

酒精性肝病研究进展

李玥, 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 (alcoholic liver disease, ALD) 是危害我国人民健康的主要肝脏疾病之一。党的十八大以来, 我国肝病领域研究人员与全球同道一起围绕ALD进行深入研究并取得重要进展。在ALD发病机制领域, 进一步阐明了基因多态性、肠道微生态和铁死亡在酒精性肝病中的重要作用。在ALD诊疗领域, 针对ALD维持戒酒、重症酒精性肝炎药物治疗及ALD肝移植等方面工作不断突破。但我国ALD防控形势依旧严峻, 仍需针对ALD的发病机制与诊疗进行深入研究, 以期切实改善ALD患者预后, 进一步降低ALD的社会负担。

关键词: 酒精性肝病; 酒精性肝炎; 铁死亡; 阿坎酸; 肝移植

Progress on alcoholic liver disease

Li Yue, 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 Chinese. Since the 18th National Congress of the Communist Party of China, Chinese and global researchers in hepatology conducted comprehensive research and made significant progress in ALD. In area of pathogenesis, studies further clarify the role of gene polymorphism, intestinal microecology and ferroptosis in pathogenesis of ALD. As for management of ALD, continuous breakthroughs have been made in areas of abstinence maintaining, treatment for severe alcoholic hepatitis, and liver transplantation for ALD. Yet, the situation of prevention and control of ALD in China is still a challenge. Comprehensive researches in pathogenesis and management of ALD are needed to effectively improve the prognosis of ALD patients and further reduce the social burden of ALD.

Key words: Alcoholic liver disease; Alcoholic hepatitis; Ferroptosis; Acamprosate; Liver transplantation

酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是危害我国人民健康的主要肝脏疾病之一。我国ALD患病率约为5.15%, 且整体呈上升趋势^[1]。ALD相关肝硬化、肝癌及病死率也呈上升趋势, 防控形势严峻^[2]。以首都医科大学附属北京地坛医院为例, 自2005年至2019年期间, ALD在住院肝病患者中的构成比自2.95%升高至6.84%^[3]。ALD患者往往存在全身多系统损害, 相当一部分患者存在戒酒困难, 预后不佳^[4]。党的十八大以来, 我国肝病研究人员与全球同道一起, 围绕ALD进行深入研究, 在ALD

发病机制及诊治等多个方向均取得进展。现就相关领域进展介绍如下。

1 ALD发病机制研究进展

ALD致病因素单一, 但机制复杂, 涉及脂肪变、炎症、纤维化及癌变多个环节, 是易感基因、肠道微生态、氧应激损伤、免疫损伤与程序性细胞死亡等多方面因素共同作用的结果。党的十八大以来, 我国研究人员会同国际同行, 就基因多态性、年龄、肠道微生态和铁死亡等在ALD发病机制中的作用不断探索, 为寻找ALD干预靶点起到重要作用。在肝细胞内, 酒精首先经乙醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 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

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.001

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)

通讯作者: 杨松 Email: sdongyangsong@163.com

脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)代谢为乙酸。线粒体ALDH即ALDH2第487位氨基酸由谷氨酸(ALDH2*1)到赖氨酸的(ALDH2*2)纯合或杂合变异会导致ALDH2代谢乙醛的功能下降,我国约21%人群携带ALDH2*2功能发生缺陷变异^[5]。有研究发现ALDH2基因缺陷小鼠肝细胞可产生大量有害的氧化线粒体DNA,后者可通过细胞外囊泡转移到邻近的肝细胞,并与乙醛共同激活多个致癌途径从而促进酒精相关肝癌的发生^[6,7]。

酒精导致肝损伤的敏感性随年龄增长会进一步增加,这与老年患者合并其他疾病、同时服用其他药物及酒精代谢相关酶活性下降等多种因素有关^[8]。Ren等^[9]研究表明,随着年龄增长,人类与小鼠中性粒细胞SIRT1表达显著下调。过量饮酒也会导致SIRT1表达下调。而SIRT1下调可促进CCAAT增强子结合蛋白 α (CCAAT enhancer-binding protein α , C/EBP α)乙酰化,后者本身作为miR-233生物合成调控的转录因子,最终导致miR-233水平下调。miR-233本身作为一种抗炎抗纤维化的微小RNA,其水平下降会促进ALD病情进展。饮酒与年龄增长对于SIRT1-C/EBP α -miR-233通路的共同作用导致了老年患者对于酒精性肝损伤敏感性的增加。

长期大量饮酒会损伤肠道黏膜屏障,导致细菌、细菌组分及细菌内毒素过量转位到肝脏,引起肝脏炎症与纤维化^[10]。Qian等^[11]研究表明肠道上皮细胞芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)在ALD致病中发挥重要作用,酒精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小鼠对酒精引起的肝损伤、脂肪堆积及肝脏炎症更为敏感;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。这项工作为以肠上皮细胞AHR为新靶点开发治疗ALD药物提供了理论依据。

铁死亡是近年来新发现的一种新的细胞死亡形态,是一种铁依赖性的并且受脂质过氧化驱动的氧化型细胞死亡方式,其最主要的两个特征是细胞内铁过载和脂质过氧化^[12]。而在ALD的发病机制中,过量饮酒会促进肠道上皮细胞铁吸收并促进肝细胞铁摄取,肝细胞内铁过载是ALD重要病理特征。另外ALD发病中乙醇、乙醛代谢及铁过载等可导致脂质过氧化增加^[13]。Liu等^[14]在细胞与动物的ALD模型中证明了酒精可诱导肝细胞铁死亡,铁死亡会加重ALD肝损伤。Song等^[15]在ALD细胞模型中通过MTT试验检测细胞死亡情况,并分别在细胞模型中加入铁死亡抑制剂、坏死性凋亡抑制剂与凋亡抑制

剂,结果显示三种程序性死亡抑制剂都能改善细胞死亡,但铁死亡抑制剂对于改善细胞死亡的作用最大。这提示铁死亡可能是酒精导致的多种形式肝细胞程序性死亡中起首要作用的死亡形式。Zhou等^[16]报道敲除肠道上皮细胞Sirt1基因可抑制酒精肝小鼠肠道铁摄取,进而抑制铁死亡并改善酒精性肝损伤。总之,铁死亡参与ALD致病过程,而抑制铁死亡是ALD治疗的潜在治疗靶点。

2 ALD诊疗研究进展

ALD患者往往就诊时已处于肝功能失代偿期,对于存在酒精使用障碍的患者多不能坚持戒酒,且患者可能合并酒精性胰腺炎与酒精性心肌病等多系统损害,这些因素综合导致患者预后不佳。我们一方面强调对于ALD患者采用多学科诊疗模式,联合精神科、营养科、消化科、神经科等针对患者进行多学科综合评估治疗,也强调肝病科医师要能够完成基本的戒酒管理、营养评估与干预及酒精全身损害筛查评估。对于ALD患者,我们建议以肝病科医师为中心,进行全面与长期的管理^[17,18]。

戒酒管理要根据ALD患者再饮酒风险进行分级管理^[19,20],一般建议采用酒精使用障碍筛查量表(alcohol use disorders inventory test, AUDIT)对患者酒精使用障碍及戒酒后再饮酒风险进行评估。AUDIT评分在0~7分的患者一般不需特殊戒酒干预;评分在8~14分的患者属于危险饮酒,一般建议采用动机访谈与简短干预的方法帮助患者戒酒;评分 ≥ 15 分的患者属于酒精依赖,需要到精神专科就诊并考虑戒酒药物治疗。简短干预用于降低再饮酒风险有大量循证医学证据支持,易学易用,且不受专科限制,全体医护人员都可开展。我们建议推广简短干预,用于管理危险饮酒个体,降低这些患者再饮酒风险^[21,22]。

对于ALD患者的戒酒治疗,除了需要心理治疗外,部分患者还需要药物干预,目前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与阿坎酸等。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,可考虑用于临床患者的治疗^[23]。近年来阿坎酸在酒精使用障碍中的应用不断推广,Tyson等^[24]比较了酒精使用障碍并肝硬化患者分别应用巴氯芬与阿坎酸的疗效与安全性,初步结果提示两者疗效相当,但阿坎酸组患者意外再入院率显著低于巴氯芬组,提示阿坎酸较巴氯芬可能具有更好的安全性。

重症酒精性肝炎(severe alcoholic hepatitis, SAH)一直是ALD治疗的难点。目前国内外ALD指南中对于SAH患者均建议考虑激素治疗,但激素治疗的适应证与长期获益尚存在争议^[17,18,25]。近年来对于SAH的治疗研究基本朝两个方向进行,第一个方向是以激素为基础,对激素治疗方案进行优化。如既往对于SAH激素治疗建议在治疗7 d后采用Lille模型进行疗效评价。近来有研究提示在治疗4 d进行评价对于患者生存情况有同样预测价值,且对于激素不应答患者能够更早停用激素,从而避免激素不良反应^[26,27]。Jiménez等^[28]研究表明在激素基础上联合利福昔明可降低感染的发生风险。SAH治疗研究的另一个方向为研发新的SAH治疗方案。如近年来粪菌移植用于SAH治疗逐渐引起关注^[29],Sharma等^[30]采用粪菌移植治疗13例SAH进展至慢加急性肝衰竭患者,28 d生存率为100%(13/13),初步显示了其治疗前景。此外,近年来白细胞介素(interleukin 22, IL-22)对于ALD的保护作用逐渐被揭示^[31]。IL-22制剂F-652治疗酒精性肝炎的II期临床研究初步提示该制剂可改善患者终末期肝病模型评分,降低炎症相关细胞因子水平并促进肝细胞再生^[32]。但针对SAH新药研发前景未明,如最近Szabo等^[33]报道IL-1受体拮抗剂anakinra联合己酮可可碱及锌制剂治疗SAH也仅能取得与激素相当的疗效。祖国医学对于人参的保肝作用多有记载。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患者的肝脂肪变,课题组进一步在ALD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ALD的治疗^[34,35]。

肝移植是挽救终末期肝病患者生命的重要手段。对于ALD来说,需要移植的终末期肝病包括失代偿期肝硬化、SAH及部分肝癌患者。既往对于ALD患者进行肝移植有戒酒6个月的要求。但终末期ALD患者可能在等待移植的6个月期间病情进展至死亡或丧失宝贵的移植机会^[36]。因此有研究人员探索对于戒酒时间小于6个月的终末期肝病患者进行肝移植,明确其移植后生存情况及再饮酒情况。Lee等^[37,38]研究明确了戒酒时间< 6个月的SAH患者移植术后死亡与再饮酒风险与戒酒时间≥ 6个月患者无显著差异。Carrique等^[39]研究提示在失代偿期肝硬化患者中给予系统的预防再饮酒管理,即使戒酒时间< 6个月也能降低患者再饮酒风险。基于上述研究,欧美国家已经不要求终末期ALD患者肝移植前必须戒酒6个月^[25]。我国2018年版的《酒精性

肝病防治指南》中要求ALD患者肝移植前需戒酒3~6个月^[8]。为了评价我国ALD患者肝移植前戒酒时间对于患者移植术后生存及再饮酒影响,本课题组入组了36例终末期ALD行肝移植患者,其中戒酒时间> 6个月患者13例,戒酒时间≤ 6个月患者23例,初步随访结果也提示两组间术后生存及再饮酒率无显著差异^[40]。后续还需开展多中心、大样本、前瞻性研究评价戒酒时间及戒酒干预措施对于肝移植患者生存及再饮酒风险的影响。

3 小结

党的十八大以来,我国肝病领域研究人员与全球同道在ALD发病机制与诊疗领域不断取得突破,进一步明确了ALD的发病机制,治疗药物与治疗策略也不断优化。但要认识到我国ALD防控形势依旧严峻,仍需针对ALD的发病机制与诊疗深入研究,以期切实改善ALD患者预后,进一步降低ALD的社会负担,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%的目标做出应有贡献。

参考文献

- [1] XU H, XIAO P, ZHANG F, et al. Epidemic characteristics of alcohol-related liver disease in Asia from 2000 to 2020: a systematic review and meta-analysis[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 1991-1998.
- [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] 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.
- [4] 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.
- [5] IM P K, YANG L, KARTSONAKI C, et al. Alcohol metabolism genes and risks of site-specific cancers in Chinese adults: an 11-year prospective study[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(10): 1627-1639.
- [6] GAO Y, ZHOU Z, REN T, et al. Alcohol inhibits T-cell glucose metabolism and hepatitis in ALDH2-deficient mice and humans: roles of acetaldehyde and glucocorticoids[J]. *Gut*, 2019, 68(7): 1311-1322.
- [7] 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.
- [8] WHITEAM, OROSZA, POWELL PA, et al. Alcohol and aging - an area of increasing concern[EB/OL]. (2022-08-05)[2022-09-14]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0741832922000660?via%3Dihub>.
- [9] REN R, HE Y, DING D, et al. Aging exaggerates acute-on-chronic alcohol-induced liver injury in mice and humans by inhibiting neutrophilic sirtuin 1-C/EBPα-miRNA-223 axis[J]. *Hepatology*, 2022, 75(3): 646-660.
- [10] 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.
- [11] 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*,2022,13(1):233-256.
- [12] CHEN X, YU C, KANG R, et al. Iron metabolism in ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*,2020,8:590226.
- [13] LI L X, GUO F F, LIU H, et al. Iron overload in alcoholic liver disease: underlying mechanisms, detrimental effects, and potential therapeutic targets[J]. *Cell Mol Life Sci*,2022,79(4):201.
- [14] LIU C Y, WANG M, YU H M, et al. Ferroptosis is involved in alcohol-induced cell death in vivo and in vitro[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*,2020,84(8):1621-1628.
- [15] SONG X Y, LIU P C, LIU W W, et al. Silibinin inhibits ethanol- or acetaldehyde-induced ferroptosis in liver cell lines[J]. *Toxicol In Vitro*,2022,82:105388.
- [16] ZHOU Z, YE T J, DECARO E, et al. Intestinal SIRT1 deficiency protects mice from ethanol-induced liver injury by mitigating ferroptosis[J]. *Am J Pathol*,2020,190(1):82-92.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] NIELSEN A S, ASKGAARD G, THIELE M. Treatment of alcohol use disorder in patients with liver disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*,2022,62:145-151.
- [20] SCHWARZ A S, NIELSEN B, SØGAARD J, et al. Making a bridge between general hospital and specialised community-based treatment for alcohol use disorder-a pragmatic randomised controlled trial[J]. *Drug Alcohol Depend*,2019,196:51-56.
- [21] KANER E F, BEYER F R, MUIRHEAD C, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2018,2(2):CD004148.
- [22] GHOSH A, SINGH P, DAS N, et al. Efficacy of brief intervention for harmful and hazardous alcohol use: a systematic review and meta-analysis of studies from low middle-income countries[J]. *Addiction*,2022,117(3):545-558.
- [23] BSCHOR T, HENSSLER J, MULLER M, et al. Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*,2018,138(3):232-242.
- [24] TYSON L D, CHENG A, KELLEHER C, et al. Acamprosate may be safer than baclofen for the treatment of alcohol use disorder in patients with cirrhosis: a first description of use in real-world clinical practice[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2022,34(5):567-575.
- [25] 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.
- [26] FONCEA C G, SPOREA I, LUPUSORU R, et al. Day-4 lille score is a good prognostic factor and early predictor in assessing therapy response in patients with liver cirrhosis and severe alcoholic hepatitis[J]. *J Clin Med*,2021,10(11):2338.
- [27] GARCIA-SAENZ-DE-SICILIA M, DUVOOR C, ALTAMIRANO J, et al. A day-4 lille model predicts response to corticosteroids and mortality in severe alcoholic hepatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017,112(2):306-315.
- [28] JIMÉNEZ C, VENTURA-COTS M, SALA M, et al. Effect of rifaximin on infections, acute-on-chronic liver failure and mortality in alcoholic hepatitis: a pilot study (RIFA-AH)[J]. *Liver Int*,2022,42(5):1109-1120.
- [29] SHASTHRY S M. Fecal microbiota transplantation in alcohol related liver diseases[J]. *Clin Mol Hepatol*,2020,26(3):294-301.
- [30] SHARMA A, ROY A, PREMKUMAR M, et al. Fecal microbiota transplantation in alcohol-associated acute-on-chronic liver failure: an open-label clinical trial[J]. *Hepatol Int*,2022,16(2):433-446.
- [31] XIANG X, HWANG S, FENG D, et al. Interleukin-22 in alcoholic hepatitis and beyond[J]. *Hepatol Int*,2020,14(5):667-676.
- [32] 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.
- [33] SZABO G, MITCHELL M, MCCLAIN C J, et al. IL-1 receptor antagonist plus pentoxifylline and zinc for severe alcohol-associated hepatitis[EB/OL]. (2022-03-27)[2022-09-01]. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.32478>.
- [34] 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.
- [35] 丁长德, 吴海艳, 陆志冲, 等. 人參皂甙Rh2改善代谢相关脂肪性肝病患者肝脂肪变的研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2021,13(2):60-63.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] CARRIQUE L, QUANCE J, TAN A, et al. Results of early transplantation for alcohol-related cirrhosis: integrated addiction treatment with low rate of relapse[J]. *Gastroenterology*, 2021,161(6):1896-1906.e2.
- [40] 段方方, 张欣雪, 刘晨, 等. 酒精性肝病患者肝移植后生存及复饮相关因素分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2021,13(3):54-59.

收稿日期: 2022-09-01

李玥, 杨松. 酒精性肝病研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2022,14(3):1-4.