·述评·

DOI：10.12449/JCH250701

胆汁淤积性肝病精准诊疗与前沿探索

张樑君，潘　琼，柴　进

陆军军医大学（第三军医大学）第一附属医院消化内科，胆汁淤积肝病中心，代谢相关脂肪性肝病医学研究中心，重庆 400038

通信作者：柴进，jin.chai@cldcsw.org（ORCID：0000-0002-8543-4566）

摘要：胆汁淤积性肝病（CLD）包括一系列急性和慢性疾病，其特征是胆汁形成和/或流动受损，若未及时治疗可能进展为肝硬化甚至肝衰竭。近年来，随着分子生物学和组学技术的发展，CLD的诊断与治疗正向精准医学迈进。本文综述了CLD在基因检测、多组学生物标志物等方面的诊断进展，系统梳理了亲水胆汁酸、FXR激动剂、PPAR激动剂、抗生素与新兴分子靶向治疗的最新研究与临床试验。未来，整合多维组学数据、推动个体化诊疗模式将是CLD精准医学发展的关键方向。本文旨在为该领域的基础研究与临床转化提供前瞻性参考。

关键词：胆汁淤积；精准医学；诊断；治疗学

基金项目：国家自然科学基金杰出青年基金（82325008）；国家自然科学基金原创探索计划项目（82450104）

Precision diagnosis and treatment of cholestatic liver disease and frontier exploration

ZHANG Liangjun, PAN Qiong, CHAI Jin

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University (Third Military Medical University), Cholestatic Liver Diseases Center, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Medical Research Center, Chongqing 400038, China

Corresponding author: CHAI Jin, jin.chai@cldcsw.org (ORCID: 0000-0002-8543-4566)

Abstract: Cholestatic liver disease (CLD) encompasses a range of acute and chronic disorders characterized by impaired bile formation and/or flow. If left untreated, it may progress to cirrhosis and even liver failure. In recent years, with the development of molecular biology and omics technologies, the diagnosis and treatment of CLD are entering the era of precision medicine. This article reviews the advances in the diagnosis of CLD based on genetic testing and omics biomarkers and summarizes the latest studies and clinical trials on hydrophilic bile acid, FXR agonist, PPAR agonist, antibiotics, and novel molecules in targeted therapy for CLD. In the future, integrating omics data and implementing individualized diagnosis and treatment will be the main directions in precision medicine for CLD. This article aims to provide a reference for basic research and clinical translation in the field of CLD.

Key words: Cholestasis; Precision Medicine; Diagnosis; Therapeutics

Research funding: National Natural Science Foundation of China for Outstanding Young Scholars (82325008); Original Exploration Program of the National Science Foundation of China (82450104)

胆汁淤积性肝病（cholestatic liver disease，CLD）是一类由胆汁形成、分泌和/或排泄障碍引起的肝脏疾病，其主要特征是胆汁酸和其他毒性代谢物在肝内积聚，造成胆管细胞和肝细胞损伤[1]。原发性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis，PBC）和原发性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis，PSC）是慢性CLD最常见的类型。长期、严重胆汁淤积会导致肝纤维化、肝硬化甚至肝癌，危及生命[2]。CLD早期缺乏特异性临床症状，加之有效诊断工具缺乏，常常导致确诊延迟[3]。当患者出现黄疸、肝衰竭或门静脉高压症状时，往往已属

疾病中晚期，治疗效果受限。且当前治疗多为对症处理，缺乏针对病因的疗法，导致患者预后不佳，生存质量和预期寿命均受到严重影响。因此，探索精准诊疗和前沿治疗策略意义重大。本文拟从CLD的诊断进展、生物标志物探索、靶向药物治疗到未来个体化治疗模型构建等角度进行系统性述评，旨在为推动CLD从“经验治疗”向“精准干预”转变提供思路。

1 流行病学

CLD的发病率至今尚未有精准统计数据。曹旬旬等[4]针对上海市4 660例住院慢性肝病患者开展的调研中，胆汁淤积的总体发生率为10.26%。研究还发现，年龄与慢性肝病患者胆汁淤积的发生存在相关性，随着年龄的增长，胆汁淤积的发生率呈上升态势。Bortolini等[5]开展的针对初次确诊慢性肝病患者的研究显示，在2 520例新诊断的慢性肝病患者中，882例（35%）存在胆汁淤积现象，且胆汁淤积在PBC和PSC患者中更为常见[6]。

PBC的全球总体年发病率为1.76/10万，患病率为14.6/10万。PBC主要影响40～70岁的成年女性，发病率和患病率随着年龄的增长而增加，在60～79岁时达到高峰。在过去20年中，全球成年男性发病率的增加降低了女性与男性的比例，女性与男性的比例已从9∶1逐渐下降至4～6∶1[7-8]。与女性相比，患有PBC的男性在诊断时肝病处于更晚期，肝细胞癌的发病率增加，预后更差。此外，男性PBC患者对熊去氧胆酸（UDCA）的生化反应率更低。

PBC的发病率和患病率因地区而异。相较于欧洲地区（1.86/10万），北美地区PBC发病率更高（2.75/10万），亚太地区最低（0.84/10万）。患病率趋势与发病率相同，北美地区为21.81/10万、欧洲地区为14.59/10万、亚太地区为9.82/10万[9]。2000年后，全球PBC的发病率持续上升。此后，北美地区和欧洲地区的增长率趋于平稳，而亚太地区的发病率继续缓慢增加。随着时间的推移，3个地区的PBC患病率均持续上升。最新研究显示，亚洲地区的PBC患病率（11.9/10万）可能高于既往报道的水平，地区差异表明日本和中国的患病率更高（19.1/10万）[10]。

最近研究表明，PSC的总体发病率为每年0.77/10万。大多数PSC患者的年龄在25～45岁，中位诊断年龄为41岁。尽管90%的PSC患者患有炎症性肠病，但只有2.4%～4%的溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）患者和1.4%的克罗恩病患者患有PSC。在患有PSC和UC患者中，60%～70%为男性，不过在未患UC的PSC患者中，女性略占多数（女性与男性的比例为1∶0.8）。PSC与肝胆恶性肿瘤以及结直肠癌之间的关联已得到明确证实，10.9%的PSC患者患有胆管癌，患UC和PSC的患者患结直肠腺癌的风险是普通人群的5倍[11]。遗传因素（一级亲属中有患PSC的兄弟姐妹，患病风险增加11倍）、不吸烟以及其他自身免疫性疾病是增加PSC患病率的风险因素[12]。

2 诊断进展：从经典指标到组学赋能

CLD的诊断模式正经历着显著转变，由传统指标逐步发展为多组学数据综合模式。经典的免疫标志物是自身免疫性肝病的诊断基础。在PBC患者中，抗线粒体抗体M2亚型（AMA-M2）是最常见的抗体，90%～95%的患者可检测出该抗体[13]。其中，对于AMA-M2阴性的PBC，针对GP210（核孔糖蛋白210）和SP100（核点蛋白100）的自身抗体具有一定的诊断价值，尽管其检测的特异性高，但敏感性较低。Li等[14]研究发现，AMA-M2阳性或阴性PBC患者血清中抗pIgR自身抗体的表达水平均显著升高，提示血清抗pIgR自身抗体水平可作为PBC潜在的诊断标志物。而对于PSC而言，尚缺乏特异性抗体标志物，血清中核周抗p-ANCA（中性粒细胞胞浆抗体）在PSC患者中检出率相对较高，但特异性低[15]，目前仍缺乏理想的血清学标志物用于早期诊断或疾病分型。

肝穿刺活检仍是评估慢性肝病肝损伤程度的金标准。但因其属于侵入性操作，存在一定风险，肝硬化晚期患者需慎重考虑。不同病因下，肝组织学表现各异，通常包括胆管增生、纤维化和炎症，如PBC常表现为非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏，PSC常见胆管丧失和“洋葱皮”样纤维化。

基因诊断的快速发展极大地促进了遗传性胆汁淤积性疾病的确诊。新一代高通量基因测序能够实现多基因同时检测，有效加快了诸如Alagille综合征、进行性家族性肝内胆汁淤积症（progressive familial intrahepatic cholestasis，PFIC）等单基因病的确诊[16]，同时也证实了ABCB4（ATP结合盒转运体亚家族B成员4）等基因变异在不明原因胆汁淤积中的致病性。由此，开发了涵盖52个基因（包括非编码变异）的Panel，为遗传性胆汁淤积性疾病的确诊提供了高效、准确的方法。

此外，基于RNA测序的转录组学解决了微阵列的局限性，已有研究得出了疾病表达谱，但尚未转化为临床诊断工具，不过作为早期的预示指标仍然值得探索。蛋

白质组学能够分析胆汁蛋白谱，从而鉴别出PSC与胆管癌[17]，但是由于难以通过外周抽血而获得胆汁，只能从体内获取，加之胆汁酸干扰等原因，目前尚未普及，人类肝脏蛋白质组计划将有望解决标准化的问题。代谢组学是检测分析反应通路最终代谢产物的重要技术，已有研究通过胆汁酸谱分析来鉴别PBC和PSC，但由于技术标准化不理想，以及人类代谢组数据库尚未建立完善，因此目前仍局限于机制研究层面。

3 治疗策略：从经典药物到靶向干预

CLD的治疗模式正从传统药物向精准靶向干预转变。UDCA作为PBC一线治疗，可改善生化指标并延缓疾病进展，但30%～40%患者应答不佳，且对PSC疗效不明确；其衍生物去甲熊去氧胆酸（Nor-UDCA）通过增强肝胆分流与免疫调节，在PSC中展现出降低ALP水平的潜力。核受体靶向药物是近年研究热点，法尼醇X受体（FXR）激动剂中，奥贝胆酸（OCA）曾获批用于UDCA应答不佳的PBC患者，但因其临床获益不大于风险，2024年在欧洲宣布撤市；非甾体FXR激动剂（如Cilofexor、Tropifexor）可改善ALP水平且瘙痒副作用较轻，有望成为新一代替代药物[18-19]。过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）激动剂可通过调控胆汁酸合成与炎症通路发挥治疗作用，贝特类药物（苯扎贝特/非诺贝特）已获亚太肝病学会指南推荐用于UDCA应答不佳者[20]；新型选择性激动剂如Seladelpar（PPARδ）、Elafibranor（PPARα/δ）及Saroglitazar（PPARα/γ）在Ⅱ期试验中显著降低ALP水平，且耐受性良好[21-23]。

其他前沿策略包括以下几种。（1）微生物组干预：抗生素可降低PSC患者ALP水平（33.2%）及梅奥风险评分（36.1%）；粪菌移植使30%患者ALP水平下降≥50%，其疗效与特定菌群丰度相关[24-25]。（2）靶向生物制剂：FGF19（成纤维细胞生长因子19）类似物NGM282可抑制胆汁酸合成，在PBC/PSC中降低ALP水平达50%[26]。（3）基因治疗：针对遗传性胆汁淤积（如PFIC），AAV载体介导的ABCB4基因递送在动物模型中可修复胆汁酸代谢[27]（表1）。

4 前沿探索：从机制研究迈向精准医疗

4.1 *分子机制与新靶点* 随着对CLD分子机制研究的不断深入，诸多潜在的新靶点逐渐浮现。一方面，深入剖析胆汁酸代谢、免疫调节和纤维化进程中的关键分子通路，如FXR、PPAR等核受体信号通路的精细调控机制，为开发更具针对性的治疗靶点提供了理论依据。另一方面，肠道菌群与肝脏之间的“肠-肝轴”相互作用机制备受关注，研究发现肠道菌群的失衡可通过影响胆汁酸代谢、免疫反应等途径参与CLD的发生发展，这使得调节肠道菌群成为潜在的治疗靶点，有望通过微生态制剂等干预手段改善疾病进程。此外，一些细胞内信号通路，如Janus激酶-信号转导和转录因子、核因子-κB等在炎症和纤维化中的关键作用被揭示[28]，针对这些通路的关键节点开发靶向药物，可能为CLD的治疗带来新突破。

4.2 *个性化治疗* 由于CLD患者在疾病发展阶段、治疗效果及遗传背景等方面存在诸多差异，个性化治疗已成为重要的发展趋势。基因检测技术的快速发展，可进一步了解患者的遗传易感因素。通过对CLD相关基因，如胆汁酸转运蛋白基因等的多态性进行分析，可以预测患者对各种药物治疗的反应以及预后情况，进而实现精准用药。例如，已知某些基因变异会影响患者对UDCA的治疗反应，对于这类患者，可提前调整治疗方案。同时，将临床表现、实验室检查结果、影像学特征以及各种分子生物学资料相结合，构建多维度的疾病评估体系，才能为每个患者选择更精准的个性化治疗方案，提高治疗效果，改善患者的生活质量。

4.3 *新型药物与临床试验* 在寻求克服传统治疗药物局限性的过程中，新药物的研发和临床试验正积极推进。新型药物研发方面，将优化已上市的药物靶点，如新的FXR激动剂、PPAR激动剂等。此外，具有创新机制的药物也不断涌现。如Setanaxib（GKT831），这是一种靶向NOX1/4（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶1/4）抑制氧化应激的药物，在PBC患者的Ⅱ期试验中，展现出改善肝纤维化、降低胆汁淤积标志物水平和缓解症状等方面的治疗潜力。临床试验方面，多中心随机对照试验明显增多，不仅关注药物的治疗效果，安全性和长期预后也越来越受关注。真实世界研究方法的应用，可进一步评估新型药物在真实临床环境中的有效性和安全性，加快了新型药物从实验室走向临床应用的进程。

5 小结

CLD的诊治是由多学科协作完成的，临床经验的不断积累和基础研究的不断增加，促使一批新的治疗方案及新型靶向药物取得了积极进展，但如何实现对CLD进行早期诊断及精准化治疗等问题仍存在挑战。未来还应加强对分子机制的研究，进一步阐明CLD的遗传学、免疫学和代谢学基础，为CLD精准化治疗和个性化治疗

表1 CLD的当前和新兴药物治疗

Table 1 Current and emerging drug therapies for CLD

药物名称	治疗靶点/机制	适应证	研发阶段/状态	备注
现有药物				
UDCA	亲水性胆汁酸，替代细胞毒性胆汁酸，保护胆管细胞	PBC（一线）	已批准（1997年FDA）	长期使用，需监测生化反应
OCA	FXR激动剂，调节胆汁酸代谢	PBC（二线）	加速批准（2016年FDA）	临床获益未完全证实（COBALT试验失败），于2024年在欧洲撤市
SAMe	转甲基/转硫基作用	ICP和药物性胆汁淤积	已批准	
贝特类（非诺贝特、苯扎贝特）	非诺贝特为PPARα激动剂，苯扎贝特为泛PPAR激动剂（α/δ/γ），调控胆汁代谢和抗炎通路	PBC（二线）	部分国家批准（如日本、欧洲）	美国仅非诺贝特可用，需监测肝酶水平
布地奈德	糖皮质激素，抗炎作用	PBC（辅助）	临床试验/超适应证使用	疗效存疑，可能用于PBC-AIH重叠
考来烯胺	胆汁酸螯合剂，减少胆汁酸肠肝循环	PBC瘙痒	已批准	需与其他药物间隔服用
利福平	PXR激动剂，调节胆汁酸代谢	PBC瘙痒（二线）	超适应证使用	可能引起肝毒性
纳曲酮	阿片受体拮抗剂，缓解瘙痒	PBC瘙痒（三线）	超适应证使用	需逐步增加剂量以避免戒断反应
新兴疗法				
Elafibranor	双重PPARα/δ激动剂，调节胆汁酸代谢和抗炎	PBC	已批准（联合UDCA）（2024年FDA）	改善ALP水平和瘙痒，副作用包括腹泻
Seladelpar	选择性PPARδ激动剂，抑制胆汁酸合成和炎症因子	PBC	加速批准（2024年FDA）	显著降低ALP水平，改善瘙痒和睡眠
Saroglitazar	PPARα/γ双重激动剂，可抗胆汁淤积、抗炎与抗纤维化	PBC	Ⅲ期临床试验（NCT05133336）	部分患者出现肝酶水平升高，需优化剂量
Setanaxib	NOX1/4抑制剂，减少活性氧的产生，可抗纤维化	PBC	Ⅱ期临床试验（NCT05014672）	显著降低ALP水平，改善疲劳评分
Nor-UDCA	C23同源UDCA，具有抗炎与抗纤维化作用，且可促进胆酸分流	PSC	Ⅲ期试验（NCT02872921）	降低ALP水平
Cilofexor	非胆汁酸类FXR激动剂，调节胆汁酸代谢	PSC	Ⅲ期终止	无效
Berberine Ursodeoxycholate（HTD1801）	UDCA+小檗碱复合物，具有抗菌和抗炎的作用	PSC	Ⅱ期试验	降低ALP水平，安全性较好
Bexotegrast	αvβ6/αvβ1整合素抑制剂，通过抑制TGF-β抗纤维化	PSC	Ⅱa期试验（INTEGRIS-PSC）	改善纤维化标志物
Linerixibat/Maralixibat	回肠胆汁酸转运体抑制剂，抑制回肠对胆汁酸的重吸收	PBC/PSC瘙痒	Ⅱ/Ⅲ期试验（GLIMMER试验）	改善瘙痒和睡眠障碍
辛伐他汀（Simvastatin）	HMG-CoA还原酶抑制剂，具有潜在抗炎和抗纤维化的作用	PSC	Ⅲ期试验（NCT04133792）	可能降低肝移植或死亡风险
FGF19类似物（NGM282）	FGF19类似物，抑制CYP7A1，减少胆汁酸合成	PBC/PSC	Ⅱ期试验	降低ALP水平，但需关注肝细胞癌风险
粪菌移植/口服万古霉素	调节肠道菌群	PSC	证据不足	粪菌移植缺乏大样本证据；万古霉素为小样本研究

注：FDA，美国食品药品监督管理局；SAMe，S-腺苷蛋氨酸。

提供科学依据。FXR激动剂类、PPAR激动剂类等新型药物，极大丰富了药物治疗的范围，而CLD的药物治疗正向个体化联合治疗模式和机制靶向模式发展。此外，组学技术（包括基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学及微生物组学）和人工智能算法相融合，已逐渐影响CLD研究与管理模式的发展。未来通过多组学整合、人工智能辅助决策、治疗靶点药物的更新和完善，以及来自真实世界研究数据的反馈，将共同推动CLD的早期识别、精准治疗和精准管理，提高CLD患者的生活质量，改善远期预后。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：张樑君负责查阅和归纳文献并撰写论文；潘琼、柴进负责指导撰写并修改论文。

参考文献：

[1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol, 2009, 51(2): 237-267. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.

[2] POLLOCK G, MINUK GY. Diagnostic considerations for cholestatic liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(7): 1303-1309. DOI: 10.1111/jgh.13738.

[3] PIETERS A, GIJBELS E, COGLIATI B, et al. Biomarkers of cholestasis[J]. Biomark Med, 2021, 15(6): 437-454. DOI: 10.2217/bmm-2020-0691.

[4] CAO XX, GAO YQ, ZHANG WH, et al. Cholestasis morbidity rate in first-hospitalized patients with chronic liver disease in Shanghai[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(8): 569-573. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418.2015.08.003.
曹旬旬, 高月求, 张文宏, 等. 基于上海市住院慢性肝病患者胆汁淤积患病率的调查研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(8): 569-573. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.08.003.

[5] BORTOLINI M, ALMASIO P, BRAY G, et al. Multicentre survey of the prevalence of intrahepatic cholestasis in 2520 consecutive patients with newly diagnosed chronic liver disease[J]. Drug Invest, 1992, 4 (Suppl 4): 83-89. DOI: 10.1007/BF03258368.

[6] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline on the management of cholestasis liver diseases (2021)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 62-69. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00795.
中华医学会肝病学分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 62-69. DOI: 10.3760/cma. j. cn112138-20211112-00795.

[7] LLEO A, JEPSEN P, MORENGHI E, et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25906. DOI: 10.1038/srep25906.

[8] LU M, ZHOU YR, HALLER IV, et al. Increasing prevalence of primary biliary cholangitis and reduced mortality with treatment[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(8): 1342-1350. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.033.

[9] LV TT, CHEN S, LI M, et al. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(6): 1423-1434. DOI: 10.1111/jgh.15329.

[10] 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.

[11] LINDOR KD, KOWDLEY KV, HARRISON ME, et al. ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(5): 646-659; quiz660. DOI: 10.1038/ajg.2015.112.

[12] JOO M, ABREU-E-LIMA P, FARRAYE F, et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: A case-control study[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(6): 854-862. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318196d018.

[13] TANAKA A, MA X, TAKAHASHI A, et al. Primary biliary cholangitis [J]. Lancet, 2024, 404(10457): 1053-1066. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01303-5.

[14] LI X, LI Y, XIAO JT, et al. Unique DUOX2^{+}ACE2^{+} small cholangiocytes are pathogenic targets for primary biliary cholangitis[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 29. DOI: 10.1038/s41467-022-34606-w.

[15] TRZOS K, PYDYN N, JURA J, et al. Selected transgenic murine models of human autoimmune liver diseases[J]. Pharmacol Rep, 2022, 74(2): 263-272. DOI: 10.1007/s43440-021-00351-y.

[16] DURAZZO M, FERRO A, NAVARRO-TABLEROS VM, et al. Current treatment regimens and promising molecular therapies for chronic hepatobiliary diseases[J]. Biomolecules, 2025, 15(1): 121. DOI: 10.3390/biom15010121.

[17] LANKISCH TO, METZGER J, NEGM AA, et al. Bile proteomic profiles differentiate cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 875-884. DOI: 10.1002/hep.24103.

[18] VARGA T, CZIMMERER Z, NAGY L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(8): 1007-1022. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.02.014.

[19] SCHRAMM C, WEDEMEYER H, MASON A, et al. Farnesoid X receptor agonist tropifexor attenuates cholestasis in a randomised trial in patients with primary biliary cholangitis[J]. JHEP Rep, 2022, 4(11): 100544. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100544.

[20] YOU H, MA X, EFE C, et al. APASL clinical practice guidance: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. Hepatol Int, 2022, 16(1): 1-23. DOI: 10.1007/s12072-021-10276-6.

[21] BOWLUS CL, GALAMBOS MR, ASPINALL RJ, et al. A phase II, randomized, open-label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis[J]. J Hepatol, 2022, 77(2): 353-364. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.02.033.

[22] SCHATTENBERG JM, PARES A, KOWDLEY KV, et al. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA[J]. J Hepatol, 2021, 74(6): 1344-1354. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.013.

[23] VUPPALANCHI R, CALDWELL SH, PYRSOPOULOS N, et al. Proof-of-concept study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in patients with primary biliary cholangitis[J]. J Hepatol, 2022, 76 (1): 75-85. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.025.

[24] ZHANG YL, LI ZJ, GOU HZ, et al. The gut microbiota-bile acid axis: A potential therapeutic target for liver fibrosis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 945368. DOI: 10.3389/fcimb.2022.945368.

[25] ALLEGRETTI JR, KASSAM Z, CARRELLAS M, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis: A pilot clinical trial[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(7): 1071-1079. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000115.

[26] MAYO MJ, WIGG AJ, LEGGETT BA, et al. NGM282 for treatment of patients with primary biliary cholangitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Hepatol Commun, 2018, 2 (9): 1037-1050. DOI: 10.1002/hep4.1209.

[27] van der WOERD WL, HOUWEN RH, van de GRAAF SF. Current and future therapies for inherited cholestatic liver diseases[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(5): 763-775. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.763.

[28] ZHANG LJ, PAN Q, ZHANG L, et al. Runt-related transcription factor-1 ameliorates bile acid-induced hepatic inflammation in cholestasis through JAK/STAT3 signaling[J]. Hepatology, 2023, 77(6): 1866-1881. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000041.

收稿日期：2025-04-19；**录用日期：**2025-05-31

本文编辑：王亚南

引证本文：ZHANG LJ, PAN Q, CHAI J. Precision diagnosis and treatment of cholestatic liver disease and frontier exploration [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(7): 1241-1245.
张樑君, 潘琼, 柴进. 胆汁淤积性肝病精准诊疗与前沿探索[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1241-1245.