性别差异在酒精性肝病与酒精使用障碍中的作用机制及临床意义

崔怀宁，艾娜，柳涛，郑泽龙，高沿航（吉林大学第一医院 肝胆胰内科，吉林 长春　130021）

摘要：酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）与酒精使用障碍（alcohol use disorder，AUD）已成为全球重要的公共卫生问题，近年来女性发病率快速上升，性别差距显著缩小。女性对酒精性肝损伤更敏感，相同饮酒量下肝损伤更重，男性肝纤维化与肿瘤复发风险更高。本文系统综述性别差异在饮酒行为、酒精代谢、性激素、性染色体、遗传多态性及肠-肝轴中的作用机制，总结肝移植、AUD治疗等临床管理中的性别不平等现象，并提出精准干预、性别响应型诊疗策略与未来研究方向，为ALD与AUD的个体化防治提供理论依据。

关键词：酒精性肝病；酒精使用障碍；性别差异；雌激素；酒精代谢；肝移植；肠-肝轴

Gender differences in mechanisms and clinical significance of alcoholic liver disease and alcohol use disorder

Cui Huaining, Ai Na, Liu Tao, Zheng Zelong, Gao Yanhang *(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, The First Hospital of Jilin University, Jilin Changchun 130021, China)*

Abstract: Alcoholic liver disease (ALD) and alcohol use disorder (AUD) have become major global public health issues. In recent years, the incidence among women has risen rapidly, narrowing the gender gap significantly. Women were more susceptible to alcohol-induced liver injury and presented more severe damage with the same alcohol exposure, whereas men had a higher risk of liver fibrosis and tumor recurrence. This review systematically summarized the mechanisms of gender differences in drinking behavior, alcohol metabolism, sex hormones, sex chromosomes, genetic polymorphisms and the gut-liver axis. It also addressed gender disparities in clinical management, including liver transplantation and AUD treatment, and proposed precision intervention, gender-responsive strategies and future research directions, in order to provide a theoretical basis for individualized prevention and treatment of ALD and AUD.

Keywords: Alcohol liver disease; Alcohol use disorder; Gender differences; Estrogen; Alcohol metabolism; Liver transplantation; Gut-liver axis

酒精是全球使用最广泛的精神活性物质，酒精使用障碍（alcohol use disorder，AUD）可造成沉重的医疗、经济与社会负担。全球每年约300万人死于有害饮酒，占总死亡人数的5.3%，且呈现明显年轻化趋势。2020年数据显示，有害饮酒群体中59.1%（95%*CI*：54.3%～65.4%）为15～39岁的年轻人[1-3]。酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）所致疾病负担占全球总疾病与伤害的5.1%，是慢性肝病的主要病因之一[1]。既往研究显示，ALD在男性中更为普遍且病情更重，但近年来这一性别格局显著改变，女性、少数族裔及年轻人群发病率持续上升，女性饮酒量明显增加，且对酒精的损伤效应更敏感。南亚、西欧及拉丁美洲南部地区年轻女性的有害饮酒率尤为突出[4, 5]。

ALD是导致终末期肝病最常见的原因之一，也是全球肝移植的主要适应证之一[6]。近10年来，

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.03.003
基金项目：国家自然科学基金项目（U24A20654）；吉林省肝脏代谢重点实验室（YDZJ202502CXJD002）；吉林省全国重点实验室（学科类）重大专项（BRI202602001GH）
通信作者：高沿航 Email: yanhang@jlu.edu.cn

饮酒量增加使ALD相关医疗负担快速上升。ALD涵盖从早期无症状肝损伤至失代偿期肝病、门静脉高压等一系列临床表型，与其他病因肝病相比，ALD进展更快，患者多在疾病晚期才就诊[6]。日益加重的疾病危害、持续上升的发病率以及不断缩小的性别差异，使得解析性别因素在ALD与AUD中的作用、探索针对性防治策略尤为迫切。性别差异在ALD与AUD中体现为多层次交互作用：生物学层面，酒精代谢的性别二态性、性激素对肝脏免疫微环境的调控、成瘾神经环路差异共同构成女性对酒精毒性易感的基础；社会心理层面，女性面临的病耻感、育儿责任、创伤史及精神共病等显著影响其就医行为与临床结局。在ALD合并AUD患者中，戒酒是改善长期预后的关键，但实现难度较高。由于ALD患者极少接受规范AUD治疗，亟需建立肝病科、成瘾医学、社会工作等多学科协作模式，实现肝病与成瘾问题的一体化管理。本文系统综述性别因素在ALD发病机制、临床表型及诊疗管理中的差异，以期为制定性别响应型预防与干预策略提供依据。

1 性别因素对饮酒行为的影响

1.1 社会心理因素：饮酒动机、精神共病与治疗障碍的性别差异　饮酒行为是ALD发生的直接驱动因素，其性别差异体现在饮酒模式、社会心理动机及戒断特征等多个维度。全球范围内男性饮酒量与AUD患病率仍高于女性，但女性饮酒量增速更快，年轻女性有害饮酒率显著上升，性别差距持续缩小[4, 5]。在饮酒动机上，男性多以社交融入、冒险行为或追求正向体验为主，易出现狂饮模式；女性则常以应对负性情绪（压力、焦虑、社交孤立）为动机，更易形成持续性饮酒[7]。女性AUD者心境障碍、焦虑障碍等精神共病比例显著高于男性，且抑郁多先于AUD发生，提示情绪调节异常是女性饮酒行为的重要驱动因素[7]。在戒断与复发方面，男性戒断期惊厥、震颤等躯体症状更重，需强化戒断治疗；女性负性情感更突出，复发风险更高[8]。针对女性的复发干预应侧重情绪调节，针对男性则需关注社交情境管控。有效的戒酒干预可显著延缓ALD进展，明确上述性别差异对优化戒酒策略具有重要意义。

1.2 生理调控机制：激素与性染色体的直接效应　性激素与性染色体直接参与饮酒行为的调控。动物研究表明，雌激素可增强饮酒动机，孕激素及其代谢产物别孕烯醇酮具有抗焦虑与抗惊厥作用，可部分解释女性戒断躯体反应相对较轻的现象[8]。此外，女性从初次饮酒进展至AUD的病程更短，呈现“缩短期（telescoping）”特征，其机制与X染色体补体及负性强化驱动的饮酒模式相关[7, 8]。值得注意的是，性染色体不仅调控饮酒行为，还直接影响ALD病理进程，Y染色体编码的性别决定区Y（sex-determining region Y，*SRY*）基因可促进肝纤维化及肝癌术后复发。

2 性别因素对ALD发生发展的影响

2.1 性染色体的直接效应：从饮酒行为到肝损伤　性染色体（X、Y）可通过编码基因发挥直接效应，独立于性激素环境调节酒精代谢与饮酒行为。Wu等[9]研究发现，Y染色体编码的*SRY*在男性肝细胞中表达，通过促进高迁移率族蛋白B1（high mobility group box 1, HMGB1）的释放激活肝星状细胞血小板衍生生长因子受体α（platelet-derived growth factor receptor α，PDGFRα），进而驱动肝纤维化进展。进一步研究证实，*SRY*可通过核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）依赖的趋化因子配体1（C-X-C motif chemokine ligand 1，CXCL1）分泌，招募多形核髓源性抑制细胞（polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells，PMN-MDSCs）浸润肝脏，抑制$CD8^+$ T细胞抗肿瘤免疫，促进肝癌术后复发[10]。上述发现为男性ALD患者肝纤维化期进展更快、肝切除/移植后预后更差提供了非激素依赖的分子解释。Sneddon等[11]利用四核基因型（four core genotypes，FCG）小鼠模型发现，XX染色体补体小鼠的酒精摄入量与偏好性显著高于XY小鼠，且仅XX小鼠出现戒断后复饮行为，该效应与性腺类型无关，提示X染色体补体本身即可增强饮酒动机与复饮风险。X染色体失活逃逸是表观遗传与性别差异领域的热点，是指女性15%～30%的X连锁基因可从失活X染色体持续表达。Zhu等[12]研究表明，X染色体失活逃逸与基因表达性别差异呈线性相关，并可影响雌二醇、睾酮等激素水平，提示X染色体可能通过调控激素代谢间接影响ALD/AUD的性别差异，具体机制仍有待深入阐明。

2.2 雌激素：肝损伤的放大器　雌激素在ALD发病中发挥重要调控作用，可影响肝脏炎症、肠道屏障及纤维化进程。首先，肝脏库普弗细胞表达雌激素受体，雌激素可显著增强雌性小鼠库普弗细胞对脂多糖的敏感性，促进肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎因子释放，这是女性同等酒精暴露下肝脏炎症更重的重要机制[13]。其次，酒精可破坏肠道屏障，导致内毒素易位并激

活肝脏炎症级联反应，雌激素可进一步加剧肠道通透性[14]。Bala等[14]对健康志愿者的研究结果支持这一结论，其研究表明单次酗酒后女性血清脂多糖水平在4 h时显著高于男性（$P<0.05$）。在氧化应激方面，乙醇代谢产生的乙醛与活性氧是肝损伤的关键介质。长期饮酒可诱导促氧化酶细胞色素P450 2E1（cytochrome P450 2E1，CYP2E1）高表达，加重乙醛蓄积与肝细胞损伤。雌激素受体拮抗剂（如托瑞米芬）可恢复促氧化与抗氧化酶平衡，减轻雌性小鼠酒精性肝炎与坏死，提示雌激素通过干扰氧化应激平衡参与ALD的病理进程[15]。此外，雌激素可通过激活肝星状细胞雌激素受体促进胶原合成，加速纤维化进展，这解释了女性ALD患者在同等饮酒量下肝损伤及早期肝纤维化进展更快的临床现象[16]。

2.3 酒精代谢相关酶学：性别差异的分子基础　酒精在体内的吸收、分布、首关代谢及系统清除均存在显著性别差异。女性胃乙醇脱氢酶4（alcohol dehydrogenase 4，ADH4）活性降低、体脂比例高，导致首关代谢减弱、分布容积缩小，同等饮酒量下血酒精浓度更高、持续时间更长。尽管女性单位瘦体质量酒精清除率高于男性，但无法抵消更高的暴露风险，进一步凸显女性对酒精毒性的易感性。在胃首关代谢方面，10%～30%的酒精在进入体循环前被胃和肝脏中的乙醇脱氢酶代谢。胃中主要表达的乙醇脱氢酶为ADH4（亦称Class Ⅳ），该酶在高浓度酒精（如40%烈酒）条件下活性最高[17, 18]。与男性相比，女性胃ADH4活性显著降低，导致首关代谢减弱。值得注意的是，当摄入高浓度酒精（体积分数40%、0.3 g/kg）时，这一差异尤为明显，而在饮用低浓度啤酒（体积分数5%）时则不显著[19, 20]。酒精的分布容积亦存在性别差异。酒精是高度水溶性分子，主要分布于机体水空间，其在脂肪组织中的分布几乎可忽略不计[21, 22]。由于女性通常体脂比例较高、瘦体质量比例较低，其总身体含水量低于同等体质量的男性，因此酒精的分布容积较小[7, 22]。这意味着在摄入相同剂量酒精后，女性的血液酒精浓度更高，且维持在较高水平的时间更长。酒精进入体循环后，94%～98%经肝脏氧化代谢。ADH1B和ADH1C是肝脏中代谢酒精的主要同工酶，其活性受遗传多态性调控。单位肝脏体积的酒精清除率并无性别差异，但女性相对于其瘦体质量拥有更大的肝脏体积。因此，尽管女性肝脏ADH活性低于男性，但其单位瘦体质量的酒精清除率却高于男性[23, 24]。

编码酒精代谢酶的基因多态性是ALD易感性的重要决定因素。酒精在肝脏中经乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶（aldehyde dehydrogenase，ALDH）依次代谢，这些酶的基因变异可影响酒精代谢速率及乙醛蓄积程度。此外，全基因组关联研究还鉴定出含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*-酰基转移酶结构域含7（membrane-bound *O*-acyltransferase domain-containing 7，*MBOAT7*）等脂质代谢相关基因，它们虽不直接代谢酒精，但可通过调控肝内脂质稳态和炎症反应显著影响ALD的进展。值得注意的是，某些遗传变异对ALD风险的影响可能因性别而异，这可能源于性激素对基因表达的调控，或性别相关的生理差异（如体成分、肝脏体积）改变了基因效应的表型表现。在酒精代谢的核心酶中，*ALDH2* Glu504Lys突变是最具临床意义的遗传变异之一。*ALDH2* Glu504Lys等位基因（rs671）编码的ALDH2酶蛋白第504位氨基酸由谷氨酸突变为赖氨酸，导致酶活性显著降低——杂合子个体酶活性仅为正常水平的6%，纯合子个体几乎无活性[25]。这一突变在东亚人群中携带率高达30%～50%。携带*ALDH2* Glu504Lys的个体在饮酒后乙醛蓄积，产生面部潮红、恶心、心动过速等不适反应，从而对AUD具有保护作用[26]。然而，对于已经发展为ALD的患者，乙醛的持续蓄积会加剧肝损伤，且与食管癌等恶性肿瘤风险增加相关[27]。尽管直接证据有限，但女性基线ALDH2活性低于男性，提示乙醛蓄积在女性中可能更为严重[7]。目前关于*ALDH2* Glu504Lys与性别交互作用的直接证据有限，尚需前瞻性队列研究加以阐明。

除酒精代谢酶基因外，脂质代谢相关基因在ALD遗传易感性中同样扮演重要角色。*PNPLA3* rs738409是ALD肝硬化和肝细胞癌最重要的遗传风险因素之一[28]。该基因突变导致*PNPLA3*蛋白第148位氨基酸由异亮氨酸变为甲硫氨酸，使蛋白在脂滴代谢和视黄醇代谢中功能受损。携带风险等位基因（G）的个体，肝细胞内脂质蓄积增加，肝星状细胞激活，从而加速纤维化和肝硬化进展。在一项包含欧洲多中心队列的全基因组关联研究中，*PNPLA3*风险等位基因对ALD肝硬化的效应在女性中更为显著：矫正年龄、性别、体重指数和糖尿病后，女性*OR*为2.69（95%*CI*：1.79～4.04），男性*OR*为2.07（95%*CI*：1.63～2.63）[28]，这有力

论证了此基因突变对 ALD 的影响存在显著的性别差异。与此类似，*MBOAT7* 是另一个与 ALD 肝硬化风险密切相关的基因变异。*MBOAT7* 编码溶血磷脂酰肌醇酰基转移酶，参与抗炎过程。*MBOAT7* rs626283 的性别分层分析显示，女性 *OR* 为 2.21（95%*CI*：1.52～3.21），男性 *OR* 仅为 1.19（95%*CI*：0.95～1.49），提示该变异对女性 ALD 风险的影响尤为突出[28]。相比之下，*TM6SF2* 的性别差异并不显著。*TM6SF2* 参与极低密度脂蛋白的分泌过程，其变异（E167K）导致肝内脂质蓄积。与 *PNPLA3* 和 *MBOAT7* 不同，*TM6SF2* rs58542926 的性别分层分析未显示出显著的性别差异（女性 *OR* 为 1.47，男性 *OR* 为 1.42）[28]。上述 3 个脂质代谢相关基因均参与脂质代谢，提示脂质代谢通路在 ALD 发病机制中具有核心作用，也解释了 ALD 与代谢相关脂肪性肝病在遗传易感性上的重叠。

2.4 肠-肝轴紊乱的性别偏向　酒精代谢并非肝脏的孤立过程，而是涉及肠道微生物、肠黏膜屏障和肝脏免疫系统的复杂交互。近年来，肠-肝轴在 ALD 发病中的作用日益受到重视。Bala 等[14]研究显示，单次酗酒后女性血液内毒素水平显著高于男性，升高幅度约为男性的 2 倍，且体外脂多糖刺激后女性全血 TNF-α、白细胞介素 6（interleukin-6，IL-6）水平更高，提示女性对酒精诱导的肠道屏障破坏更为敏感。Lamas-Paz 等[29]对中年小鼠进行急性酒精暴露，与雌性小鼠相比，雄性小鼠结肠通透性显著增加，紧密连接蛋白 ZO-1 和闭合蛋白 occludin 表达显著下降，黏液层厚度降低，另外，将雌性供体的粪菌移植给酒精暴露后的雄性小鼠可显著减轻肠道渗漏、降低肝损伤水平并减少免疫细胞浸润。这提示肠道微生物组在介导 ALD 性别差异中发挥关键调控作用，直接验证了肠-肝轴性别偏向的存在。Gao 等[30]对 ALD 患者的血清及粪便甾体激素谱与肠道微生态进行整合分析发现，男性 ALD 患者的血清甾体激素改变较女性更为显著；相关性分析显示，*Subdoligranulum* 属与 9 种血清甾体激素呈正相关，瘤胃球菌科（Ruminococcaceae）未分类细菌与睾酮水平呈正相关。这说明 ALD 背景下性激素与肠道菌群间存在双向交互，且该交互作用呈现性别依赖性特征。胆汁酸代谢具有性别差异，Fitzinger 等[31]在 ALD 患者中发现，仅男性患者的总胆汁酸水平与增强型肝纤维化评分呈显著正相关，而在女性患者中未观察到该相关性。胆汁酸作为肠-肝轴的重要信号分子，通过法尼醇 X 受体（farnesoid X receptor，FXR）等核受体调节肝脏炎症与代谢，其性别特异性谱可能参与 ALD 进展速率的性别差异调控。上述证据共同表明，肠-肝轴在 ALD 性别差异中扮演核心中介角色，其调控效应涉及肠道通透性、菌群结构与激素代谢等多层次交互。

3 ALD 临床管理与预后的性别差异

3.1 ALD 患者肝移植结局的性别差异　移植结局的性别差异涉及生物学层面与社会层面的双重因素。2016 年，ALD 取代丙型肝炎成为美国肝移植的首要指征。然而，女性 ALD 患者进入移植等待名单的机会更少，实际接受移植的比例也更低。2014—2018 年，美国女性 ALD 患者的候诊-死亡比显著低于男性（0.21 比 0.26，$P < 0.001$）。单中心研究同样显示，男性 ALD 患者更可能被列入移植名单（19% 比 11%）并接受移植（47% 比 42%）[32, 33]。在接受移植并存活至少 1 年的 ALD 患者中，40 岁前接受移植的女性 5 年生存率约为 77.6%，显著低于 40 岁以上女性的 90.1%。这一模式在接受 ALD 移植的男性或因非 ALD 原因接受移植的男性和女性中均未观察到[34]。年轻女性 ALD 移植后死亡率较高的原因尚不明确，可能与疾病复发、移植物失功或免疫学因素有关。2023 年 7 月实施的终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）3.0 评分旨在解决肝移植中的性别差异问题。Tanaka 等[35]研究表明，MELD 3.0 实施后女性获得移植的机会显著改善（*OR* = 1.36），但这一优势随时间减弱，且体型（身高）而非性别本身是移植不平等的主要中介因素。该研究提示，单纯调整评分系统可能无法完全消除性别差距，未来需结合性别特异性生物学指标进一步优化移植分配策略。

3.2 AUD 治疗中的性别差异与临床意义　女性 AUD 治疗率显著低于男性。2021 年美国数据显示，过去 1 年 AUD 治疗率仅 4.6%，男性为 5.6%，女性为 3.4%；终身 AUD 治疗率不足 20%[36]。在酒精性肝硬化患者中，仅约 10% 在诊断 1 年内接受成瘾相关专科诊疗，不足 1% 接受美国食品药品监督管理局批准的 AUD 药物治疗，男性接受各类治疗的比例均显著高于女性[36, 37]。女性 AUD 面临多重治疗障碍：疾病认知不足、家庭与社会支持缺乏、妊娠及子女监护顾虑、育儿负担重、精神共病率高、法律后果担忧、病耻感更强、虐待与亲密伴侣暴力经历更多等。值得关注的是，少数族裔及农村女性的治疗障碍更为突出[38]。

在行为与心理治疗方面，女性专属治疗项目具有更高的留存率与更好的临床结局。女性特异性认

知行为治疗以社会支持提升与社会依从性降低为核心起效机制，而标准认知行为治疗则以抑郁改善为主要机制[39]。目前AUD治疗的循证证据存在显著的性别偏倚。美国食品药品监督管理局批准的3种AUD药物为阿坎酸、纳曲酮和双硫仑。在验证纳曲酮和阿坎酸疗效的研究中，仅约25%的研究对象为女性[40]，这提示现有药物治疗方案可能更适用于男性，而在女性中的疗效和安全性数据不足，亟需开展相当比例女性参与者的前瞻性临床试验。

4 结论与展望

近20年来，女性ALD与AUD疾病负担快速上升，体现了生物学、心理学与社会文化因素的复杂交互。生物学层面，女性胃ADH4活性降低、分布容积缩小、雌激素放大肝损伤与纤维化，使其对酒精毒性更易感；男性肝纤维化进展快、预后差则与Y染色体*SRY*基因促纤维化及促癌效应密切相关，上述不同性别间的生物学差异介导疾病走向不同轨迹，最终形成差异化临床结局，如图1所示。社会心理层面，女性更高的病耻感、精神共病负担及家庭责任导致其治疗寻求率显著偏低。

展望未来，人工智能与多模态数据为ALD与AUD精准医疗提供了新工具。人工智能预测模型需充分纳入性别、遗传多态性等变量以避免算法偏倚。MELD 3.0评分提示体型差异是移植不平等的关键中介，人工智能模型应整合身高、体质量等参数优化分配策略[35]。可穿戴酒精生物传感器等数字技术能实时监测渴求与情绪变化，适用于以负性情绪为复发诱因的女性患者，为远程干预提供了新途径[41]。未来的研究和临床实践应关注以下几个方向：①深入探索ALD性别差异的分子机制，当前关于Y染色体*SRY*基因促纤维化、促癌机制的研究已有全新突破，而X染色体失活逃逸在酒精代谢和激素调控中的作用尚待阐明；②开展包含充足女性样本的临床研究，现有AUD药物临床试验中女性仅占约25%，需补足女性数据空白，同时关注跨性别及非二元性别群体的ALD/AUD特征，确保研究结论的普适性；③优化肝移植评估体系，在MELD评分等工具中纳入性别及体型特异性指标，

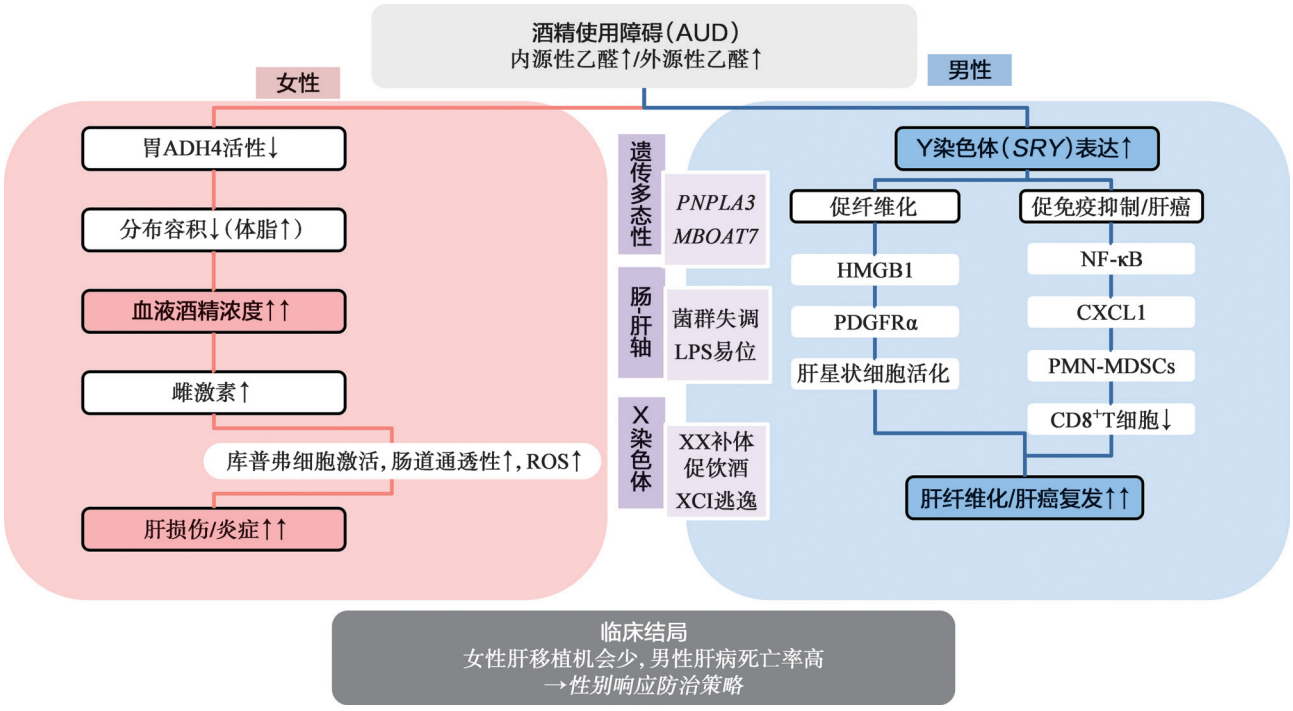

图1 性别差异在ALD与AUD中的核心机制通路

注：过度饮酒及内源性/外源性乙醛负荷增加是共同上游因素。左侧展示女性相关通路：胃ADH4活性降低、分布容积缩小导致血酒精浓度升高，雌激素通过增强库普弗细胞对LPS的敏感性、增加肠道通透性及诱导氧化应激放大肝损伤。右侧展示男性相关通路：Y染色体编码的*SRY*基因通过HMGB1/PDGFRα轴促进肝纤维化，并通过NF-κB/CXCL1轴招募PMN-MDSCs抑制$CD8^+$ T细胞，促进肝癌复发。中轴线标注了遗传多态性（PNPLA3、MBOAT7）及肠-肝轴等共同调控因素。底部总结了性别响应的临床结局与防治策略。ALD为酒精性肝病，AUD为酒精使用障碍，ADH4为乙醇脱氢酶4，ROS为活性氧，*PNPLA3*为patatin样磷脂酶结构域蛋白3，*MBOAT7*为膜结合*O*-酰基转移酶结构域含7，LPS为脂多糖，XCI为X染色体失活，*SRY*为Y染色体编码的性别决定区Y基因，HMGB1为高迁移率族蛋白B1，PDGFRα为肝星状细胞血小板衍生生长因子受体α，NF-κB为核因子κB，CXCL1为趋化因子配体1，PMN-MDSCs为多形核髓源性抑制细胞。

消除女性ALD患者获得移植机会的不平等；④制定涵盖全生命周期的公共卫生政策，在针对年轻女性酒精危害预防的同时，也应关注男性高饮酒率、高复发率问题，推动酒精税收、营销限制等综合措施，遏制ALD疾病负担的持续上升。

综上，性别差异在ALD和AUD中的研究不仅具有重要的科学价值，更关乎临床实践的公平性和有效性。只有将性别作为一个核心变量纳入基础研究、临床研究和公共卫生政策的全过程，才能真正实现从“一刀切”到精准个体化医学的转型。

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图片进行处理

参考文献

[1] Aslam A，Kwo P Y. Epidemiology and disease burden of alcohol associated liver disease［J］. J Clin Exp Hepatol，2023，13（1）：88-102.

[2] World Health Organization. Alcohol［EB/OL］.（2024-06-28）［2026-09-20］. https：//www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol.

[3] Yoon Y H，Chen C M，Yi H Y. Liver cirrhosis mortality in the United States：national，state，and regional trends，2000—2011：#100［R］. Arlington，Virginia：National Institutes of Health，2014.

[4] GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount，geography，age，sex，and year：a systematic analysis for the global burden of disease study 2020［J］. Lancet，2022，400（10347）：185-235.

[5] Anouti A，Mellinger J L. The changing epidemiology of alcohol-associated liver disease：gender，race，and risk factors［J］. Semin Liver Dis，2023，43（1）：50-59.

[6] 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.

[7] Erol A，Karpyak V M. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences：contemporary knowledge and future research considerations［J］. Drug Alcohol Depend，2015，156：1-13.

[8] Carlini L E，Fernandez A C，Mellinger J L. Sex and gender in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease in the United States：a narrative review［J］. Hepatology，2026，83（1）：178-194.

[9] Wu X N，Wang M Z，Zhang N，et al. Sex-determining region Y gene promotes liver fibrosis and accounts for sexual dimorphism in its pathophysiology［J］. J Hepatol，2024，80（6）：928-940.

[10] Zhang W，Chen L F，Lu Q，et al. Sex disparity of liver cancer recurrence following surgery：sex-determining region Y gene promotes immunosuppressive microenvironment and favors metastasis［J］. Int J Surg，2025，111（11）：7666-7676.

[11] Sneddon E A，Rasizer L N，Cavalco N G，et al. Gonadal hormones and sex chromosome complement differentially contribute to ethanol intake，preference，and relapse-like behaviour in four core genotypes mice［J］. Addict Biol，2022，27（5）：e13222.

[12] Zhu C，Xu L，Harpak A. Escape from X inactivation drives sex differences in gene expression［J］. Mol Biol Evol，2026，43（3）：msag050.

[13] Ikejima K，Enomoto N，Iimuro Y，et al. Estrogen increases sensitivity of hepatic Kupffer cells to endotoxin［J］. Am J Physiol，1998，274（4）：G669-G676.

[14] Bala S，Marcos M，Gattu A，et al. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals［J］. PLoS One，2014，9（5）：e96864.

[15] Järveläinen H A，Lukkari T A，Heinaro S，et al. The antiestrogen toremifene protects against alcoholic liver injury in female rats［J］. J Hepatol，2001，35（1）：46-52.

[16] Poynard T，Mathurin P，Lai C L，et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases［J］. J Hepatol，2003，38（3）：257-265.

[17] Yin S J，Wang M F，Liao C S，et al. Identification of a human stomach alcohol dehydrogenase with distinctive kinetic properties［J］. Biochem Int，1990，22（5）：829-835.

[18] Moreno A，Parés X. Purification and characterization of a new alcohol dehydrogenase from human stomach［J］. J Biol Chem，1991，266（2）：1128-1133.

[19] Frezza M，di Padova C，Pozzato G，et al. High blood alcohol levels in women：the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism［J］. N Engl J Med，1990，322（2）：95-99.

[20] Baraona E，Abittan C S，Dohmen K，et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol［J］. Alcohol Clin Exp Res，2001，25（4）：502-507.

[21] Endres H G，Grüner O. Comparison of D_2O and ethanol dilutions in total body water measurements in humans［J］. Clin Investig，1994，72（11）：830-837.

[22] Hahn R G，Norberg A，Gabrielsson J，et al. Eating a meal increases the clearance of ethanol given by intravenous infusion［J］. Alcohol Alcohol，1994，29（6）：673-677.

[23] Kwo P Y，Ramchandani V A，O’Connor S，et al. Gender differences in alcohol metabolism：relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass［J］. Gastroenterology，1998，115（6）：1552-1557.

[24] Vatsalya V，Byrd N D，Stangl B L，et al. Influence of age and sex on alcohol pharmacokinetics and subjective pharmacodynamic responses following intravenous alcohol exposure in humans［J］. Alcohol，2023，107：144-152.

[25] Edenberg H J，McClintick J N. Alcohol dehydrogenases，aldehyde dehydrogenases，and alcohol use disorders：a critical review［J］. Alcohol Clin Exp Res，2018，42（12）：2281-2297.

[26] Thomasson H R，Edenberg H J，Crabb D W，et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men［J］. Am J Hum Genet，1991，48（4）：677-681.

[27] Vergis N，Atkinson S R，Knapp S，et al. In patients with severe alcoholic hepatitis，prednisolone increases susceptibility to infection and infection-related mortality，and is associated with high circulating levels of bacterial DNA［J］. Gastroenterology，2017，152（2）：1068-1077.

[28] Buch S，Stickel F，Trépo E，et al. A genome-wide association study confirms *PNPLA3* and identifies *TM6SF2* and *MBOAT7* as risk loci for alcohol-related cirrhosis［J］. Nat Genet，2015，47（12）：1443-1448.

[29] Lamas-Paz A，Mesquita M，Garcia-Lacarte M，et al. Fecal microbiota transplantation from female donors restores gut permeability and reduces liver injury and inflammation in middle-aged male mice exposed to alcohol [J]. Front Nutr，2024，11：1393014.
[30] Gao B，Zhu Y，Shen W，et al. Correlation between serum steroid hormones and gut microbiota in patients with alcohol-associated liver disease [J]. Metabolites，2022，12（11）：1107.
[31] Fitzinger J，Rodriguez-Blanco G，Herrmann M，et al. Gender-specific bile acid profiles in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Nutrients，2024，16（2）：250.
[32] Kaplan A，Wahid N，Fortune B E，et al. Black patients and women have reduced access to liver transplantation for alcohol-associated liver disease [J]. Liver Transpl，2023，29（3）：259-267.
[33] McElroy L M，Likhitsup A，Scott Winder G，et al. Gender disparities in patients with alcoholic liver disease evaluated for liver transplantation [J]. Transplantation，2020，104（2）：293-298.
[34] Lee B P，Dodge J L，Terrault N A. Excess mortality after liver transplantation in young women with alcohol-associated liver disease [J]. Am J Gastroenterol，2021，116（3）：551-559.
[35] Tanaka T，Shane D M，Lai J C. Sex and body size disparities under MELD 3.0：evaluation of persisting gaps in liver transplant access [J]. Hepatology，2026，84（1）：106-116.
[36] National Institute of Alcohol Abuse And Alcoholism（NIAAA）. Alcohol use disorder（AUD）in the United States：age groups and demographic characteristics [EB/OL].（2025-08）[2026-09-20]. https：//www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/alcohol-topics/alcohol-facts-and-statistics/alcohol-use-disorder-aud-united-states-age-groups-and-demographic-characteristics.
[37] Mellinger J L，Fernandez A，Shedden K，et al. Gender disparities in alcohol use disorder treatment among privately insured patients with alcohol-associated cirrhosis [J]. Alcohol Clin Exp Res，2019，43（2）：334-341.
[38] Holzhauer C G，Cucciare M，Epstein E E. Sex and gender effects in recovery from alcohol use disorder [J]. Alcohol Res，2020，40（3）：3.
[39] Holzhauer C G，Hildebrandt T，Epstein E，et al. Mechanisms of change in female-specific and gender-neutral cognitive behavioral therapy for women with alcohol use disorder [J]. J Consult Clin Psychol，2020，88（6）：541-553.
[40] Agabio R，Pani P P，Preti A，et al. Efficacy of medications approved for the treatment of alcohol dependence and alcohol withdrawal syndrome in female patients：a descriptive review [J]. Eur Addict Res，2016，22（1）：1-16.
[41] Narayanan P，Wu T，Shah V H，et al. Insights into ALD and AUD diagnosis and prognosis：Exploring AI and multimodal data streams [J]. Hepatology，2024，80（6）：1480-1494.

收稿日期：2026-05-22

崔怀宁，艾娜，柳涛，等. 性别差异在酒精性肝病与酒精使用障碍中的作用机制及临床意义 [J/CD]. 中国肝脏病杂志（电子版），2026，18（3）：16-22.

·读者·作者·编者

本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志（电子版）》为国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学科技期刊。

为了保护作者和杂志的合法权益，避免引起著作权纠纷，根据《中华人民共和国著作权法》和相关法规及人民卫生出版社有限公司相关规定，在本刊刊登文章的作者（著作权人）必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》，否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》，请见 https: //zggzbzz.j-ditan.com/FilesDown/Default.aspx?Mid=1012101108557271254 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定，本刊可对来稿做文字修改、删节。

凡有涉及原意的修改，则提请作者考虑。修改稿逾期2个月未返回者，视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登，由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》，专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有；人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文，未经人民卫生出版社有限公司同意，该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部