

# 糖皮质激素治疗酒精性肝炎的初步尝试

陈星均<sup>1</sup>, 木尼热·阿地力江<sup>2</sup>, 阿迪莱·麦麦提伊敏<sup>1</sup>, 王炳元<sup>3</sup>, 张永萍<sup>2</sup> (1.新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2.新疆维吾尔自治区人民医院 感染性疾病科, 新疆 乌鲁木齐 830001; 3.中国医科大学附属第一医院 消化内科, 辽宁 沈阳 110001)

**摘要:** 目的 观察糖皮质激素 (glucocorticoids, GC) 治疗酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis, AH) 的临床疗效。方法 回顾性分析2019年1月至2023年3月新疆维吾尔自治区人民医院收治的44例AH患者的临床资料, 根据治疗方案是否使用GC治疗分为GC组 (16例) 及非GC组 (28例)。收集的指标包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate amino transferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)、白蛋白 (albumin, ALB)、球蛋白 (globulin, GLO)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、中性粒细胞比例 (neutrophil ratio, NEUT)、血小板计数 (platelet count, PLT)、平均红细胞体积 (mean corpuscular volume, MCV)、肌酐 (creatinine, Cr)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度 (prothrombin time activity, PTA), 计算MELD评分、Maddrey判别函数 (maddrey's discriminant function, mDF), 计算GC组与非GC组28 d、90 d和180 d存活率, 观察GC组治疗0 d、3 d、7 d的临床指标变化, 并分析合并感染的AH患者使用GC治疗是否影响短期预后。结果 ①GC组患者年龄小于非GC组 [(46.63 ± 7.98) 岁 vs (54.89 ± 11.40) 岁], 基线TBil (中位数: 300.04  $\mu$ mol/L vs 101.72  $\mu$ mol/L)、GGT (中位数: 305.50 U/L vs 96.00 U/L)、WBC [(14.45 ± 8.69)  $\times 10^9$ /L vs (8.67 ± 4.58)  $\times 10^9$ /L]、NEUT (中位数: 6.87  $\times 10^9$ /L vs 9.36  $\times 10^9$ /L)、MCV [(106.09 ± 8.85) fL vs (99.43 ± 9.45) fL] 均高于非GC组患者, INR (1.62 ± 0.35 vs 2.04 ± 0.91) 和PT [(19.01 ± 3.39) s vs (22.63 ± 7.63) s] 低于非GC组患者, 差异均有统计学意义 ( $P$ 均 < 0.05)。②GC组患者90 d生存率显著高于非GC组 [81.3% (13/16) vs 46.4% (13/28);  $\chi^2 = 1.182$ ,  $P = 0.024$ ], GC组和非GC组患者28 d生存率分别为93.7% (15/16)、64.3% (18/28), 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.274$ ,  $P = 0.070$ ), GC组和非GC组患者180 d生存率分别为56.3% (9/16)、39.3% (11/28), 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.182$ ,  $P = 0.277$ )。③接受GC治疗满3 d及7 d患者的临床指标 (包括TBil、GLO、ALB) 较基线有明显改善 [TBil: 中位数 198.50  $\mu$ mol/L vs 180.34  $\mu$ mol/L vs 311.00  $\mu$ mol/L; GLO: (33.12 ± 5.68) g/L vs (30.82 ± 6.45) g/L vs (38.69 ± 9.36) g/L; ALB: (28.66 ± 3.93) g/L vs (31.66 ± 3.93) g/L vs (27.20 ± 2.99) g/L;  $P$ 均 < 0.05]。④GC组中合并感染和未合并感染患者180 d生存率分别为44.4% (4/9)、55.6% (5/9), 差异无统计学意义 ( $P = 0.358$ ), 非GC组中合并感染和未合并感染患者180 d生存率分别为63.6% (7/11)、36.4% (4/11), 差异无统计学意义 ( $P = 0.671$ )。结论 GC可改善AH患者短期预后。对GC疗效的早期评估 (治疗满3 d) 可提前评估患者的临床疗效, 对于合并感染的AH患者在有效抗生素治疗前提下可予以糖皮质激素治疗。

**关键词:** 糖皮质激素; 酒精性肝炎; 临床疗效

## Initial attempt of glucocorticoids treatment for alcoholic hepatitis

Chen Xingjun<sup>1</sup>, Munire Adilijiang<sup>2</sup>, Adilai Maimaitiyimin<sup>1</sup>, Wang Bingyuan<sup>3</sup>, Zhang Yongping<sup>2</sup>

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.010

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2021D01C153)

通讯作者: 张永萍 Email: zhangyongping2@126.com

(1.Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2.Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830001, Xinjiang, China; 3.Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China )

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy of glucocorticoids (GC) in the treatment of alcoholic hepatitis (AH). **Methods** The clinical data of 44 patients with AH in the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 2019 to March 2023 were retrospectively analyzed and divided into GC group (16 cases) and non-GC group (28 cases) according to the treatment plan. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), international normalized ratio (INR), albumin (ALB), globulin (GLO), gamma glutamyltransferase (GGT), white blood cell count (WBC), neutrophil ratio (NEUT), platelet count (PLT), mean corpuscular volume (MCV), creatinine (Cr), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and prothrombin activity (PTA) were recorded. MELD score and Madrey's discriminant function (mDF) were calculated. The survival rates of patients in GC group and non-GC group at 28 d, 90 d and 180 d were calculated, and the changes of clinical indexes in GC group at 0 d, 3 d and 7 d were observed. Whether the use of GC treatment in AH patients with co-infection affected the short-term prognosis were analyzed. **Results** ①Patients in GC group were younger than those in non-GC group [(46.63 ± 7.98) years vs (54.89 ± 11.40) years], the baseline level of TBil (median: 300.04 μmol/L vs 101.72 μmol/L), GGT (median: 305.50 U/L vs 96.00 U/L), WBC [(14.45 ± 8.69) × 10<sup>9</sup>/L vs (8.67 ± 4.58) × 10<sup>9</sup>/L], NEUT (median: 6.87 × 10<sup>9</sup>/L vs 9.36 × 10<sup>9</sup>/L) and MCV [(106.09 ± 8.85) fL vs (99.43 ± 9.45) fL] of patients in GC group were higher than those in non-GC group, the baseline level of INR (1.62 ± 0.35 vs 2.04 ± 0.91) and PT [(19.01 ± 3.39) s vs (22.63 ± 7.63) s] were lower than those in non-GC group, the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). ②The 90 d survival rate of patients in GC group was significantly higher than that of non-GC group [81.3% (13/16) vs 46.4% (13/28);  $\chi^2 = 1.182$ ,  $P = 0.024$ ]. The 28 d survival rate of patients in GC group and non-GC group were 93.7% (15/16) and 64.3% (18/28), respectively, the differences were not statistically significant ( $\chi^2 = 3.274$ ,  $P = 0.070$ ). The 180 d survival rate of patients in GC group and non-GC group were 56.3% (9/16) and 39.3% (11/28), respectively, the differences were not statistically significant ( $\chi^2 = 1.182$ ,  $P = 0.277$ ). ③The clinical indicators including TBil (median: 198.50 μmol/L vs 180.34 μmol/L vs 311.00 μmol/L), GLO [(33.12 ± 5.68) g/L vs (30.82 ± 6.45) g/L vs (38.69 ± 9.36) g/L] and ALB [(28.66 ± 3.93) g/L vs (31.66 ± 3.93) g/L vs (27.20 ± 2.99) g/L] after GC treatment for 3 days and 7 days improved significantly compared with 0 days (all  $P < 0.05$ ). ④The 180 d survival rate of co-infected and uninfected patients in GC group were 44.4% (4/9) and 55.6% (5/9), respectively, the difference was not statistically significant ( $P = 0.358$ ). The 180 d survival rate of co-infected and uninfected patients in non-GC group were 63.6% (7/11) and 36.4% (4/11), respectively, the difference was not statistically significant ( $P = 0.671$ ). **Conclusions** The use of GC can improve the short-term prognosis of patients with AH. Early assessment of the efficacy of GC (3 days of treatment) is beneficial for early assessment of the clinical efficacy of patients. AH patients with co-infection can be treated with glucocorticoids under the premise of effective antibiotic therapy.

**Key words:** Glucocorticoids; Alcoholic hepatitis; Clinical efficacy

酒精性肝病 (alcohol-related liver disease, ArLD) 是我国常见的肝脏疾病之一, 近年来ArLD患病率均呈现上升趋势。ArLD初期通常表现为脂肪性肝病, 进而可发展为酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis, AH)、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌,

短期内大量饮酒可出现急性肝衰竭。临床上定义Maddrey判别函数 (maddrey's discriminant function, mDF)  $\geq 32$ 分或发生肝性脑病的AH为重型酒精性肝炎 (severe alcoholic hepatitis, SAH), 其短期死亡率可高达25%~45%<sup>[1,2]</sup>。目前主要通

过戒酒、营养支持及抗炎保肝药物治疗ArLD,同时治疗酒精性肝硬化及其并发症。糖皮质激素(glucocorticoids, GC)可抑制炎症免疫反应、减轻肝细胞坏死,目前被推荐用于SAH患者以减轻胆汁淤积,可使28 d生存率从65%提高至80%<sup>[3-5]</sup>。但因其使用风险及远期预后效果不明显,目前对于是否使用GC治疗SAH仍存在争议。本研究采用回顾性队列研究分析GC对AH患者生存率的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 以2019年1月至2023年3月在新疆维吾尔自治区人民医院肝病中心住院治疗的ArLD患者为研究对象。ArLD的诊断符合以下标准<sup>[6]</sup>: ①有长期饮酒史,一般超过5年,折合乙醇量男性 $\geq 40$  g/d,女性 $\geq 20$  g/d;或2周内有大量饮酒史,折合乙醇量 $> 80$  g/d; ②可有右上腹胀痛、食欲不振、乏力、体质量减轻、黄疸等临床表现; ③血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)等指标升高; ④肝脏超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或瞬时弹性成像检查等显示脂肪性肝病或肝硬化表现。纳入标准:符合美国国家酒精滥用和酒精中毒研究所(The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA)推荐的AH诊断标准<sup>[7]</sup>,即:血清TBil  $> 50$   $\mu$ mol/L、50 U/L  $< AST < 400$  U/L且AST/ALT  $> 1.5$ 。排除标准: ①年龄 $< 18$ 岁或 $> 80$ 岁; ②肝恶性肿瘤病史; ③接受过肝移植术; ④明确诊断病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝损伤、布加综合征; ⑤患有严重的心肺疾病、肾功能不全、结核分枝杆菌感染等。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院医学伦理委员会批准(批号为KY2021052614),所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 SAH诊断标准** 应用国际指南推荐的AH严重程度评估(评分)模型mDF进行评分, mDF  $\geq 32$ 分为SAH, 20分  $\leq$  mDF  $< 32$ 分为中度AH, mDF  $< 20$ 分为轻度AH<sup>[8]</sup>。

**1.3 研究方法** 通过调取电子病历及电话随访获取患者相关临床信息,包括性别、年龄、饮酒年限、平均每日饮酒量和饮酒种类、现病史、既往史(传染病史、疾病史)、家族史、用药史等,相关生物化学指标包括ALT、AST、TBil、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin,

GLO)、GGT、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞比例(neutrophil ratio, NEUT)、血小板计数(platelet count, PLT)、MCV、肌酐(creatinine, Cr)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、PT、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)。计算MELD评分、mDF评分。mDF =  $4.6 \times [PT(s) - \text{对照}PT(s)] + TBil(mg/dl)$ ; MELD评分 =  $9.57 \times \ln Cr(mg/dl) + 3.78 \times \ln TBil(mg/dl) + 11.20 \times \ln INR$ 。根据是否使用GC治疗将AH患者分为GC组和非GC组,比较两组患者各指标差异,观察GC组用药满3 d和7 d临床指标变化,统计不同严重程度AH患者的生存率。

**1.4 GC的应用原则和疗效判定** 根据欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)指南的建议<sup>[8]</sup>, mDF  $\geq 32$ 分的患者,排除GC应用的禁忌证,给予40 mg/d泼尼松龙口服7 d,采用里尔(lille)评分判定GC是否有效, lille评分 $< 0.45$ 分为有效,继续应用至28 d。lille评分 =  $3.19 - 0.101 \times \text{年龄(岁)} + 0.147 \times ALB(0 \text{ d时, g/L}) + 0.0165 \times TBil\text{变化量}(\mu\text{mol/L}) - 0.206 \times \text{肾功能不全(无为0, 有为1)} - 0.0065 \times TBil(0 \text{ d时, } \mu\text{mol/L}) - 0.0096 \times PT(s)$ 。根据国人的用药习惯和相关文献的建议<sup>[8,9]</sup>,以及个体化治疗原则,本研究中GC组患者采用静脉给药,根据血清TBil水平不同,甲泼尼龙用量为20~160 mg/d,激素使用时间中位数为7.5 d(4~30 d)。密切观察GC组患者的反应,用药满3 d和7 d进行lille评分, lille评分 $> 0.45$ 分为无效。对激素反应良好者7~10 d后即开始减量,对激素反应不佳者立即停药。非GC组常规予以保肝、退黄药物及并发症等治疗。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 26.0和GraphPad Prism 8.0统计软件分析数据及绘图。年龄、酒龄、ALB、GLO等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,同组间不同时间点的比较采用重复测量方差分析,两两比较使用Bonferroni校正;饮酒量、ALT、AST等不符合正态分布的计量资料以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验,同组间不同时间点的比较采用Friedman非参数检验。性别及生存率等计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用Pearson  $\chi^2$ 、连续校正 $\chi^2$ 或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并进行分析,采用Log-rank进行生存检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基线资料** 本研究200例ArLD患者中符合AH诊断标准的45例,根据入排标准,最终纳入研究44例,其中16例(女性1例)使用激素治疗(GC组),

28例（均为男性）未使用激素治疗（非GC组）。GC组患者年龄小于非GC组，TBil、GGT、WBC、NEUT、MCV均高于非GC组，INR和PT低于非GC组，差异有统计学意义（ $P$ 均 $< 0.05$ ）。见表1。

2.2 GC组用药满3 d和7 d临床指标变化 激素使用0 d、3 d、7 d的临床资料全者有效例数为8例。GC组患者治疗3 d时TBil、GLO和ALB较基线（0 d）有显著改善（ $P$ 均 $< 0.05$ ），治疗7 d TBil仍持续下降（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 不同年龄分层AH患者的生存曲线 将年龄进行分层后，发现年龄对总体AH患者生存情况无直接影响，差异无统计学意义 [Log Rank (Mantel-Cox) = 2.138,  $P = 0.565$ ]。见图1。

2.4 GC组和非GC组AH患者的生存率 GC治疗组93.7% (15/16) 患者生存超过28 d，而非GC组仅64.3% (18/28)，差异无统计学意义（连续性校正 $\chi^2 = 3.274$ ,  $P = 0.070$ ）；GC组90 d生存率为81.3% (13/16)，显著高于非GC组的46.4% (13/28)，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 5.107$ ,  $P = 0.024$ ），GC组和非GC组180 d生存率分别为56.3% (9/16)、39.3% (11/28)，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 1.182$ ,  $P = 0.277$ ）。GC组和非GC组mDF  $< 32$ 分患者90 d生存率分别为72.7% (8/11) 和73.3% (11/15)，差异无统计学意义（ $P = 1.000$ ），mDF  $\geq 32$ 分患者90 d生存率分别为100% (5/5) 和28.6% (2/13)，差异有统计学意义（ $P = 0.002$ ）。见表3、表4、图2。

2.5 合并感染AH患者的生存情况 有29例患者（GC组9例，非GC组20例）入院时即有感染，GC组9例患者在使用有效抗生素、纠正休克前提下仍使用GC治疗，1例患者因全身水肿及急性肾损伤而终止激素治疗，终止激素治疗2 d后死亡。存在感染的AH患者在予以抗生素使用情况下，GC组中合并感染和未合并感染患者180 d生存率分别为44.4% (4/9)、55.6% (5/9)，差异无统计学意义（ $P = 0.358$ ），非GC组中合并感染和未合并感染患者180 d生存率分别为63.6% (7/11)、36.4% (4/11)，差异无统计学意义（ $P = 0.671$ ），见表5。

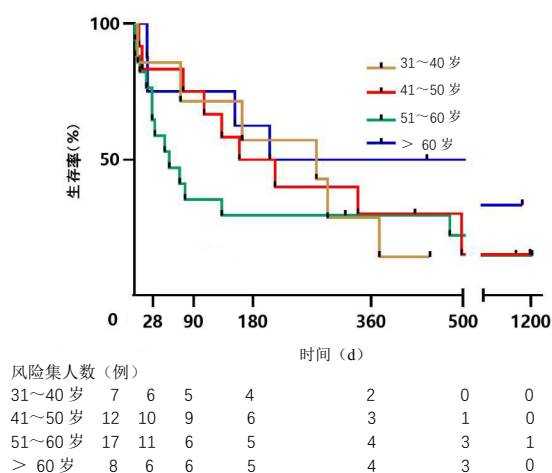


图1 不同年龄分层总体AH患者的生存曲线

表1 GC组和非GC组AH患者基线资料

临床特征	GC组 (16例)	非GC组 (28例)	统计量值	P值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	46.63 $\pm$ 7.98	54.89 $\pm$ 11.40	$t = -2.559$	0.014
男性 [例 (%)]	15 (93.8)	28 (100.0)	$\chi^2 = 1.791$	0.181
吸烟 [例 (%)]	8 (50.0)	16 (57.1)	$\chi^2 = 0.210$	0.647
酒龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	17.69 $\pm$ 8.96	24.41 $\pm$ 12.85	$t = -1.840$	0.098
饮酒量 [ $M (p_{25}, p_{75})$ , g/d]	77 (56, 140)	71 (56, 140)	$z = -0.576$	0.565
AST [ $M (p_{25}, p_{75})$ , U/L]	95.50 (70.50, 150.50)	110.0 (66.00, 181.00)	$z = -0.610$	0.542
ALT [ $M (p_{25}, p_{75})$ , U/L]	33.50 (24.00, 66.00)	36.0 (23.00, 66.00)	$z = -0.659$	0.510
AST/ALT [ $M (p_{25}, p_{75})$ ]	2.85 (2.01, 3.65)	2.72 (1.94, 3.86)	$z = -0.061$	0.951
TBil [ $M (p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	300.04 (159.66, 422.25)	101.72 (66.16, 207.67)	$z = -2.611$	0.009
GGT [ $M (p_{25}, p_{75})$ , U/L]	305.50 (147.75, 451.00)	96.00 (47.50, 260.00)	$z = -2.519$	0.031
ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	28.31 $\pm$ 5.05	26.18 $\pm$ 5.86	$t = 1.220$	0.229
GLO ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	35.81 $\pm$ 9.40	38.53 $\pm$ 8.75	$t = -0.964$	0.340
WBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )	14.45 $\pm$ 8.69	8.67 $\pm$ 4.58	$t = 2.898$	0.007
PLT [ $M (p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/\text{L}$ ]	154.00 (96.50, 210.25)	81.00 (51.50, 165.00)	$z = -1.928$	0.054
NEUT [ $M (p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/\text{L}$ ]	6.87 (3.53, 11.51)	9.36 (5.96, 16.69)	$z = -2.611$	0.009
Cr [ $M (p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	67.00 (46.33, 88.60)	60.50 (48.35, 78.75)	$z = -0.171$	0.864
PA ( $\bar{x} \pm s$ , %)	54.23 $\pm$ 17.05	47.48 $\pm$ 17.44	$t = 0.819$	0.220
INR ( $\bar{x} \pm s$ )	1.62 $\pm$ 0.35	2.04 $\pm$ 0.91	$t = -1.342$	0.037
PT ( $\bar{x} \pm s$ , s)	19.01 $\pm$ 3.39	22.63 $\pm$ 7.63	$t = -2.167$	0.036
BUN [ $M (p_{25}, p_{75})$ , mmol/L]	5.89 (3.89, 9.12)	4.34 (2.80, 6.09)	$z = -1.110$	0.826
MCV ( $\bar{x} \pm s$ , fL)	106.09 $\pm$ 8.85	99.43 $\pm$ 9.45	$t = 2.298$	0.027
MELD评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	14.16 $\pm$ 4.54	14.03 $\pm$ 7.72	$t = 0.073$	0.942
mDF [ $M (p_{25}, p_{75})$ , 分]	26.50 (10.55, 44.07)	21.81 (7.51, 54.66)	$z = -0.268$	0.778

表2 GC组AH患者基线(0 d)与使用激素3 d、7 d时生物化学指标

项目	0 d	3 d	7 d	统计量值	P值
AST ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	123.75 $\pm$ 34.78	110.86 $\pm$ 46.31	113.22 $\pm$ 58.01	$F = 0.580$	0.573
ALT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , U/L]	41.50 (23.75, 66)	53.50 (21.50, 66)	67.00 (28.25, 118)	$\chi^2 = 1.000$	0.607
TBil [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	311.00 (174.83, 421.50)	198.50 (140.56, 341.48)	180.34 (136.91, 219.36)	$\chi^2 = 12.250$	0.002
ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	27.20 $\pm$ 2.99	28.66 $\pm$ 3.93	31.66 $\pm$ 3.93	$F = 4.069$	0.063
GLO ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	38.69 $\pm$ 9.36	33.12 $\pm$ 5.68	30.82 $\pm$ 6.45	$F = 4.883$	0.042
GGT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , U/L]	322.50 (151.50, 652.75)	250.00 (128.50, 527.00)	279.00 (111.75, 504.25)	$\chi^2 = 3.250$	0.197
WBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )	13.42 $\pm$ 5.71	16.23 $\pm$ 4.41	17.98 $\pm$ 8.58	$F = 2.133$	0.161
PLT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/\text{L}$ ]	163.00 (82.75, 203.00)	160.00 (96.00, 277.00)	143.50 (57.75, 235.00)	$\chi^2 = 1.000$	0.607
PA ( $\bar{x} \pm s$ , %)	63.00 $\pm$ 18.84	53.80 $\pm$ 15.35	49.27 $\pm$ 14.40	$F = 3.448$	0.066
PT ( $\bar{x} \pm s$ , s)	17.51 $\pm$ 2.77	19.00 $\pm$ 3.97	19.70 $\pm$ 4.03	$F = 1.637$	0.235
lille评分 [ $M(p_{25}, p_{75})$ , 分]	-	0.20 (0.07, 0.48)	0.09 (0.04, 0.42)	$z = -0.701$	0.483

注: 0 d与7 d相比, TBil  $\chi^2 = 1.625$ ,  $P = 0.001$ , ALB  $P = 0.201$ , GLO  $P = 0.125$ ; 0 d与3 d相比, TBil  $\chi^2 = 1.375$ ,  $P = 0.006$ , ALB  $P = 0.927$ , GLO  $P = 0.270$ ; 3 d与7 d相比, TBil  $\chi^2 = 0.250$ ,  $P = 0.617$ , ALB  $P = 0.175$ , GLO  $P = 0.738$ ; 激素使用0 d、3 d、7 d的临床资料全者有效例数为8例。

表3 不同AH严重程度GC组患者的生存率[例(%)]

mDF	例数	180 d	90 d	28 d
< 20分	4	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
20~32分	7	4 (57.1)	5 (71.4)	7 (100.0)
$\geq 32$ 分	5	2 (40.0)	5 (100)	5 (100)
总计	16	9 (56.3)	13 (81.3)	15 (93.7)

表4 不同AH严重程度非GC组患者的生存率[例(%)]

mDF	例数	180 d	90 d	28 d
< 20分	13	8 (61.5)	10 (76.9)	12 (92.3)
20~32分	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
$\geq 32$ 分	13	2 (15.4)	2 (15.4)	5 (38.5)
总计	28	11 (39.3)	13 (46.4)	18 (64.3)

表5 入院时是否合并感染患者的180 d生存情况[例(%)]

组别	例数	合并感染	未合并感染	P值
GC组	16			0.358
生存	9	4 (44.4)	5 (55.6)	
死亡	7	5 (71.4)	2 (28.6)	
非GC组	28			0.671
生存	11	7 (63.6)	4 (36.4)	
死亡	17	13 (76.5)	4 (23.5)	

注: 采用Fisher确切概率法, 无具体统计量值。

3 讨论

AH是一种急性炎症性肝病, 其特征是出现黄疸和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 短期和长期发病率及死亡率都较高。尽管肝活检在诊断AH方面具有优势, 但因有创性、费用较高以及因观察者间和采样错误而导致的不准确限制了其应用<sup>[10]</sup>。AH患者发热、白细胞增多和腹痛等全身炎症症状很难与感染区分开来, 因此AH患者的另一个诊断挑战是检测是否伴随感染。

长期过量的酒精暴露会导致肠道通透性增加和循环病原体产物升高, 导致如脂多糖

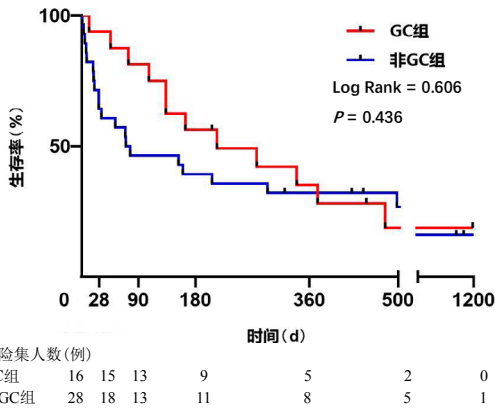


图2 GC组和非GC组AH患者的生存曲线

(lipopolysaccharide, LPS)等病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMP)增加; 乙醇损伤的肝细胞会释放无菌性炎症介质或损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)。DAMP和PAMP与免疫细胞和肝实质细胞上的病原体模式受体如Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和核苷酸结合寡聚结构域样受体(nucleotide-bound oligomeric domain-like receptors, NLRs)结合, 并有效刺激先天免疫反应, 导致密集的中性粒细胞浸润, 同时由B细胞、T细胞和自然杀伤细胞介导的适应性免疫反应的介入, 最终导致肝脏炎症风暴<sup>[11,12]</sup>。炎症细胞介导的肝细胞继发性损伤在AH的病理生理学中也发挥核心作用<sup>[11,13-15]</sup>。因此, 糖皮质激素因具有强大的全身抗炎作用常被用于治疗SAH。

关于GC治疗SAH的疗效已有多项临床研究, 结果和结论各不相同, 包括里程碑式的STOPAH试验, 结果表明GC只能改善SAH患者28 d死亡率<sup>[16]</sup>; 对11项随机对照试验的荟萃分析表明, 患者28 d的生存益处治疗6个月后消失<sup>[3]</sup>; 四大洲的回顾性队列研究提示, GC使患者30 d死亡率显著降低了

41%<sup>[17]</sup>。这些短期和中期结果(6个月前)可能主要取决于基线时肝功能损伤的严重程度和肝功能的早期改善,而长期结果(6个月后)可能会受到饮酒的极大影响<sup>[18]</sup>;也可能是方案设计不当,采用了不同的纳入排除标准,难以达成共识<sup>[19]</sup>。在中国,ArLD患者人数有明显增加的趋势,因不良生活习惯所致且很少得到患者、家属和临床的重视,AH不能得到及时治疗,导致疾病重症化。加之临床对使用激素的担心,往往延误至慢加急性肝衰竭,甚至危及患者的生命<sup>[20]</sup>。目前在国内研究中较少见有关激素治疗SAH的相关报道。本研究中GC治疗组90 d生存期明显高于非GC组,差异有统计学意义。

根据国人用药习惯和相关文献建议<sup>[8,9]</sup>,以及个体化治疗原则,本研究采用静脉给药,根据血清胆红素水平和mDF评分或MELD评分选择激素治疗,一般用量为20~160 mg/d。对凝血功能较差的患者,因担心肝衰竭而很少选择使用激素。因此,入选患者中MELD或mDF评分均以轻中度为主。高度胆汁淤积的患者激素治疗效果较差,因患有严重胆汁淤积症的SAH患者可能会因人11- $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶2(human 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2, HSD11 $\beta$ 2)降低而导致内源性GC的肝脏激活受损,并由此导致肝脏糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)信号受损,而这些SAH患者则可能因HSD11 $\beta$ 2而导致泼尼松龙的肾脏失活缺陷,过剩的泼尼松龙激活盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR),并加重急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的风险<sup>[21,22]</sup>。大多数合成的GC可同时激活GR和MR,对GR具有更高的选择性<sup>[23,24]</sup>。正常情况下,肾脏表达高水平的HSD11 $\beta$ 2,后者可被胆汁酸有效抑制,胆汁酸在许多患有胆汁淤积的SAH患者中以高水平积聚<sup>[25]</sup>。由此可见,高度黄疸也是激素治疗失败的原因之一。SAH患者的凝血异常往往与血液中的LPS有关,患者血液中高水平的LPS也可能影响GC疗效<sup>[26]</sup>。LPS可刺激库普弗细胞释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),TNF引起肝细胞中的糖皮质激素抵抗(GC resistance, GCR)。因此,循环LPS和TNF的增加以及肝脏HSD11 $\beta$ 1活性降低等可能在SAH中GR信号转导和GCR显著受损的过程中发挥主要作用,可能有助于解释为何败血症是SAH患者死亡的主要原因<sup>[27]</sup>。AH的严重程度极大地影响预后和治疗选择,国外学者认为激素治疗对于MELD评分在25~39分的患者获益最大<sup>[18]</sup>。严重程度较重的SAH患者并不适合激素治疗。本研究表明,根据mDF评分使用GC治疗的患者以轻中度(mDF < 32分)患者居多,GC组和非GC组中轻

中度患者(mDF < 32分)90 d生存率分别为72.7%和73.3%,差异无统计学意义,而GC组重度患者(mDF  $\geq$  32分)90 d生存率高于非GC组,原因可能是本研究例数较少,有待于增加例数继续观察。

按照EASL指南<sup>[8]</sup>随访的要求,应用激素7 d应进行lille评分,但国内学者及罗马尼亚Foncea等推荐将lille评分提前至4 d(用药满3 d),有利于及早发现GC治疗无效患者<sup>[9,28]</sup>。本研究表明接受GC治疗患者满3 d的临床指标(包括TBil、GLO、ALB)较基线有明显改善,治疗7d TBil仍在持续下降,而90 d后死亡的3例患者第4 d的lille评分尽管没有大于0.45,但仍明显高于其他患者。由此可见,第4 d的lille评分可提前预测激素疗效和患者预后。

AH患者的另一个诊断和治疗挑战是感染<sup>[29,30]</sup>。感染是引起肝衰竭的重要诱因,感染往往是对疾病认识不足或处理不当所致。特别是处于“代偿性抗炎反应综合征”阶段,应用激素治疗的患者细菌和真菌感染风险增加<sup>[31,32]</sup>。但若能及早发现和控制感染,则仍有机会进行激素治疗。部分存在感染的患者,在积极有效抗生素治疗后,再使用激素治疗仍取得了良好的效果。在本研究中,入院时存在感染的患者与没有感染的患者使用GC治疗后,短期及远期预后无显著差异。国外研究发现,在接受皮质类固醇治疗的患者中,只有40%~50%能够完成28 d治疗方案,因为40%~50%的无反应患者在治疗1周时必须停止治疗,继续治疗没有任何益处<sup>[28]</sup>。

本研究存在如下局限:首先,本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,需要更多的数据支持GC治疗非严重AH患者的临床疗效;其次,本研究GC使用剂量不同,需要更多临床数据为AH患者确定更安全有效的个体化剂量。

尽管糖皮质激素已被证明具有抗炎和抗纤维化作用,但其治疗AH的疗效仍有争议。临床上要从“糖皮质激素对AH患者是有益还是有害”转变为“如何早期准确识别激素反应者并个体化应用激素治疗”<sup>[19]</sup>,尤其是对轻中度胆汁淤积症的患者效果可能更好。可通过计算治疗3 d后和7 d后的lille评分来确定对糖皮质激素的早期反应,入院时已经存在感染的患者如何兼顾抗炎治疗仍是今后临床关注的重点。

#### 参考文献

- [1] VAZ K, LITTLE R, MAJEED A, et al. Determinants of short- and long-term outcomes of an Australian cohort of patients admitted with alcoholic hepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(7): 3356-3365.
- [2] FERNANDES S R, MARQUES DA COSTA P, VÍTOR S, et al. Predicting short-term and long-term mortality of hospitalized Portuguese patients with alcoholic hepatitis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(10): 1141-1148.
- [3] LOUVET A, THURSZ M R, KIM D J, et al. Corticosteroids reduce risk



- of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline or placebo-a meta-analysis of individual data from controlled trials[J]. *Gastroenterology*,2018,155(2):458-468. e8.
- [4] SINGAL A K, BATALLER R, AHN J, et al. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*,2018,113(2):175-194.
- [5] SINGAL A K, MATHURIN P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: a review[J]. *JAMA*,2021,326(2):165-176.
- [6] 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更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2018,26(3):188-194.
- [7] CRABB D W, BATALLER R, CHALASANI N P, et al. NIAAA alcoholic hepatitis consortia. standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: recommendation from the NIAAA alcoholic hepatitis consortia[J]. *Gastroenterology*,2016,150(4):785-790.
- [8] 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.
- [9] 刘露露, 佟静, 王炳元. 酒精性肝炎临床治疗进展[J]. *中华肝脏病杂志*,2022,30(6):672-675.
- [10] SEHRAWAT T S, LIU M, SHAH V H. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(5):494-506.
- [11] 闵颖, 佟静, 王炳元. 酒精性肝炎相关的慢加急性肝衰竭[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*,2023,15(2):12-17.
- [12] ZINDEL J, KUBES P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation[J]. *Annu Rev Pathol*,2020,15:493-518.
- [13] DUKIĆ M, RADONJIĆ T, JOVANOVIĆ I, et al. Alcohol, inflammation, and microbiota in alcoholic liver disease[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(4):3735.
- [14] 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.
- [15] HSU S K, LI C Y, LIN I L, et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment[J]. *Theranostics*,2021,11(18):8813-8835.
- [16] THURSZ M R, RICHARDSON P, ALLISON M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis[J]. *N Engl J Med*,2015,372(17):1619-1628.
- [17] ARAB J P, DÍAZ L A, BAEZA N, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: a worldwide study[J]. *J Hepatol*,2021,75(5):1026-1033.
- [18] LOUVET A, LABREUCHE J, ARTRU F, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: a prospective study[J]. *Hepatology*,2017,66(5):1464-1473.
- [19] WANG F, WANG B Y. Corticosteroids or non-corticosteroids: a fresh perspective on alcoholic hepatitis treatment[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2011,10(5):458-464.
- [20] 孙福荣, 王炳元. 重症酒精性肝炎与慢加急性肝衰竭[J]. *临床肝胆病杂志*,2019,35(3):489-493.
- [21] FORREST E H, STOREY N, SINHA R, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to corticosteroids and is associated with infection and renal dysfunction in alcoholic hepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2019,50(4):442-453.
- [22] BOAG A M, BROWN A, KOENIGSHOF A, et al. Glucocorticoid metabolism in critically ill dogs (*Canis lupus familiaris*)[J]. *Domest Anim Endocrinol*,2020,72:106437.
- [23] VITELLIUS G, DELEMER B, CARON P, et al. Impaired 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in glucocorticoid-resistant patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2019,104(11):5205-5216.
- [24] HEIER C R, YU Q, FIORILLO A A, et al. Vamorolone targets dual nuclear receptors to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy[J]. *Life Sci Alliance*,2019,2(1):e201800186.
- [25] AXLEY P, RUSS K, SINGAL A K. Severe alcoholic hepatitis: atypical presentation with markedly elevated alkaline phosphatase[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2017,5(4):414-415.
- [26] MICHELENA J, ALTAMIRANO J, ABRALDES J G, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis[J]. *Hepatology*,2015,62(3):762-772.
- [27] VAN BOGAERT T, VANDEVYVER S, DEJAGER L, et al. Tumor necrosis factor inhibits glucocorticoid receptor function in mice: a strong signal toward lethal shock[J]. *J Biol Chem*,2011,286(30):26555-26567.
- [28] FONCEA C G, SPOREA I, LUPUŞORU 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.
- [29] GAO B, AHMAD M F, NAGY L E. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*,2019,70(2):249-259.
- [30] LOUVET A, WARTEL F, CASTEL H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor[J]. *Gastroenterology*,2009,137(2):541-548.
- [31] HMOUD B S, PATEL K, BATALLER R, et al. Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Liver Int*,2016,36(5):721-728.
- [32] PENNINTI P, ADEKUNLE AD, SINGAL A K. Alcoholic hepatitis: the rising epidemic[J]. *Med Clin North Am*,2023,107(3):533-554.

收稿日期: 2023-07-13

陈星均, 木尼热·阿地力江, 阿迪莱·麦提伊敏, 等. 糖皮质激素治疗酒精性肝炎的初步尝试[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023,15(4): 54-60.