

酒精性肝病与慢性胰腺炎研究进展

王继恒¹, 李磊², 丁惠国² (1. 北京军区总医院 消化科, 北京 100700; 2. 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心, 北京 100069)

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)指由于长期大量饮酒所导致的肝脏疾病。初期通常表现为脂肪肝,进而可发展成酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化。慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是由各种原因引起的胰腺组织结构和功能进行性的不可逆性损害。按病因不同可分为胆道疾病相关性CP、酒精性CP、遗传性营养不良性CP、甲状旁腺功能亢进所致高钙血症性CP等。在我国,胆道系统疾病是CP主要的致病因素,但近年来酒精性CP所占比例呈显著增加。2007年全国多中心慢性胰腺炎流行病学调查提示,长期过量饮酒、胆道疾病为CP的主要病因,二者分别占35.4%和33.9%,说明我国酒精因素所致CP已经占有重要比重^[1]。而在西方国家,酗酒是CP的主要原因。肝脏和胰腺均为酒精作用的靶器官,酒精性肝病和酒精导致的慢性胰腺炎间是否存在关联所知甚少,本文就此内容作一综述。

1 酒精性肝病并发慢性胰腺炎的流行病学资料

国内可供查询的相关流行病学资料甚少,国外已经发表的资料也较少。最大宗样本的资料来自于美国,Yang等^[2]对1988年至2004年全美所有出院患者中诊断为急性酒精性胰腺炎(acute alcoholic pancreatitis, AP)、慢性酒精性胰腺炎(chronic alcoholic pancreatitis, CP)、急性酒精性肝炎(acute alcoholic hepatitis, AH)、慢性酒精性肝炎并发肝硬化(chronic alcoholic hepatitis with cirrhosis, CH)的病例进行了分析,结果发现,

AP并发AH的几率为1.8/10万,CP并发CH的几率为0.32/10万,其中男性比女性更容易发病,黑人比其他种族更容易发病。欧洲的资料显示^[3],在波兰全国酒精依赖的人群中,同时罹患酒精性肝硬化和慢性胰腺炎的比例为1%。

人群流行病学资料显示,同时并发两种疾病的患者较少,但是对死亡患者的病理资料分析则得出相反的结果。Renner等^[4]对1022例因酒精性肝病死亡和352例因心肺系统疾病死亡的患者进行尸体解剖,结果显示酒精性肝病患者中肝硬化占77%,非肝硬化占23%,两组中具有典型慢性胰腺炎组织学表现的比例分别为20%和18%,急性胰腺炎比例分别为8%和10%。心肺疾病死亡患者中,具有慢性胰腺炎组织学表现的比例为2.6%,与酒精性肝病患者相比,差异有显著统计学意义($P < 0.001$)。此外,根据病理学标准,非肝硬化的酒精性肝病患者并发慢性胰腺炎进展为重度胰腺炎的研究中,肝硬化组仅为18%。Pace等^[5]对620例嗜酒者和100非嗜酒者进行尸体解剖,结果发现183例肝硬化患者中,33例(18%)并发慢性胰腺炎,93例(51%)并发胰腺纤维化;220例重度脂肪肝患者中,37例(16%)并发慢性胰腺炎,97例(42%)并发胰腺纤维化;反之,33例(39%)慢性胰腺炎患者并发肝硬化,37例(44%)慢性胰腺炎患者并发重度脂肪肝。胰腺纤维化患者中,38%并发肝硬化,40%并发重度脂肪肝;仅35例嗜酒者无上述两种疾病;对照组无慢性胰腺炎和肝硬化。上述两篇文献发表时间相差25年,结果却非常接近,说明这两种疾病之间存在密切关系。

基金项目:北京市高层次卫生人才学科带头人经费资助(2011-02-19)

通讯作者:李磊 Email: lilei_1978@yahoo.com.cn

随着经内窥镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)技术的应用,亦发现酒精性肝病与慢性胰腺炎关系密切。Greiner等^[6]对112例酒精依赖患者行ERCP和肝组织活检,65例符合慢性胰腺炎的胰管改变,其中20例并发肝硬化,比例为30.7%。Kochhar等^[7]对46例酒精性肝病患者行ERCP,结果发现20例患者符合慢性胰腺炎内窥镜下改变(占43.47%)。此外,胰腺炎与是否存在肝硬化无关,其严重程度与饮酒量和饮酒时间长短无关。

为何大样本人群资料与临床上病理及ERCP结果有如此大的偏差?可能原因如下:大样本调查的对象为所有酒精性肝病患者,包含症状轻微直至重症患者,疾病诊断依据临床表现及辅助检查,其中辅助检查包括影像学、实验室检查和病理学检查等,但并非所有调查对象均具备上述辅助检查结果,尤其是病理学标本和ERCP检查结果;部分慢性胰腺炎患者由于残余胰腺组织的代偿能力,即使胰腺已经发生显著改变,但仍未出现典型的腹痛、消瘦、腹泻等慢性胰腺炎症状,若此时无病理学和影像学检查结果则易漏诊,因此针对所有酒精性肝病患者的调查研究所得到的发病率自然较低。针对死亡患者的病理分析属于特定人群的分析,此类人群通常为重症患者,酒精性肝病处于重症阶段时往往并发多器官的病变,因此并发胰腺病变者自然较多。ERCP在临床有严格的适应证,因此能够接受此项检查的酒精性肝病患者亦属于特定人群,故胰腺病变亦较多。笔者推测,酒精性肝病并发酒精导致的慢性胰腺炎实际发病率介于上述结果之间,应该接近于大样本调查结果。

2 酒精性肝病和酒精诱导的慢性胰腺炎相关性研究

虽然临床上两种疾病同时存在的几率很小,发生机制尚不明确,但分析其各自发病机制,存在许多相似之处。首先,从酒精代谢角度来看,酒精在体内的代谢包括氧化代谢和非氧化代谢两种途径,参与氧化代谢途径的酶主要为乙醇脱氢

酶和细胞色素酶P450 2E1,参与非氧化代谢的酶主要为脂肪酸乙酯合成酶。肝脏组织中乙醇脱氢酶和细胞色素酶含量及活性均很高,脂肪酸乙酯合成酶含量和活性较低,因此酒精在肝脏组织中的代谢以氧化代谢途径为主。而胰腺组织中脂肪酸乙酯合成酶含量和活性高,乙醇脱氢酶和细胞色素酶含量和活性较低,酒精代谢则以非氧化代谢途径为主^[8]。由于两个器官中,氧化和非氧化代谢途径比例不同,酒精的代谢产物比例不同,因此造成的组织损伤存在差异。肝脏和胰腺均存在星状细胞,两种星状细胞功能类似,但含量不同。肝脏中星状细胞含量为8%,胰腺为4%^[9]。星状细胞激活后可参与肝纤维化和胰腺纤维化。通常胰腺组织中的星状细胞处于静息状态,该状态的维持依赖于维生素A的存在。研究发现,酒精在胰腺组织中代谢过程中可以破坏维生素A维持星状细胞处于静息的功能,导致胰腺星状细胞活化,启动纤维化进程^[10]。其次,从组织修复角度来看,胰腺和肝脏组织均具有强大的组织修复能力。胰腺的组织修复过程表现为胰腺星状细胞的激活、细胞外基质的沉积和腺泡细胞的增生,与肝脏修复过程基本相同,其可能机制在于肝脏和胰腺组织中均存在具有多向分化潜能的祖细胞,肝脏受到酒精损伤时肝脏的祖细胞发挥作用,参与肝脏组织修复。胰腺的情况与之类似,酒精及其代谢产物则可以损害肝脏和胰腺组织中祖细胞的功能,造成二者的修复过程发生紊乱,导致实质细胞和细胞外基质分布异常,最终出现纤维化表现^[11,12]。

3 酒精性肝病并发慢性胰腺炎的发病机制

肝脏和胰腺都是酒精作用的靶器官,理论上两者同时受损的几率应该很大,但实际并非如此,仅少数嗜酒者才发展成严重的肝脏疾病。同样,也只有少数嗜酒者才发展为慢性胰腺炎,而且两者同时存在的情况更少见,提示酒精性肝病和酒精性胰腺炎存在不同的发病机制。为探讨酒精导致慢性胰腺炎和酒精性肝硬化发病机制,Aparisi等^[13]对140嗜酒者的临床表现、生物化学指

标、病变器官形态学特征、Child-Pugh分级、吲哚氰蓝绿试验及粪便弹性蛋白酶试验结果进行了分析,所有研究对象均排除同时存在病毒性和药物性损害可能。结果显示57例肝硬化患者中,未发现慢性胰腺炎的症状如胰性疼痛、脂肪泻及胰腺形态学的变化如钙化、胰管扩张和假性囊肿,其中5.3%患者存在胰岛素依赖型糖尿病,7%患者出现粪便弹性蛋白酶试验异常。53例慢性胰腺炎患者中,仅1例发生腹水、肝性脑病和消化道出血症状,5.7%患者Child-Pugh分级在A级以下,1.9%患者吲哚氰蓝绿试验为阳性。30例无症状嗜酒者中无任何慢性胰腺炎和肝硬化症状,分别有14.8%及10%的患者为粪便弹性蛋白酶试验异常和吲哚氰蓝绿试验阳性,但两者无关联性。此外,肝硬化患者肝功能储备能力下降与胰腺功能呈负相关,该研究的结论提示慢性胰腺炎和酒精性肝硬化的发病机制不同。

由于嗜酒者中仅少数人罹患酒精性肝病或慢性胰腺炎,两种疾病虽然都与酒精损伤有关,已有研究提示二者发病机制不同,是否存在基因易感性值得研究。酒精性肝病中酒精易感基因(乙醇脱氢酶ADH)已经得到确认,酒精性胰腺炎患者中尚未发现类似基因变化。Cichoz-Lach等^[14]对嗜酒者中ADH等位基因的分析中发现,基因型ADH3*2/ADH3*2可能是嗜酒者中慢性胰腺炎的保护性因素。而ADH3*1等位基因和ADH3*1/*1基因型则是嗜酒者发生酒精性肝硬化胰腺炎的危险因素,且这两种基因型多见于从青年时期开始酗酒的人群^[15]。Burim等^[16]分析了嗜酒者中谷胱甘肽S转移酶(glutathione S-transferases GST)基因亚型GSTM1、GSTT1和GSTP1以及细胞色素P450亚型CYP2E1和CYP1A1。结果发现,基因型Val/Val GSTP1与慢性胰腺炎的发病有关,基因型m2/m2 CYP1A1与酒精性肝硬化有关。到目前为止,相关的文献结果提示酒精性胰腺炎和酒精性肝病可能存在不同的易感基因,多集中于与酒精代谢相关的基因,如ADH、GST和细胞色素P450等。以这些基因为研究对象的原因是其功能与酒精在肝内

的代谢密切相关,且不涉及酒精对胰腺功能的影响,因此应该寻找与胰腺密切相关的基因。而与慢性胰腺炎相关的基因非常少,囊性纤维化跨膜转导调节因子基因(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)、胰蛋白酶原基因(cationic trypsinogen PRSS1)和丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 1型基因(serine protease inhibitor Kazal type 1 SPINK1)与遗传性和特发性慢性胰腺炎相关,是否与酒精性慢性胰腺炎相关尚不清楚。Perri等^[17]对酒精性慢性胰腺炎和酒精性肝病患者上述基因进行了分析,未发现上述基因突变与酒精性慢性胰腺炎相关。da Costa等^[18]对酒精性慢性胰腺炎患者CFTR基因内含子8的基因多态性进行了分析,T5/T7基因型在酒精导致的慢性胰腺炎中出现频率为11.8%,与正常人群5.8%的频率比较,差异无统计学意义,但是与嗜酒未并发胰腺炎的频率(2.9%)比较,差异有统计学意义,提示该基因型可能与酒精性依赖者是否发生胰腺炎有关。因此,CFTR基因仍可能是今后研究的方向。

除了从遗传和症状方面研究外,研究人员还从嗜酒者的性别、年龄和生活行为方式等方面进行研究。日本一项调查研究发现^[19],两种疾病的严重程度未表现出平行关系,即使校正了社会和家庭背景、饮酒量、临床表现和遗传背景,仍未发现平行关系。在男性酗酒者中,饮用烈性酒和高日饮酒量是慢性胰腺炎的独立危险因素,然而未婚却是酒精性肝硬化的惟一危险因素。相对于酒精性肝硬化,不同的危险因素可能更易导致慢性胰腺炎。欧洲的一项类似研究^[20]亦发现两者症状的不平行关系,与日本的研究不同之处是,受教育程度低和从青少年时期开始饮酒是慢性胰腺炎的高危因素,而且以啤酒为主。该研究同时发现,重症慢性胰腺炎和肝硬化极少同时发生。

综上所述,酒精对肝脏和胰腺影响的相似性决定酒精性肝病和慢性胰腺炎之间存在密切联系,目前的研究尚未揭示其发病机制,因此有必要进行进一步的研究,今后对两者发病机制的研究应侧重于遗传因素和星状细胞活化两方面。针

对两者的研究进展不仅利于揭示疾病的发生和发展,更有利于相关疾病的治疗,在酒精相关性疾病日益增多的中国更具有现实意义。

参考文献

- [1] 王洛伟,李兆申,李淑德.慢性胰腺炎全国多中心流行病学调查[J].胰腺病学,2007,7:1-5.
- [2] Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, et al. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States[J]. Arch Intern Med,2008,168:649-656.
- [3] Czech E, Hartleb M. Polimorfizm genetyczny dehydrogenazy alkoholowej-znaczenie patofizjologiczne[J]. Adv Clin Exp Med,2003,12:801-809.
- [4] Renner IG, Savage WT 3rd, Stace NH, et al. Pancreatitis associated with alcoholic liver disease. A review of 1022 autopsy cases[J]. Dig Dis Sci,1984,29:593-599.
- [5] Pace A, de Weerth A, Berna M, et al. Pancreas and liver injury are associated in individuals with increased alcohol consumption[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2009,7:1241-1246.
- [6] Greiner L, Schubert E, Franken FH. Coincidence of chronic pancreatitis and liver cirrhosis in alcohol abuse. A x-ray and histomorphological study[J]. Z Gastroenterol,1983,21:526-532.
- [7] Kochhar R, Sethy PK, Sood A, et al. Concurrent pancreatic ductal changes in alcoholic liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol,2003,18:1067-1070.
- [8] Clemens DL, Mahan KJ. Alcoholic pancreatitis: lessons from the liver[J]. World J Gastroenterol,2010,16:1314-1320.
- [9] Apte MV, Haber PS, Applegate TL, et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture[J]. Gut,1998,43:128-133.
- [10] McCarroll JA, Phillips PA, Santucci N, et al. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis[J]. Gut,2006,55:79-89.
- [11] Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells[J]. Hepatology,2004,39:1477-1487.
- [12] Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, et al. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes[J]. Diabetes,2001,50:521-533.
- [13] Aparisi L, Sabater L, Del-Olmo J, et al. Does an association exist between chronic pancreatitis and liver cirrhosis in alcoholic subjects?[J]. World J Gastroenterol,2008,14:6171-6179.
- [14] Cichoz-Lach H, Partycka J, Nesina I, et al. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase 3 in alcohol liver cirrhosis and in alcohol chronic pancreatitis[J]. Alcohol Alcohol,2006,41:14-17.
- [15] Cichoz-Lach H, Partycka J, Nesina I, et al. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase gene polymorphism in alcohol liver cirrhosis and alcohol chronic pancreatitis among Polish individuals[J]. Scand J Gastroenterol,2007,42:493-498.
- [16] Burim RV, Canalle R, Martinelli Ade L, et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and cytochromes P450 CYP2E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or pancreatitis in alcoholics[J]. Mutagenesis,2004,19:291-298.
- [17] Perri F, Piepoli A, Stanziale P, et al. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, the cationic trypsinogen (PRSS1) gene, and the serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene in patients with alcoholic chronic pancreatitis[J]. Eur J Hum Genet,2003,11:687-692.
- [18] da Costa MZ, Guarita DR, Ono-Nita SK, et al. CFTR polymorphisms in patients with alcoholic chronic pancreatitis[J]. Pancreatology,2009,9:173-181.
- [19] Nakamura Y, Kobayashi Y, Ishikawa A, et al. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics[J]. J Gastroenterol,2004,39:879-887.
- [20] cák J, Pulkertová A, Králová-Lesn I, et al. The coincidence of alcoholic liver cirrhosis and chronic pancreatitis[J]. Vnitr Lek,2011,57:1045-1052.

收稿日期: 2012-04-06