver survival analysis in biliary atresia from a single large chinese center; the death/liver transplantation hazard change and the importance of rapid early clearance of jaundice[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54 (8) : 1680 – 1685. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.025.
- 6 姜璟璁, 郑珊. 熊去氧胆酸在胆道闭锁辅助治疗中的研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2018, 17 (12) : 954 – 958. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.12.017.
- Jiang JY, Zheng S. Research advances of using ursodeoxycholic acid in the supplemental treatment of biliary atresia [J]. *J Clin Ped Sur*, 2018, 17 (12) : 954 – 958. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.12.017.
- 7 Nittono H, Tokita A, Hayashi M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of biliary atresia[J]. *Biomed Pharmacother*, 1989, 43 (1) : 37 – 41. DOI: 10.1016/0753-3322(89)90189-3.
- 8 Qiu JL, Shao MY, Xie WF, et al. Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of kasai procedure: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (35) : e12005. DOI: 10.1097/md.00000000000012005.
- 9 Hasegawa Y, Kawai M, Bessho K, et al. CYP7A1 expression in hepatocytes is retained with upregulated fibroblast growth factor 19 in pediatric biliary atresia[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49 (3) : 314 – 323. DOI:10.1111/hepr.13245.
- 10 Van Golen RF, Olthof PB, Lionarons DA, et al. FXR agonist obeticholic acid induces liver growth but exacerbates biliary injury in rats with obstructive cholestasis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 16529. DOI:10.1038/s41598-018-33070-1.
- 11 Han CY. Update on FXR biology: Promising therapeutic target? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (7) : 2069. DOI: 10.3390/ijms19072069.
- 12 Fiorucci S, Di Giorgio C, Distrutti E. Obeticholic acid: An update of its pharmacological activities in liver disorders [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 256: 283 – 295. DOI: 10.1007/164_2019_227.
- 13 Lv B, Ma L, Tang W, et al. FXR acts as a metastasis suppressor in intrahepatic cholangiocarcinoma by inhibiting il-6-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48 (1) : 158 – 172. DOI: 10.1159/000491715.
- 14 Fan YY, Ding W, Zhang C, et al. Obeticholic acid prevents carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through interaction between farnesoid X receptor and Smad3[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105911. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105911.
- 15 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. DOI: 10.1194/jlr.M001602.
- 16 Wang YD, Chen WD, Wang M, et al. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor kappaB in hepatic inflammatory response[J]. *Hepatology*, 2008, 48 (5) : 1632 – 1643. DOI: 10.1002/hep.22519.
- 17 Tully DC, Rucker PV, Chianelli D, et al. Discovery of tropifexor (LNJ452), a highly potent non-bile acid FXR agonist for the treatment of cholestatic liver diseases and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *J Med Chem*, 2017, 60 (24) : 9960 – 9973. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00907.
- 18 Graffner H, Gillberg PG, Rikner L, et al. The ileal bile acid transporter inhibitor A4250 decreases serum bile acids by interrupting the enterohepatic circulation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (2) : 303 – 310. DOI: 10.1111/apt.13457.
- 19 Baumann U, Sturm E, Lacaille F, et al. Effects of the ileal bile acid transport inhibitor A4250 on pruritus and serum bile acids in patients with biliary atresia: phase 2 study results [C]. *EASL*, 2019.
- 20 Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, et al. BAT117213: Ileal bile acid transporter (IBAT) inhibition as a treatment for pruritus in primary biliary cirrhosis: Study protocol for a randomised controlled trial [J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16 (1) : 71. DOI: 10.1186/s12876-016-0481-9.
- 21 Slijepcevic D, Roscam Abbing RLP, Fuchs CD, et al. Na (+) -taurocholate cotransporting polypeptide inhibition has hepatoprotective effects in cholestasis in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 68 (3) : 1057 – 1069. DOI: 10.1002/hep.29888.

(收稿日期: 2020-03-20)

本文引用格式: 陈功, 朱叶, 武少静. 胆汁酸代谢相关药物在胆道闭锁治疗中的应用与展望[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19 (6) : 473 – 476. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.002.

Citing this article as: Chen G, Zhu Y, Wu SJ. Applications and future prospects of drugs related to bile acid metabolism in biliary atresia [J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19 (6) : 473 – 476. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.002.