

# 重视酒精性肝病的基础与临床研究

段方方, 杨松 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

**摘要:** 酒精性肝病是危害我国人民健康的主要肝脏疾病之一。我国酒精性肝病发病率呈上升趋势。酒精性肝病的病因是过量饮酒, 但其发病机制涉及乙醇代谢、氧应激损伤、免疫损伤及肠道微生态紊乱。目前, 酒精性肝病, 特别是酒精性肝炎的发病机制尚未完全阐明。酒精性肝病患者由于首诊时间较晚、戒酒困难及合并多系统损害等因素, 整体预后不佳。目前针对酒精性肝病多学科诊疗体系尚不完善, 针对酒精性肝病有效治疗药物尚不足。亟需我们深入开展酒精性肝病相关基础与临床研究, 规范并优化酒精性肝病患者的诊疗以改善患者预后。

**关键词:** 酒精性肝病; 酒精性肝炎; 肌少症; 肝移植

## Attention should be paid on basic and clinical research of alcoholic liver disease

Duan Fangfang, Yang Song (*Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China*)

**Abstract:** Alcoholic liver disease (ALD) is one of the major liver diseases endangering the health of people. Prevalence of ALD is increasing in China. Excessive alcohol use is etiology of ALD. However, alcohol metabolism, oxidative stress damage, immune damage and dysbiosis are all involved in the cause of ALD. The pathogenesis of ALD, especially alcoholic hepatitis, is still not clear. Due to the late diagnosis, difficult of abstinence, and multiple organ dysfunction, the overall prognosis of patients with ALD is still poor. Currently, the multidisciplinary treatment system is still improvable. Effective drug for ALD is still lacking. Basic and clinical research of ALD is in urgent need. Effort should be paid on standardizing and optimizing the management of ALD, as to improve the prognosis of these patients.

**Key words:** Alcoholic liver disease; Alcoholic hepatitis; Sarcopenia; Liver transplantation

## 1 酒精性肝病流行现状

世界卫生组织2018年报告提示全球范围内饮酒人群约占45%, 过量饮酒每年可造成330万人死亡<sup>[1]</sup>。酒精性肝病包括酒精性脂肪性肝病、酒精性肝炎和酒精性肝硬化等。2015年我国大陆地区约16万人死于酒精相关终末期肝病, 其中约3万人死于酒精性肝硬化, 约13万人死于酒精相关肝癌<sup>[2]</sup>。目前尚无全国范围内的酒精性肝病流行病学调查研究, 现有研究报道的部分地区酒精性肝病的患病率为0.5%~8.55%<sup>[3]</sup>。2013年一项在北京地区进行的脂肪性肝病流行病学调查结果提示, 在年龄 $\geq 20$ 岁

成年人中酒精性脂肪性肝病的流行率为4.1%<sup>[4]</sup>。整体而言, 我国酒精性肝病发病呈上升趋势, 其中需要住院治疗的酒精性肝病患者也呈上升趋势<sup>[5,6]</sup>。以首都医科大学附属北京地坛医院为例, 自2005年至2019年, 酒精性肝病在住院肝病患者的构成比自2.95%升高至6.84%<sup>[7]</sup>。

酒精性肝病患者往往存在全身多系统损伤, 部分患者存在戒酒困难或预后不佳。酒精性肝病患者如能坚持戒酒10年, 其生存率为88%, 如未戒酒, 则生存率约为73%。酒精性肝炎患者如出现黄疸, 则1年生存率为30%。未经激素治疗的重症酒精性肝炎患者1个月生存率为65%, 对于符合激素治疗指征的患者给予激素治疗后生存率可上升至80%。未经治疗的重症酒精性肝炎患者28 d病死率可达30%~50%<sup>[8,9]</sup>。

党和国家历来高度重视人民健康。在党的领导

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.04.001

基金项目: 国家科技重大专项课题(2018ZX10715-005); 北京市属医院科研培育计划(PX2022071); 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金(TQGB20210050); 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心项目(XXT26)

通讯作者: 杨松 Email: sduyangsong@163.com

下,我国人民总体健康和医疗卫生水平已大幅提高。《“健康中国2030”规划纲要》中提出了到2030年我国重大慢性病过早死亡率较2015年下降30%的目标。这一方面需要从公共卫生的角度进行管控,要加强限酒健康教育,控制酒精过度使用,减少酗酒,加强有害使用酒精监测;另一方面需要从临床医学的角度加强酒精性肝病的相关研究,改善患者生存状况,降低酒精性肝病相关病死率。

## 2 重视酒精性肝病的基础研究

酒精性肝病的发病基础为酒精使用障碍与过量饮酒,过量摄入的酒精首先会损伤肠道,然后经门静脉进入肝脏,导致肝功能损伤,并进一步到达全身,是至少200多种疾病的危险因素。在肝细胞内,酒精首先经乙醇脱氢酶与细胞色素P450酶2E1 (cytochrome P450 family 2 subfamily E polypeptide 1, CYP2E1) 代谢为乙醛,乙醛经乙醛脱氢酶代谢为乙酸。酒精代谢的中间产物乙醛可与细胞内蛋白质、脂质与DNA结合形成加合物,影响细胞膜结构稳定性、影响蛋白质功能、影响DNA功能及修复,最终导致细胞损伤与癌变。此外,在乙醇-乙醛-乙酸的代谢过程中会产生氧自由基及氮氧自由基,导致线粒体损伤、能量代谢紊乱及肝细胞内脂质沉积等<sup>[10]</sup>。

从肠道微生态角度,过量饮酒会导致肠黏膜屏障功能下降,肠道细菌及真菌种类与丰度异常,细菌肠道代谢产物胆汁酸、短链脂肪酸、饱和长链脂肪酸和吡啉衍生物等异常。异常的细菌、细菌组分及代谢产物进入肠道组织并经门脉血流到达肝脏,作为病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)与细胞表面和细胞内的模式识别受体如Toll样受体1(Toll like receptor 1, TLR1)等相结合,激活机体先天性免疫,导致细胞炎症损伤<sup>[11]</sup>。芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)是一类配体激活的转录因子,其能整合来自环境、饮食、微生物和代谢的信号启动配体、细胞及环境依赖的靶基因转录,从而调控众多生理和病理过程。本课题组研究表明酒精饮食可显著下调肠上皮细胞中AHR的表达,而特异性敲除肠上皮细胞AHR的小鼠因酒精引起的肝损伤、脂肪堆积及肝脏炎症更显著,肠道螺杆菌丰度显著增加,小鼠肠道代谢产物异丁酸含量显著增加。这项工作为肠上皮细胞AHR开发为酒精性肝病治疗的新靶点提供了理论依据<sup>[12]</sup>。

酒精性肝病的发生存在个体差异,女性、老年患者以及合并基础肝脏疾病患者对于酒精相关的肝损伤更为易感。亚洲人群中30%~40%个体

存在乙醛脱氢酶2功能缺陷,酒精相关肝癌发病风险增加<sup>[13]</sup>。Patatin样磷脂酶结构域蛋白3(patatin-like phospholipase domain-containing 3, PNPLA3) rs738409位点基因多态性也与酒精性肝病患者肝硬化及肝癌发生风险相关<sup>[14]</sup>。此外,合并代谢相关脂肪性肝病、乙型肝炎、丙型肝炎等也会增加酒精性肝病患者病情进展的风险<sup>[15-17]</sup>。如Tekin等<sup>[16]</sup>研究表明,148例酒精性肝病患者中有43例(29.1%)合并乙型肝炎;与单纯酒精性肝病患者相比,合并乙型肝炎的患者肝癌发生风险显著升高( $P = 0.007$ )。Decraecker等<sup>[17]</sup>对1667例酒精性肝病患者平均随访54个月,其中合并代谢综合征患者较未合并代谢综合征患者总体死亡风险( $HR = 1.27$ , 95%CI: 1.02~1.57)及肝病相关死亡风险( $HR = 1.47$ , 95%CI: 1.1~1.96)均显著升高。

总体而言,酒精性肝病看似病因单一,但其发病机制中涉及易感因素、氧应激损伤、免疫损伤及肠道微生态等综合因素,目前对于酒精性肝炎及酒精相关肝癌的发病机制并未完全明确,亟需开展相关的基础研究,为药物干预寻找新的靶点。

## 3 重视酒精性肝病的临床研究

临床上,与其他肝病患者相比,酒精性肝病患者往往存在合并多系统损伤、依从性不佳等特点,相当比例患者就诊时已处于疾病失代偿期,预后不佳。本课题组回顾性分析了2015年至2018年于首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心就诊的379例酒精性肝病患者的资料,结果表明患者首次就诊时81.0%(307/379)已进展至肝硬化,患者随访2年生存率仅为64.5%,基线存在肝硬化、未戒酒及终末期肝病评估模式(model for end-stage liver disease, MELD)评分 $\geq 21$ 分是影响患者预后的危险因素<sup>[18]</sup>。因此,对于酒精性肝病患者,需要联合精神科、营养科、神经科、消化科等多学科诊疗模式进行治疗。

酒精性肝病患者的治疗需要肝病科医生与精神科医生密切配合,充分评估患者戒酒失败的风险,采用简短干预或药物治疗的方式协助患者戒酒。朱冉等<sup>[19]</sup>前瞻性入组了158例酒精使用障碍患者,分析患者基线人口学指标、临床机构酒精依赖戒断评估表(clinical institute withdrawal assessment of alcohol scale-advanced revised, CIWA-Ar)评分等对患者酒精依赖复发(即戒酒失败)的影响,其中CIWA-Ar评分是评估患者戒断综合征风险的量表,分值越高患者出现戒断综合征的风险就越高。结果表明患者戒酒成功率随年龄增长而升高( $OR = 0.975$ ,

95%CI: 0.953~0.998), 而CIWA-Ar评分越高, 患者戒酒失败风险越高( $OR = 1.126$ , 95%CI: 1.029~1.233)。对于酒精性肝病患者的戒酒治疗, 除了需要心理治疗外, 部分患者还需药物干预, 对于肝病合并酒精使用障碍的患者, 现有研究药物主要为巴氯芬。本课题组对现有合并肝病的酒精使用障碍患者使用巴氯芬戒酒治疗的研究进行了荟萃分析, 结果提示巴氯芬治疗此类患者的维持戒酒率为51%, 且具有良好的安全性, 可考虑用于临床<sup>[20]</sup>。

酒精性肝病患者的治疗需关注其营养状况。酒精性肝病患者因长期酗酒, 多有蛋白质与热能供应不足, 缺乏多种维生素与微量元素, 在这些患者的管理中应注意相关营养物质的补充。近年来肌少症与肝脏疾病预后的相关性逐渐引起临床关注。肝病患者因存在食欲下降、能量摄入不足、肝病导致的糖代谢异常等因素而易发生肌少症。合并肌少症可显著增加肝病患者的死亡风险<sup>[21]</sup>。有60%~70%的酒精性肝病患者合并不同程度的肌少症, 酒精性肝病患者发生肌少症的风险高于其他肝病患者<sup>[22]</sup>。除了一般肝病相关肌少症发病机制外, 乙醇还可抑制磷酸肌醇3激酶 $\gamma$ , 破坏内源性蛋白磷酸酶2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 抑制剂与PP2A的结合, 使骨骼肌中的PP2A被靶向激活, 导致骨骼肌蛋白质合成减少、自噬增加。过量饮酒还可下调血浆及肌肉胰岛素样生长因子1的水平, 减少肌肉蛋白的合成。酒精可直接影响骨骼肌细胞的线粒体功能, 降低骨骼肌细胞ATP水平, 导致氧自由基沉积, 降低线粒体蛋白合成水平并促进骨骼肌细胞自噬<sup>[23,24]</sup>。相应地, 通过治疗基础肝病、补充热量及蛋白摄入、运动及试用支链氨基酸等药物治疗可改善肌少症, 但肌少症改善对于酒精性肝病患者病情的影响有待进一步观察<sup>[25,26]</sup>。

目前欧美指南中对于重症酒精性肝炎患者建议考虑激素治疗, 但激素治疗的适应证与长期获益尚存在争议<sup>[27,28]</sup>。Philips等<sup>[29]</sup>研究表明粪菌移植可改善患者肝功能指标及1年生存情况。Arab等<sup>[30]</sup>研究表明白细胞介素-22制剂F-652在治疗酒精性肝炎的II期临床研究中初步提示该制剂可改善患者MELD评分, 降低炎症因子表达, 促进肝细胞再生。但目前仍无疗效确切、安全性良好的治疗酒精性肝病的药物。祖国医学中多有人参保肝的报道, 本课题组前期工作提示人参皂苷制剂可改善代谢相关脂肪性肝病的肝脂肪变, 课题组进一步在细胞及动物模型中验证了人参皂苷对于肝脂肪变及肝细胞损伤的改

善作用, 拟进一步深入探索相应机制, 推动人参皂苷制剂用于酒精性肝病的治疗<sup>[31,32]</sup>。

对于终末期酒精性肝病, 肝移植是挽救患者生命的重要手段。欧美国家对于酒精性肝病患者进行肝移植曾有“6个月规则”的要求, 即要求酒精性肝病患者移植前需戒酒6个月。现实情况是很多酒精性肝病如重症酒精性肝炎、肝衰竭及肝癌患者可能在等待移植的6个月期间病情进展而死亡或丧失移植机会<sup>[33]</sup>。因此有研究人员探索了戒酒时间 $< 6$ 个月酒精性肝病患者肝移植的疗效, 初步结果提示患者可获得生存获益, 移植术后再饮酒风险较戒酒时间 $> 6$ 个月患者无显著升高<sup>[34,35]</sup>。相应地, 欧美酒精性肝病指南均不再要求酒精性肝病患者术前戒酒时间 $> 6$ 个月<sup>[1,27]</sup>。在我国2018年版的《酒精性肝病防治指南》中要求酒精性肝病患者肝移植前需戒酒3~6个月<sup>[3]</sup>。为了评价酒精性肝病患者肝移植前戒酒时间对患者移植术后生存及再饮酒的影响, 本课题组回顾性入组了于首都医科大学附属北京朝阳医院肝移植中心行肝移植的36例患者, 其中戒酒时间 $> 6$ 个月者13例, 戒酒时间 $\leq 6$ 个月者23例, 平均随访时间17个月。初步结果提示两组术后生存及再饮酒率无显著差异。本课题组工作对于优化我国酒精性肝硬化患者行肝移植治疗术前戒酒要求提供了初步证据<sup>[36]</sup>。

总体而言, 酒精性肝病患者由于首诊时间较晚、戒酒困难及合并多系统损伤等因素, 整体预后不佳, 现有针对酒精性肝病多学科诊疗体系尚不完善, 针对酒精性肝病患者有效治疗药物尚不足, 我国酒精性肝病患者肝移植还存在术前戒酒时间等争议。针对上述问题, 亟需深入开展酒精性肝病的临床研究, 在前期基础研究上开展酒精性肝病药物的研发, 综合国内外临床研究数据, 酌情更新我国《酒精性肝病防治指南》, 进一步规范、优化我国酒精性肝病患者的管理, 为实现我国《“健康中国2030”规划纲要》中提出的2030年我国重大慢性病过早死亡率较2015年下降30%的目标做出贡献。

#### 参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol-related liver disease[J]. J Hepatol, 2018, 69(1):154-181.
- [2] SARIN S K, KUMAR M, ESLAM M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(2):167-228.
- [3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5):939-946.



- [4] YAN J, XIE W, OU W N, et al. Epidemiological survey and risk factor analysis of fatty liver disease of adult residents, Beijing, China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2013,28(10):1654-1659.
- [5] HUANG A, CHANG B, SUN Y, et al. Disease spectrum of alcoholic liver disease in Beijing 302 Hospital from 2002 to 2013: a large tertiary referral hospital experience from 7422 patients[J]. *Medicine (Baltimore)*,2017,96(7):e6163.
- [6] WANG W J, XIAO P, XU H Q, et al. Growing burden of alcoholic liver disease in China: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2019,25(12):1445-1456.
- [7] 王桂爽, 谢雯, 万钢, 等. 某综合医院15年间肝病住院患者疾病谱变化分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2021,15(1):29-36.
- [8] DEGRÉ D, STAUBER R E, ENGLEBERT G, et al. Long-term outcomes in patients with decompensated alcohol-related liver disease, steatohepatitis and Maddrey's discriminant function < 32[J]. *J Hepatol*,2020,72(4):636-642.
- [9] PARKER R, AITHAL G P, BECKER U, et al. Natural history of histologically proven alcohol-related liver disease: a systematic review[J]. *J Hepatol*,2019,71(3):586-593.
- [10] OSNA N A, DONOHUE T M Jr, KHARBANDA K K. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management[J]. *Alcohol Res*,2017,38(2):147-161.
- [11] AVILA M A, DUFOUR J F, GERBES A L, et al. Recent advances in alcohol-related liver disease (ALD): summary of a gut round table meeting[J]. *Gut*,2020,69(4):764-780.
- [12] QIAN M, LIU J, ZHAO D, et al. Aryl hydrocarbon receptor deficiency in intestinal epithelial cells aggravates alcohol-related liver disease[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*,2021,13(1):233-256.
- [13] SEO W, GAO Y, HE Y, et al. ALDH2 deficiency promotes alcohol-associated liver cancer by activating oncogenic pathways via oxidized DNA-enriched extracellular vesicles[J]. *J Hepatol*,2019,71(5):1000-1011.
- [14] KOLLA B P, SCHNEEKLOTH T D, BIERNACKA J, et al. PNPLA3 association with alcoholic liver disease in a cohort of heavy drinkers[J]. *Alcohol Alcohol*,2018,53(4):357-360.
- [15] 刘晨, 邢卉春, 成军, 等. 饮酒对慢性乙型肝炎患者疾病进展和抗病毒治疗的影响[J]. *临床肝胆病杂志*,2019,35(3):472-475.
- [16] TEKIN F, GUNSAR F, ERDOGAN E I, et al. Seroprevalence of hepatitis A, B, and C viruses in Turkish alcoholic cirrhotics and the impact of hepatitis B on clinical profile[J]. *J Infect Dev Ctries*,2015,9(3):254-258.
- [17] DECRAECKER M, DUTARTRE D, HIRIART J B, et al. Long-term prognosis of patients with alcohol-related liver disease or non-alcoholic fatty liver disease according to metabolic syndrome or alcohol use[EB/OL]. (2021-10-22)[2021-11-15]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15081>.
- [18] DUAN F, LIU C, LIU Y, et al. Nomogram to predict the survival of Chinese patients with alcohol-related liver disease[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*,2021,2021:4073503.
- [19] 朱冉, 倪照军, 张顺, 等. 临床特征对酒精依赖复发的影响: 前瞻性队列研究[J]. *北京大学学报(医学版)*,2019,51(3):519-524.
- [20] BSCHOR T, HENSSLER J, MÜLLER M, et al. Baclofen for alcohol use disorder—a systematic meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*,2018,138(3):232-242.
- [21] TANTAI X, LIU Y, YEO Y H, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[EB/OL]. (2021-11-12)[2021-11-15]. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02174-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02174-7/fulltext).
- [22] 王倩, 常春艳, 杨松. 酒精性肝病合并肌肉减少症的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2021,37(8):1943-1947.
- [23] STEINER J L, LANG C H. Dysregulation of skeletal muscle protein metabolism by alcohol[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2015,308(9):E699-E712.
- [24] WELCH N, DASARATHY J, RUNKANA A, et al. Continued muscle loss increases mortality in cirrhosis: impact of aetiology of liver disease[J]. *Liver Int*,2020,40(5):1178-1188.
- [25] DAVULURI G, KROKOWSKI D, GUAN B J, et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of l-leucine in cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2016,65(5):929-937.
- [26] NASEER M, TURSE E P, SYED A, et al. Interventions to improve sarcopenia in cirrhosis: a systematic review[J]. *World J Clin Cases*,2019,7(2):156-170.
- [27] CRABB D W, IM G Y, SZABO G, et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*,2020,71(1):306-333.
- [28] SINGAL A K, MATHURIN P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: a review[J]. *JAMA*,2021,326(2):165-176.
- [29] PHILIPS C A, PANDE A, SHASTHRY S M, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2017,15(4):600-602.
- [30] ARAB J P, SEHRAWAT T S, SIMONETTO D A, et al. An open-label, dose-escalation study to assess the safety and efficacy of IL-22 agonist F-652 in patients with alcohol-associated hepatitis[J]. *Hepatology*,2020,72(2):441-453.
- [31] LU H, YUAN X, ZHANG Y, et al. HCBP6 deficiency exacerbates glucose and lipid metabolism disorders in non-alcoholic fatty liver mice[J]. *Biomed Pharmacother*,2020,129:110347.
- [32] 丁长德, 吴海艳, 陆志冲, 等. 人参皂苷Rh2改善代谢相关脂肪性肝病肝脂肪变[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2021,13(2):58-62.
- [33] LEE B P, MEHTA N, PLATT L, et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis[J]. *Gastroenterology*,2018,155(2):422-430.e1.
- [34] 段方方, 成军, 杨松. 酒精性肝病肝移植的研究进展[J]. *器官移植*,2020,11(3):413-418.
- [35] AL-SAEEDI M, BAROUT M H, PROBST P, et al. Meta-analysis of patient survival and rate of alcohol relapse in liver-transplanted patients for acute alcoholic hepatitis[J]. *Langenbecks Arch Surg*,2018,403(7):825-836.
- [36] 段方方, 张欣雪, 刘晨, 等. 酒精性肝病肝移植后生存及再饮酒研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2021,13(3):62-67.

收稿日期: 2021-11-15

段方方, 杨松. 重视酒精性肝病的基础与临床研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021,13(4):1-4.