慢性乙型肝炎合并酒精性肝病的疾病负担、评估与临床管理

郑好，芮法娟，李婕（南京大学医学院附属鼓楼医院 感染性疾病科，江苏 南京 210008）

摘要：慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）合并酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）是一类具有重要临床负担且预后较差的慢性肝病。乙型肝炎病毒感染与长期酒精暴露间的相互作用可通过促进病毒复制、干扰宿主免疫应答、诱发内质网应激及肠-肝轴紊乱等多种机制推动肝脏炎症的发生及纤维化的进展，从而显著增加肝硬化及肝细胞癌的发生风险。治疗应以戒酒和抗病毒为核心，加强并发症管理与定期筛查。本文围绕CHB合并ALD的流行病学特征、致病机制及治疗进展进行综述，以期为临床实践提供参考。

关键词：肝炎，乙型，慢性；酒精性肝病；流行病学；发病机制；治疗策略

Disease burden, assessment, and clinical management of chronic hepatitis B combined with alcoholic liver disease

Zheng Hao, Rui Fajuan, Li Jie *(Department of Infectious Diseases, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Jiangsu Nanjing 21008,China)*

Abstract: Chronic hepatitis B (CHB) combined with alcoholic liver disease (ALD) is a chronic liver disease with a significant clinical burden and a poor prognosis. The interaction between hepatitis B virus infection and long-term alcohol exposure promotes hepatic inflammation and fibrosis progression through various mechanisms, including enhancing viral replication, interfering with host immune responses, and inducing endoplasmic reticulum stress and gut-liver axis dysregulation. This significantly increases the risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The treatment should focus on alcohol abstinence and antiviral therapy as core strategies, along with enhanced management of complications and regular screening. This paper reviewed the epidemiological characteristics, pathogenic mechanisms and treatment advances of CHB complicated with ALD, aiming to provide a reference for clinical practice and future research.

Keywords: Hepatitis B, chronic; Alcoholic liver disease; Epidemiology; Pathogenesis; Treatment strategies

慢性肝病是全球范围内重要的公共卫生问题，其中慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）和酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）是两大主要病因。ALD的疾病谱涵盖酒精性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝硬化及酒精相关性肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC），呈现由脂肪沉积逐步进展至终末期肝病的连续演变过程[1,2]。近年来，随着乙型肝炎疫苗接种的推广及抗病毒治疗的进步，乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）相关肝病负担下降。然而，在全球范围内，酒精仍是慢性肝病发生和进展的重要危险因素，其在终末期肝病发病及死亡负担中的相对贡献不断增加[3,4]。已有研究表明，HBV感染与酒精滥用对肝脏的损害具有协同效应[5]。我国酒精消费量持续

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.03.002

基金项目：新发突发与重大传染病防控国家科技重大专项（2025ZD01906404）；江苏省概念验证中心-南京鼓楼医院专项资金（202404）；南京市国际/港澳台科技合作计划项目（202401046）；南京大学中医研究院中西医协同研究开放课题（ICM2024002）；南京大学模式动物与疾病研究教育部重点实验室预研项目（HA2051202505）

通信作者：李婕 Email: lijier@nju.edu.cn

上升且饮酒人群呈现年轻化趋势，CHB 合并 ALD 的病例日益增多，已成为临床不可忽视的重要问题[6]。本文将从流行病学、发病机制及治疗进展等方面对 CHB 合并 ALD 的研究现状进行系统综述，以期为临床诊疗提供参考。

1 流行病学

根据世界卫生组织（World Health Organization，WHO）2026 年数据，2024 年全球 HBV 感染负担较 2022 年略有下降，乙型肝炎病毒表面抗原（hepatitis B virus surface antigen，HBsAg）阳性人数由 2.54 亿降至 2.4 亿，一般人群 HBsAg 流行率由 3.2% 降至 2.9%[7]。然而，在中国，HBV 感染负担仍然较重，2020 年最新全国慢性病毒性肝炎流行病学调查结果显示，我国 HBsAg 流行率为 5.86%，现存 CHB 患者约 7 500 万[8]；亚太肝病学会 2026 年《慢性乙型肝炎管理临床实践指南》显示，2024 年中国 HBV 感染人数为 7 060 万[9]，而根据 2024 年 WHO 肝炎报告，2022 年我国 HBsAg 感染占全球的 31.5%，占亚太地区的 82.2%。与此同时，酒精消费在全球范围内仍较为普遍。WHO 数据显示，2019 年全球约有 20 亿人存在饮酒行为，其中约 4 亿 15 岁及以上人群患有酒精使用障碍，包括约 2.09 亿酒精依赖患者[10]。在中国，酒精相关疾病负担亦呈上升趋势。荟萃分析显示，中国成年人经常饮酒比例从 2000 年的 27.0% 上升到 2015 年的 66.2%，重度饮酒者比例从 1982 年的 0.21% 上升到 2000 年的 14.8%；同时，ALD 的患病率由 1999—2004 年的 4.7% 上升至 2011—2016 年的 6.7%[11]。

一项纳入 12 204 例酒精使用者的荟萃分析显示，全球酒精使用者中总 HBV 感染率为 20.0%，显著高于一般人群（0.7%～6.2%）；在合并肝硬化的酒精依赖人群中，该比例进一步升高至 32.0%[12]。在 HBV 感染人群中，饮酒暴露的流行情况在不同地区及人群间差异显著。2011 年湘雅医院针对 935 例 HBV 感染者的研究显示，58.2% 男性在过去 1 年内有饮酒行为，其中 35.0% 在过去 1 个月内饮酒[13]；另一项针对中国西南地区 1 066 例 HBV 相关肝衰竭患者的研究亦显示，56.66% 的患者有饮酒史：18.76% 很少饮酒，16.04% 偶尔饮酒（男性饮酒折合乙醇量＜50 g/d，女性＜25 g/d），10.13% 适量饮酒（男性饮酒折合乙醇量 50～100 g/d，女性 25～50 g/d），11.73% 大量饮酒（男性饮酒折合乙醇量＞100 g/d，女性＞50 g/d）[14]。北美一项纳入 1 988 例 CHB 患者的队列研究显示，过去 1 年患者的饮酒率为 28.6%，高风险饮酒率（男性＞4 杯/d 或＞14 杯/周，女性＞3 杯/d 或＞7 杯/周）为 8%[15]。相关数据总结见表 1。上述研究结果的差异可能与饮酒定义不一致、研究人群特征差异、数据收集时间不统一以及地域与文化背景差异等多种因素相关。值得注意的是，近年针对 HBV 感染人群饮酒行为及其合并 ALD 负担的研究相对有限，相关流行病学数据仍较为匮乏。

2 酒精对 HBV 感染相关疾病进展的影响

在慢性肝病发生发展过程中，酒精通过多条关

表 1 HBV 感染及酒精使用的流行病学数据

统计指标	数值	数据来源
HBV 感染流行病学数据		
全球 HBsAg 阳性人数（亿）		
2022 年	2.54	
2024 年	2.4	WHO[7]
全球一般人群 HBsAg 流行率（%）		
2022 年	3.2	
2024 年	2.9	
2020 年全球一般人群 HBV 感染率（%）	0.7～6.2	Magri 等[12]
2020 年中国 HBsAg 流行率（%）	5.86	全国慢性病毒性肝炎流行病学调查[8]
2020 年中国现存 CHB 患者数（亿）	0.75	
2026 年中国现存 CHB 患者数（亿）	0.71	WHO[9]
酒精使用流行病学数据		
2019 年全球饮酒行为人数（亿）	20	
2019 年全球 15 岁及以上酒精使用障碍人数（亿）	4	WHO[10]
2019 年全球酒精依赖患者数（亿）	2.09	

续表

统计指标	数值	数据来源
中国成年人经常饮酒比例（%）		
2000年	27.0	
2015年	66.2	
中国成年人重度饮酒者比例（%）		
1982年	0.21	Tang等[11]
2000年	14.8	
中国ALD患病率（%）		
1999—2004年	4.7	
2011—2016年	6.7	
2020年全球酒精使用者中HBV感染率（%）		
总HBV感染率	20.0	Magri等[12]
合并肝硬化的酒精依赖人群中HBV感染率	32.0	
CHB患者饮酒相关流行病学数据		
2011年中国湘雅医院男性HBV感染者饮酒率（%）		
过去1年	58.2	邹艳波等[13]
过去1个月	35.0	
2011年中国西南地区HBV相关肝衰竭患者饮酒率（%）	56.66	
很少饮酒	18.76	
偶尔饮酒	16.04	Liu等[14]
适量饮酒	10.13	
大量饮酒	11.73	
2020年北美地区CHB患者过去1年饮酒率（%）		
总饮酒率	28.6	Brahmania等[15]
高风险饮酒率	8	

注：HBV为乙型肝炎病毒，HBsAg为乙型肝炎病毒表面抗原，CHB为慢性乙型肝炎，ALD为酒精性肝病，WHO为世界卫生组织。

键通路调控HBV感染相关的病理过程。首先，酒精通过调控核受体信号及氧化应激通路增强HBV基因的转录与复制；其次，酒精可干扰先天免疫及适应性免疫反应，削弱宿主对病毒的清除能力；此外，酒精还可通过破坏肠-肝轴稳态促进炎症信号放大。在此基础上，酒精与HBV共同诱导内质网应激及代谢紊乱，进一步加重肝细胞损伤，推动肝脏炎症持续、纤维化进展及HCC的发生。

2.1 酒精促进HBV复制调控及抑制宿主抗病毒免疫

2.1.1 酒精对HBV复制的直接促进作用　酒精可通过多种分子通路促进HBV在肝脏中的复制[16]。已有研究表明，乙醇可通过诱导细胞色素P450 2E1（cytochrome P450 2E1，CYP2E1）过表达，显著增加HBV核心启动子的重要转录因子肝细胞核因子4α（hepatocyte nuclear factor 4α，HNF-4α）的表达，同时CYP2E1还可诱发氧化应激，增强转录因子对这些启动子的活性，从而促进HBV基因组转录，增加病毒载量[17, 18]。酒精还会改变肝细胞膜上脂筏的脂质组成及其功能。脂筏是肝细胞膜上的一种特殊结构区域，对HBV的进入、组装和释放都至关重要。酒精引起的脂筏变化可增强病毒进入肝细胞的能力，并促进其组装和释放，从而间接导致病毒复制增强[18]。此外，酒精本身能通过一种不依赖于氧化应激的机制上调肝脏特异性转录因子/核受体的表达，从而促进HBV基因组的转录[19]。

2.1.2 酒精对宿主抗病毒免疫反应的多层抑制　①先天免疫功能的削弱：酒精可通过削弱巨噬细胞中的干扰素（interferon，IFN）-α信号通路，抑制巨噬细胞内干扰素刺激基因（interferon-stimulated gene，*ISG*）的诱导表达，导致细胞外囊泡中*ISG*装载量下降，无法有效增强肝细胞的抗病毒能力，从而损害巨噬细胞对HBV复制的抑制作用，最终导致病毒载量升高[20]。②适应性免疫应答的损害：酒精可降低自然杀伤（natural killer，NK）细胞活性，减少T细胞和B细胞数量，并通过主要组织相容性复合体Ⅰ类（major histocompatibility complex class Ⅰ，MHC-Ⅰ）途径干扰抗原的呈递过程，例如，酒精及其代谢产物乙醛可降低蛋白酶体活性，下调

免疫蛋白酶体亚基的表达，损害肽段加载相关组件的功能并抑制IFN-γ信号通路，最终导致细胞表面HBV肽段-MHC-Ⅰ复合物的呈现减少；酒精还可抑制多种抗病毒细胞因子的产生，包括肿瘤坏死因子α、转化生长因子β和白细胞介素10等[16-18]，从而整体削弱宿主清除HBV的能力。

2.1.3 肠-肝轴介导的免疫微环境失调 酒精还可通过肠-肝轴进一步调控HBV相关免疫反应。酒精滥用可破坏肠道屏障功能，增加肠道通透性，促进细菌及其产物入血，并导致肠道菌群失衡，从而改变肝脏免疫微环境。肠道菌群失衡可通过促进细菌脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）入血并激活肝巨噬细胞的Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）信号通路，诱导炎症因子释放，并干扰$CD4^+$ T细胞介导的抗病毒免疫反应，进一步削弱宿主抗HBV的免疫清除能力[17，21-23]。

2.2 酒精与HBV协同驱动肝脏疾病进展 在CHB合并ALD背景下，酒精与HBV通过多条分子通路协同促进肝脏疾病进展。

2.2.1 胆固醇代谢紊乱与脂毒性损伤 在代谢层面，HBV可通过调控胆固醇代谢相关通路促进酒精性脂肪肝中的胆固醇异常积聚及稳态失衡：在合成方面，酒精与HBV共同激活固醇调节元件结合蛋白-2（sterol regulatory element-binding protein 2，SREBP-2）及其下游胆固醇合成相关基因如3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶（3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase，HMGCR），加速胆固醇合成；在摄取方面，尽管核内SREBP-2增加，但酒精与HBV诱导上调的前蛋白转化酶枯草溶菌素9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）主导了低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）受体的显著下调，从而削弱肝脏对LDL的摄取，导致血清LDL水平升高。与此同时，酒精与HBV协同抑制胆固醇7α-羟化酶（cholesterol 7α-hydroxylase，CYP-7α），减少胆固醇向胆汁酸的转化降解。上述多环节紊乱导致肝细胞内胆固醇异常积聚，诱导脂毒性反应，激活炎症信号通路并损伤肝细胞功能，从而促进HCC的发生[24]。

2.2.2 乙醛代谢障碍与氧化应激 在乙醛代谢及氧化应激方面，乙型肝炎病毒X蛋白（hepatitis B X protein，HBx）是由HBV *X*基因编码的蛋白质，可通过结合并促进线粒体乙醛脱氢酶2（aldehyde dehydrogenase 2，ALDH2）泛素依赖性降解削弱肝脏对乙醛的清除能力，导致乙醛蓄积并加重氧化应激反应，从而进一步促进酒精性肝炎及肝细胞损伤[25]。同时，ALDH2缺陷的肝细胞会产生大量氧化的线粒体DNA，这些被氧化的DNA被包装到细胞外囊泡并转移到邻近的癌细胞，与乙醛共同作用激活多条致癌信号通路[26]。乙醛及其诱导的活性氧可激活肝星状细胞，促进细胞外基质沉积，推动肝纤维化进展[27-29]。

2.2.3 内质网应激与细胞适应性改变 在细胞应激反应层面，酒精和HBV均可诱发内质网应激。酒精诱导内质网应激的过程可由乙醛、加合物的生成、氧化应激以及细胞内钙稳态失衡引发[30]，HBV则可通过前S/S区突变体、核心蛋白突变体及HBx等多种变异体诱发内质网应激[31]。内质网应激的典型特征为内质网内未折叠或错误折叠蛋白的异常积聚，该现象会激活多条未折叠蛋白反应相关通路，如蛋白激酶R样内质网激酶和激活转录因子（activating transcription factor，ATF）6，进而促进肝细胞凋亡、炎症反应及代谢紊乱[30，31]。持续的内质网应激还可干扰自噬-溶酶体通路，例如HBsAg可诱导ATF4和ATF6下调溶酶体相关膜蛋白2的表达，导致自噬流受损及细胞代谢废物堆积，从而维持肝细胞的增殖并促进HCC的发生发展[32]。长期酒精摄入可激活ATF4/脂蛋白相关磷脂酶A2介导的脂质代谢重编程，促进双（单酰甘油）磷酸酯代谢，从而增强HBV相关肝癌细胞对内质网应激的适应能力并促进其存活[33]。

3 CHB合并ALD的临床及预后特征

既往研究表明，HBV感染与酒精暴露的共存显著加重肝病进展并恶化临床结局。在中国肝硬化病例中，7.2%由HBV与酒精共同导致，该比例接近单纯酒精性肝硬化（7.4%），且远高于单纯丙型肝炎病毒感染所致肝硬化的比例（3.1%）[34]。病例对照研究显示，HBV感染合并ALD的肝硬化患者肝功能损伤更为严重，其丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）及总胆红素（total bilirubin，TBil）显著高于单纯ALD或单纯HBV感染者[35]。进一步分析表明，在失代偿期肝硬化人群中，与单纯ALD、单纯HBV感染者相比，CHB合并ALD患者发生上消化道出血（24.4%比11.9%比9.5%）、肝性脑病（15.1%比3.2%比5.3%）和腹水（60.5%比42.4%比46.8%）的比例亦显著升高[35]。与之相一致，在肝硬化患者中，HBV感染合并酒精使用障碍（alcohol use disorder，AUD）的患者10年HCC累积发生率高达52.8%，远高于单纯HBV感染者（39.8%）或AUD患者

（25.6%）[18]。即使在未发生肝硬化的HBV感染者中，较高水平饮酒（男性饮酒折合乙醇量≥420 g/周，女性≥280 g/周）仍与HCC的发生及肝脏相关死亡风险呈线性正相关[36]。一项基于美国大规模HBV相关肝硬化患者的真实世界队列研究显示，酒精滥用（男性饮酒量≥60 ml/d，女性≥50 ml/d）与全因死亡或肝移植风险增加20%～30%相关，同时肝脏相关死亡率增加17%～18%[37]。一项纳入45项研究、超过33 000例HBV感染者，以亚洲人群为主的荟萃分析显示，酒精摄入与肝硬化和HCC风险呈剂量依赖性增加：每日摄入12 g乙醇，肝硬化风险增加6.2%，HCC风险增加11.5%[38]。与低水平饮酒者（饮酒折合乙醇量＜40 g/d）相比，高水平饮酒者（饮酒折合乙醇量≥40 g/d）发生肝硬化风险的总体*OR*值为2.34，发生HCC的总体*OR*值为2.42[38]。在接受核苷（酸）类似物治疗且HBV载量较低的患者中，过量饮酒（累计乙醇摄入量＞200 kg）仍与HCC风险升高相关[5]。此外，一项对453例有HBV背景的肝移植患者的分析发现，合并ALD的患者发生HBV再激活的风险更高，其5年总生存率（56.2% 比 70.5%）和无复发生存率（47.8% 比 63.3%）均显著低于单纯HBV相关HCC患者[39]。

4 酒精摄入与病程评估的生物标志物

4.1 *评估酒精摄入的生物标志物* 传统的间接酒精生物标志物如AST/ALT已被广泛应用于反映ALD患者的肝损伤情况，γ-谷氨酰转移酶（gamma glutamyltransferase，GGT）对持续的重度饮酒敏感度高但特异性差，其与平均红细胞体积（mean corpuscular volume，MCV）结合使用对ALD具有较好的诊断价值[40]；糖缺失性转铁蛋白（carbohydrate-deficient transferrin，CDT）则是临床最常用的重度饮酒标志物之一，敏感度低但特异性较高[41]。直接酒精生物标志物由乙醇或其代谢产物直接生成，特异性远高于传统的间接标志物，如尿液与毛发中的乙基葡萄糖醛酸（ethyl glucuronide，EtG）特异性高、检测窗口长，适合筛查短期饮酒[42]；近年新兴的磷脂酰乙醇（phosphatidylethanol，PEth）则可反映近2周的酒精摄入，在鉴别代谢相关脂肪性肝病、代谢和酒精相关肝病（metabolic and alcoholic associated liver disease，MetALD）和ALD以及对ALD患者的预后分层方面效果较好[43]。此外，最新的蛋白质组学研究发现，Fc片段结合蛋白（Fc gamma binding protein，FcGBP）和血管细胞黏附分子-1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1）的联合检测模型在诊断ALD、区分单纯HBV感染者与HBV合并ALD患者时的准确性显著优于传统的间接酒精生物标志物[44]。

4.2 *评估慢性肝病进展的生物标志物* HBV感染合并饮酒可促进肝脏疾病的不良进展，而终末期肝病甚至肝癌起病隐匿，我国肝癌患者初诊时70%以上已处于中晚期，失去了外科根治的机会[45]。目前尚缺乏可精准识别HBV合并饮酒人群、检测肝损伤进展及癌变风险的特异性生物标志物。多种与基因多态性、多组学相关的新兴生物标志物仍在探索中，且已取得积极的进展[40]。在遗传层面，多种关键基因被证实与ALD发病及进展密切相关。例如，含patatin样磷脂酶结构域蛋白3（patatin-like phospholipase domain-containing protein 3，*PNPLA3*）、跨膜6超家族成员2（transmembrane 6 superfamily member 2，*TM6SF2*）、膜结合*O*-酰基转移酶结构域蛋白7（membrane-bound *O*-acyltransferase domain-containing protein 7，*MBOAT7*）已被确认为ALD的易感基因，其多态性与肝脂肪变性、肝硬化及HCC风险增加相关[46]。相较于单一基因位点分析，基于多个单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）开发的多基因风险评分（polygenic risk score，PRS）实现了遗传风险的量化评估，进一步显著提升了酒精相关性肝硬化的风险预测能力[47]。多组学技术的发展也挖掘出许多具有潜在临床价值的生物标志物，如转录组学研究证实，血液中miR-122、miR-155等微小RNA（microRNA，miRNA）的表达水平可反映ALD患者的肝损伤和炎症程度[48]。但目前绝大多数组学来源的新型标志物仍处于探索阶段，尚需大样本、前瞻性队列研究验证其临床适用性。

5 治疗进展

5.1 *病因治疗* CHB的治疗目标在于长期抑制HBV复制、减轻肝脏炎症及纤维化进展，并降低肝硬化及HCC的发生风险，其核心策略为抗病毒治疗。目前指南一致推荐强效、低耐药的核苷（酸）类似物作为一线用药，主要包括恩替卡韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯、富马酸丙酚替诺福韦和艾米替诺福韦[49-51]。然而，在HBV感染合并饮酒人群中，单纯抗病毒治疗可能难以完全抵消酒精带来的不良影响。有研究显示，在HBV相关肝硬化患者中，一线核苷（酸）类似物治疗可实现较高的病毒抑制率（重度饮酒者67%，轻度饮酒者67%），但饮酒人群的死亡率仍较高；同时，饮酒者的HBV DNA载量

亦高于非饮酒者（1.7 lgIU/ml 比 1.4 lgIU/ml）[37]。这些结果提示，酒精暴露可能削弱抗病毒治疗的获益。尽管如此，在该类人群的管理中，戒酒仍是不可替代的核心干预措施。2024 年美国胃肠病学会（American College of Gastroenterology，ACG）ALD 临床指南建议对 ALD 患者常规开展 AUD 筛查，并采取包括行为和（或）药物治疗在内的综合干预[52]。AUD 的非药物疗法包括动机性访谈、认知行为疗法、动机增强疗法等，其中简短动机干预被推荐纳入患者的临床护理。药物治疗方面，指南强烈推荐巴氯芬、阿坎酸和纳曲酮用于治疗 AUD，其他药物如巴喷丁和托吡酯的安全性已在 ALD 患者中得到证明，但仍需大规模前瞻性试验验证[52]。既往研究表明，接受 AUD 治疗可提高患者的戒断成功率并改善长期生存率，但其在临床实践中的应用仍较为有限[53，54]。因此，有必要加强饮酒相关健康教育，提高患者对酒精相关风险的认知，并推动将 AUD 治疗（包括药物及行为干预）整合至肝病常规管理流程，以优化长期预后。

对于酒精性肝炎（alcoholic hepatitis，AH），目前有效治疗手段仍较为有限。尽管指南推荐皮质类固醇作为重症 AH 的一线治疗，可在一定程度上改善 28 d 短期生存率，但对长期预后改善作用有限，且仅对终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）评分 25～39 分的患者治疗获益最大[52，55]。在此背景下，重症 AH 已成为当前 ALD 药物研发的重点方向。表观遗传调控剂如拉舒胆醇（DUR-928）在一项纳入 19 例 AH 患者的Ⅱa 期、多中心研究中显示出良好的安全性及初步疗效，其可通过调控脂毒性相关基因表达、稳定线粒体功能并减轻炎症反应及应激反应发挥作用[56]。此外，基于肠-肝轴的治疗策略亦受到关注，研究表明粪菌移植可显著提高重症 AH 患者的 90 d 生存率（75% 比 56.6%），并降低感染相关死亡率（3.6% 比 19.3%），提示其具有潜在的临床应用价值[57]。

5.2 *并发症治疗* 慢性肝病患者因感染、病毒激活、饮酒等因素导致肝脏短时间内出现急性损伤（如转氨酶急剧升高）或严重失代偿（如腹水、肝衰竭）的现象称为慢性肝病急性加重（acute-on-chronic liver disease，AoCLD）[58]，疾病谱包括慢性肝炎急性发作、肝硬化急性失代偿、慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF）等，这些都是 CHB 合并 ALD 患者可能出现的并发症。我国一项纳入 3 375 例 AoCLD 患者的研究队列分析显示，肝硬化急性失代偿是我国最常见的 AoCLD 临床类型，短期死亡率较高[59]。若病情进一步进展为 ACLF，其死亡风险显著增加。因此，临床上应重视肝硬化急性失代偿的早期识别与干预，以防止疾病进展；对于 ACLF 患者，则需综合评估并在适当时机考虑肝移植，以改善总体生存率。在治疗策略方面，不同阶段患者的管理重点存在差异。慢性肝炎急性发作阶段仍可通过抗病毒及保肝治疗实现病情控制；而一旦进展至肝硬化急性失代偿或急性肝衰竭，则往往需要重症监护支持，并根据病情考虑人工肝支持治疗或肝移植等措施[60]。控制基础肝病仍是降低并发症及死亡风险的关键。应强调早期、规范且持续的抗病毒治疗，并结合戒酒干预，同时定期开展肝纤维化评估及 HCC 筛查，以延缓疾病进展并改善长期预后。

6 总结与展望

CHB 合并 ALD 是临床上常见的肝脏疾病，预后较差。酒精可通过促进 HBV 复制、抑制抗病毒免疫反应并加重内质网应激及扰动肠-肝轴免疫放大肝脏炎症反应，从而促进疾病进展并增加 HCC 发生风险。即使接受规范抗病毒治疗，持续饮酒仍可抵消治疗获益。未来应推动将戒酒管理纳入肝病常规治疗，HBV 与酒精的协同致病机制探究亦为未来靶向药物的研发提供了潜在方向。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及表格进行处理

参考文献

[1] Lei Y，Zhu Y，Ni W，et al. Review article：impact of alcohol consumption on the development and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther，2025，62（7）：680-691.

[2] Yeo Y H，Zhu Y，Arab J P，et al. Alcohol intake thresholds among individuals with steatotic liver disease [J]. JAMA Netw Open，2023，6（12）：e2347548.

[3] Cheemerla S，Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease [J]. Clin Liver Dis（Hoboken），2021，17（5）：365-370.

[4] Xiao J，Wang F，Yuan Y，et al. Epidemiology of liver diseases：global disease burden and forecasted research trends [J]. Sci China Life Sci，2025，68（2）：541-557.

[5] Iida-Ueno A，Enomoto M，Tamori A，et al. Hepatitis B virus infection and alcohol consumption [J]. World J Gastroenterol，2017，23（15）：2651-2659.

[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] World Health Organization. Global hepatitis report 2026 [EB/OL]. （2026-04-28）[2026-09-20]. https：//www.who.int/publications/i/item/97892401223832026.

[8] HUI Z，YU W，FUZHEN W，et al. New progress in HBV control and the cascade of health care for people living with HBV in China：evidence from the fourth national serological survey，2020[J]. Lancet Reg Health West Pac，2024，51：101193.

[9] 尤红，Maiwall R，陈静，等. 亚太肝病学会（APASL）慢性乙型肝炎管理临床实践指南：2026年版[J]. 中华肝脏病杂志，2026，34（7）：640-667.

[10] 世界卫生组织. 酒精[EB/OL].（2024-06-28）[2026-09-20]. https：//www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/alcohol.

[11] Tang Z，Ding Y，Zhang W，et al. Epidemiological characteristics of alcohol-related liver disease in China：a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Public Health，2023，23（1）：1276.

[12] Magri M C，Nunes A，Dantas B P，et al. Meta-analysis of the prevalence of HBV infection among alcohol users worldwide[J]. Alcohol Alcohol，2020，55（2）：136-143.

[13] 邹艳波，蒋冬梅，曾烂漫. 某三甲医院门诊就诊男性乙型肝炎病毒携带者饮酒行为调查[J]. 中国感染控制杂志，2011，10（3）：185-190.

[14] Liu C，Wang Y M，Fan K. Epidemiological and clinical features of hepatitis B virus related liver failure in China[J]. World J Gastroenterol，2011，17（25）：3054-3059.

[15] Brahmania M，Liu S，Wahed A S，et al. Alcohol，tobacco and coffee consumption and liver disease severity among individuals with chronic hepatitis B infection in North America[J]. Ann Hepatol，2020，19（4）：437-445.

[16] Xu H Q，Wang C G，Zhou Q，et al. Effects of alcohol consumption on viral hepatitis B and C[J]. World J Clin Cases，2021，9（33）：10052-10063.

[17] Ganesan M，Eikenberry A，Poluektova L Y，et al. Role of alcohol in pathogenesis of hepatitis B virus infection[J]. World J Gastroenterol，2020，26（9）：883-903.

[18] Pathania A S，Osna N A. Hepatitis B virus，alcohol，and liver cancer[J]. Front Oncol，2026，16：1751474.

[19] Min B Y，Kim N Y，Jang E S，et al. Ethanol potentiates hepatitis B virus replication through oxidative stress-dependent and -independent transcriptional activation[J]. Biochem Biophys Res Commun，2013，431（1）：92-97.

[20] Ganesan M，Pathania A S，Bybee G，et al. Ethanol disrupts the protective crosstalk between macrophages and HBV-infected hepatocytes[J]. Biomolecules，2025，15（1）：57.

[21] Wu T，Li F，Chen Y，et al. $CD4^+$ T cells play a critical role in microbiota-maintained anti-HBV immunity in a mouse model[J]. Front Immunol，2019，10：927.

[22] Paik Y H，Schwabe R F，Bataller R，et al. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells[J]. Hepatology，2003，37（5）：1043-1055.

[23] Leclercq S，Matamoros S，Cani P D，et al. Intestinal permeability，gut-bacterial dysbiosis，and behavioral markers of alcohol-dependence severity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2014，111（42）：E4485-E4493.

[24] Wang Y，Wu T，Hu D，et al. Intracellular hepatitis B virus increases hepatic cholesterol deposition in alcoholic fatty liver via hepatitis B core protein[J]. J Lipid Res，2018，59（1）：58-68.

[25] Wang H. HBV infection may sensitize patients to alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterol Rep（Oxf），2024，12：goae018.

[26] 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.

[27] Ma Z，Sun J，Guo C，et al. Formononetin mitigates alcoholic liver disease by restoring ALDH2 function and inducing ERK1/2-Nrf2 antioxidant signaling[J]. Phytomedicine，2025，148：157408.

[28] Samuvel D J，Foerster E，Li L，et al. Role of acetaldehyde and dysregulated mitophagic lysosomal processing in chronic-binge ethanol-induced liver injury[J]. Int J Mol Sci，2025，26（23）：11608.

[29] Liu Z，Wu X，Wang Q，et al. CD73-adenosine A_1R axis regulates the activation and apoptosis of hepatic stellate cells through the PLC-IP_3-Ca^{2+}/DAG-PKC signaling pathway[J]. Front Pharmacol，2022，13：922885.

[30] George A K，Behera J，Kelly K E，et al. Exercise mitigates alcohol induced endoplasmic reticulum stress mediated cognitive impairment through ATF6-Herp signaling[J]. Sci Rep，2018，8（1）：5158.

[31] Choi Y M，Lee S Y，Kim B J. Naturally occurring hepatitis B virus mutations leading to endoplasmic reticulum stress and their contribution to the progression of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci，2019，20（3）：597.

[32] Liang Y，Luo X，Schefczyk S，et al. Hepatitis B surface antigen expression impairs endoplasmic reticulum stress-related autophagic flux by decreasing LAMP2[J]. JHEP Rep，2024，6（4）：101012.

[33] Zhou H，Ba J，Xiao C，et al. Alcohol activates ATF_4/$LPLA_2$-mediated BMP metabolism to enhance HBV-induced hepatocellular carcinogenesis[J]. J Hepatol，2026，84（2）：339-354.

[34] Abassa K K，Wu X Y，Xiao X P，et al. Effect of alcohol on clinical complications of hepatitis virus-induced liver cirrhosis：a consecutive ten-year study[J]. BMC Gastroenterol，2022，22（1）：130.

[35] 张国顺，刘斌，方正亚，等. HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后[J]. 世界华人消化杂志，2016，24（22）：3422-3427

[36] Yun B，Oh J，Ahn S H，et al. Association of alcohol consumption with liver cancer and all-cause mortality in chronic hepatitis B patients without cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol，2023，21（12）：3191-3194.

[37] Hui V W，Yang Z，Yip T C，et al. Recognisable alcohol use significantly increases the risk of adverse outcomes in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. J Viral Hepat，2025，32（8）：e70049.

[38] Wu Y P，Yang X Y，Tian Y X，et al. Dose-dependent relationship between alcohol consumption and the risks of hepatitis B virus-associated cirrhosis and hepatocellular carcinoma：a meta-analysis and systematic review[J]. J Clin Transl Hepatol，2025，13（3）：179-188.

[39] Su R，Li H，Zhang X，et al. Post-transplant hepatitis B virus reactivation and survival in hepatocellular carcinoma patients with alcoholic liver disease[J]. Engineering，2025，49（6）：304-313.

[40] Rama K，Jahagirdar V，Idalsoaga F，et al. Novel biomarkers for alcohol-associated liver disease and their implications across clinical settings[J]. Clin Mol Hepatol，2026，32（2）：443-463.

[41] Murthy P，Shadakshari D，Mahadevan J，et al. Management of alcohol use disorder in patients with alcoholic liver disease[J]. J Clin

Exp Hepatol，2022，12（6）：1514-1526.
[42] Arnts J，Vanlerberghe B T K，Roozen S，et al. Diagnostic accuracy of biomarkers of alcohol use in patients with liver disease：a systematic review [J]. Alcohol Clin Exp Res，2021，45（1）：25-37.
[43] Vaz J，Nasr P，Helander A，et al. Phosphatidylethanol levels distinguish steatotic liver disease subgroups and are associated with risk of major liver outcomes [J]. J Hepatol，2025，83（5）：1011-1022.
[44] Abassa K K，Xiao X P，Zhou H X，et al. FcGBP and VCAM-1 are ponderable biomarkers for differential diagnosis of alcoholic liver cirrhosis [J]. Drug Alcohol Depend，2022，233：109377.
[45] 国际肝胆胰协会中国分会，中华医学会外科学分会肝脏外科学组，中国临床肿瘤学会（CSCO）肝癌专家委员会. 肝细胞癌免疫联合治疗多学科中国专家共识（2023版）[J]. 中华消化外科杂志，2023，22（3）：293-315.
[46] Wang Q，Wang Z，Hu M，et al. Genetic insights into alcohol-associated liver disease：integrative transcriptome-wide analysis identifies novel susceptibility genes [J]. Front Med（Lausanne），2025，12：1623367.
[47] Schwantes-An T H，Whitfield J B，Aithal G P，et al. A polygenic risk score for alcohol-associated cirrhosis among heavy drinkers with European ancestry [J]. Hepatol Commun，2024，8（6）：e0431.
[48] Yan C，Hu W，Tu J，et al. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease [J]. J Transl Med，2023，21（1）：300.
[49] WHO. Guidelines for the prevention，diagnosis，care and treatment for people with chronic hepatitis B infection [M/OL]. Geneva：World Health Organization，2024. https：//www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK614989/.
[50] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol，2025，83（2）：502-583.
[51] 韩宁，严丽波，唐红.《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》更新要点解读 [J]. 中国普外基础与临床杂志，2023，30（11）：1301-1307.
[52] Jophlin L L，Singal A K，Bataller R，et al. ACG clinical guideline：alcohol-associated liver disease [J]. Am J Gastroenterol，2024，119（1）：30-54.
[53] Rogal S，Youk A，Zhang H，et al. Impact of alcohol use disorder treatment on clinical outcomes among patients with cirrhosis [J]. Hepatology，2020，71（6）：2080-2092.
[54] Addolorato G，Mirijello A，Leggio L，et al. Liver transplantation in alcoholic patients：impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center [J]. Alcohol Clin Exp Res，2013，37（9）：1601-1608.
[55] 中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会消化病学分会，等. 酒精性肝病基层诊疗指南（2019年）[J]. 中华全科医师杂志，2020，19（11）：990-996.
[56] Hassanein T，Mcclain C J，Vatsalya V，et al. Safety，pharmacokinetics，and efficacy signals of larsucosterol（DUR-928）in alcohol-associated hepatitis [J]. Am J Gastroenterol，2024，119（1）：107-115.
[57] Pande A，Sharma S，Khillan V，et al. Fecal microbiota transplantation compared with prednisolone in severe alcoholic hepatitis patients：a randomized trial [J]. Hepatol Int，2023，17（1）：249-261.
[58] Zhang Y Y，Meng Z J. Definition and classification of acute-on-chronic liver diseases [J]. World J Clin Cases，2022，10（15）：4717-4725.
[59] Zhang Y Y，Luo S，Li H，et al. Characterization of acute-on-chronic liver diseases：a multicenter prospective cohort study [J]. World J Hepatol，2024，16（5）：809-821.
[60] 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组，中华医学会肝病学分会终末期肝病营养与再生学组. 慢加急性肝衰竭诊治指南（2025年版）[J]. 实用肝脏病杂志，2025，28（5）：641-647.

收稿日期：2026-04-29

郑好，芮法娟，李婕. 慢性乙型肝炎合并酒精性肝病的疾病负担、评估与临床管理 [J/OL]. 中国肝脏病杂志（电子版），2026，18（3）：8-15.