

2010年美国肝病学会酒精性肝病指南解读

田丽艳, 陆伦根(上海交通大学医学院附属第一人民医院 消化科, 上海 200080)

2010年1月《Hepatology》发表了酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)诊疗指南^[1], 该指南由美国肝病学会和美国胃肠病学会制订, 对ALD的流行病学和自然史、危险因素、诊断和治疗等方面均进行了详细而客观的介绍, 并作出了一系列推荐, 提供了诊断、治疗和预防方面的首选方案。本文对上述内容进行简要介绍。

1 流行病学和自然史

酒精摄入是全世界肝脏疾病的一个主要病因。大部分饮酒者为少量或中等量饮酒, 但其中一部分人酗酒或酒精依赖。发达国家ALD的负担最重, 其造成的伤残调整生命年(DALS)占总DALS的9.2%。在发展中地区, 酒精也成为全球疾病负担的主要部分。

2 疾病谱

ALD常被划分为3个组织学阶段: 脂肪肝或单纯脂肪变性、酒精性肝炎(AH)、慢性肝炎合并肝纤维化或肝硬化。这些阶段可能共存于同一份活检标本中。

单纯性脂肪肝通常无症状且呈自限性, 停止饮酒4~6周后可能完全逆转。一部分ALD患者会发生AH, AH患者有发展为肝硬化的高度风险, 即使戒酒亦不能保证完全康复。ALD的进展以肝硬化为终点, 通常为小结节性。

3 危险因素

ALD的发生或进展受许多因素影响, 包括酒精摄入量、酒精种类、饮酒方式、性别、种族及民族遗传、营养因素、基因因素以及病毒性肝炎等。其中最重要的因素是酒精摄入量。

4 诊断

ALD的诊断是综合性的, 包括饮酒史、肝病的临床证据及实验室异常。但否认酗酒及少报酒精摄入量很常见, 因此, 临床医生必须把阈值降低以避免漏诊, 而且不得不依赖问卷等间接证据。

4.1 酒精滥用的筛选 在筛查酒精滥用方面, 目前主要采取问卷调查的方式, 包括CAGE、密歇根酒精中毒筛选试验(MAST)、酒精使用障碍鉴别试验(AUDIT)。

由于缺乏敏感性和特异性, 生化检测中没有任何单一指标可直接诊断ALD。较低的 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)水平(<100)或总胆红素/GGT比值 >1 被认为是酒精性肝硬化患者1年死亡率的预测因子。

4.2 ALD的诊断 ALD的诊断需要过量饮酒的证据和肝病证据。无单一的实验室指标能够确定酒精为肝病的病因。天门冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶(AST/ALT)比值超过3则高度提示ALD。

4.3 体格检查 ALD患者的体格检查包括从正常到提示晚期肝硬化的表现。无任何一个体格检查发现对于ALD是100%特异或敏感的。

对于临床医生来说, 诊治ALD患者时要认识到其他与酒精滥用有关的脏器失代偿可与ALD同时存在, 包括心肌病、骨骼肌萎缩、胰腺功能障碍以及酒精的神经毒性。在临床检查时必须寻找这些表现的证据, 以此提供合适的治疗。

4.4 肝脏影像 影像学检查[超声、计算机化断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)]对确定酒精为肝病的病因无作用, 但可提示脂肪变性、肝

硬化和肝细胞癌的诊断,并可排除肝功能异常的其他原因。

4.5 ALD中的肝活检 尽管对于ALD的治疗并非必需,但是肝活检对确定诊断,尤其是确定肝病的期别和严重性有作用。是否需要进行肝活检部分依赖于活检的可能风险以及特殊治疗相关的风险。

推荐意见:

①临床医师应该常规询问患者的饮酒史,当怀疑酒精滥用或过量饮酒时,应使用结构式问卷并进一步评估(I类,C级);②对于有酒精滥用或过量饮酒病史的肝病患者,应进一步通过实验室检查排除其他原因的肝病并明确ALD的诊断(I类,C级);③对于有ALD和提示症状的患者应根据情况,筛查其他终末器官损伤的证据(I类,C级);④对于临床诊断为重度AH考虑药物治疗的患者,或对于诊断并不确定的患者,应考虑肝脏活检。是否行肝活检取决于当地在有凝血功能障碍的患者中实施肝活检的经验及能力、患者的疾病严重程度以及所考虑的治疗类型(I类,C级)。

5 预后因素

酒精性肝病的预后:在AH中,马德里判别函数(MDF)、动态模型、多伦多大学指数,贝克莱尔模型、终末期肝病模型D(MELD)评分、格拉斯哥酒精性肝炎评分(GAHS)等均被用于评估患者的预后。其中应用最广泛的是MDF。评分 ≥ 32 时具有死亡的高风险。那些既有肝性脑病,MDF又升高的患者死亡风险最高。

推荐意见:

对于临床高度怀疑AH的患者,应使用MDF以及其他可用的临床资料对其不良预后风险进行分层。也可使用MELD评分动态观察患者的病情变化(I类,B级)。

6 治疗

ALD的治疗基于疾病阶段和具体治疗目标而定。肝硬化并发症的治疗与非ALD患者一样,需要特别注意的是酒精相关性其他器官功能障碍。

6.1 戒酒 戒酒是ALD最重要的治疗手段,能显

著改善ALD患者预后。

再饮酒是戒酒后所有患者均可能出现的问题。因而几种药物被尝试用于帮助维持戒酒。戒酒硫(双硫仑)由于效果及耐受性差,已基本被取代。短期纳曲酮治疗能降低再饮酒的风险,但能引起肝细胞损伤。阿坎酸可减少戒断症状,降低复发率,维持戒酒,并降低复发的严重性,但他对生存率的影响还不清楚。

推荐意见:

①对于有ALD证据的患者,推荐严格戒酒,因为持续饮酒与疾病进展有关(I类,B级);②对于已戒酒的酒精滥用/酒精依赖患者,可考虑使用纳曲酮或阿坎酸联合心理咨询治疗以降低再饮酒的可能(I类,A级)。

6.2 酒精性肝炎的治疗 AH的治疗基础是戒酒。推荐完全戒酒。对于疾病更加严重、预后差的患者,需要考虑医学治疗。

6.2.1 营养治疗 虽然营养治疗对AH预后影响的研究结果并不完全一致,但是至少在一些试验中,达到营养目标和正氮平衡患者的生存率较未达目标者改善。

6.2.2 类固醇 AH的药物治疗中使用最广泛的是类固醇。基于近40年的13项临床研究,类固醇治疗使患者短期存活率显著增加。

重度AH伴有胰腺炎、胃肠道出血、肾衰竭或活动性感染时,类固醇的疗效还不清楚,而且这些治疗对晚期肝病可能无效。

6.2.3 抗细胞因子治疗 对影响肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的几种药物的研究发现,己酮可可碱可降低AH患者的住院病死率(降低肝肾综合征的发生)。而英利昔单抗和依那西普可使预后恶化。基于上述结果,推荐胃肠道外TNF抑制剂的使用应限于临床试验。

6.2.4 联合治疗 目前为止,关于序贯治疗或联合治疗的研究资料很少。而且这些治疗的确切作用以及使用阈值仍不清楚。

6.2.5 其他治疗 在AH中,对许多其他治疗方法(包括抗氧化剂、抗纤维化药物、抗甲状腺药

物、大量的补充和替代药物、分子吸附再循环系统等)的研究未能显示出令人信服的益处。

推荐意见:

①应劝告所有的AH患者完全戒酒(I类, B级); ②应对所有AH或晚期ALD患者的营养缺乏(蛋白质热量营养不良)、维生素及微量元素的缺乏进行评估。情况严重的患者应给予积极的肠内营养治疗(I类, B级); ③轻-中度AH(定义为MDF评分 < 32 , 无肝性脑病以及住院第1周血清胆红素水平或MDF下降)的患者应密切监测, 但除了营养支持和戒酒, 可能并不需要药物治疗, 而且也不会从药物治疗中获益(III类, B级); ④重度AH(MDF评分 ≥ 32 , 伴或不伴肝性脑病)并且无类固醇治疗禁忌证的患者应考虑给予为期4周的泼尼松治疗(40 mg/d, 共28天, 随后停药或在2周内逐渐减量)(I类, A级); ⑤重度AH患者(如MDF评分 ≥ 32), 尤其是有类固醇治疗禁忌证时, 应考虑给予己酮可可碱治疗(400 mg, 口服, 每日3次, 共4周)(I类, B级)。

7 ALD的长期治疗

7.1 营养治疗 酒精性肝硬化患者长期积极地进行肠内或口服途径营养治疗, 能够改善患者营养状况, 并可能改善患者的肝功能和生存率。强调高于常规的饮食摄入(蛋白质1.2~1.5 g/kg, 热量35~40 kcal/kg)。

推荐意见:

酒精性肝硬化患者应该增加进餐次数, 强调夜宵及早餐, 以改善氮平衡(I类, A级)。

7.2 药物治疗 其他被用于治疗ALD的药物包括丙硫氧嘧啶(PTU)、S-腺苷-L-蛋氨酸、秋水仙碱等, 但对相关临床试验的分析显示这些药物对ALD患者的总体病死率、肝脏相关病死率、并发症等方面无任何显著的益处。对沙利度胺、米索前列醇、脂联素和益生菌的初步研究显示这些药

物有抗细胞因子作用, 但在进一步的有效性证据获取之前, 这些治疗不应被作为ALD和AH的标准治疗。

7.3 补充和替代医学治疗 对包括水飞蓟宾在内的药物研究认为其对ALD患者的病程无显著影响。

推荐意见:

①PTU和秋水仙碱不应用于ALD患者的治疗; S-腺苷-L-蛋氨酸仅限用于临床试验(III类, A级); ②使用补充和替代药物治疗急性或慢性ALD均无令人信服的益处, 不应用于临床试验之外(III类, A级)。

8 肝移植治疗ALD

由于ALD是自身诱导的观点、再饮酒或不依从的可能性以及器官的短缺, ALD患者常常不会被正式地评估为肝移植候选人。但肝移植的ALD患者仅有一小部分会回复至酗酒或酒精滥用、未随访和对治疗的依从性差。与非ALD患者相比, ALD患者的移植排异率和总体存活率相似。

戒酒6个月被推荐为肝移植的最低入选标准。

由于AH患者常被排除在肝移植候选者之外, 因此肝移植对AH的作用还不清楚。

推荐意见:

继发于酒精性肝硬化的终末期肝病患者, 若仔细的医疗和心理评估均合适, 就应和其他失代偿期肝病患者一样, 考虑进行肝移植。此外, 这一评估应包括对长期戒酒可能性的正式评估(I类, B级)。

参考文献

- [1] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic Liver Disease[J]. Hepatology, 2010, 51: 307-328.

收稿日期: 2011-01-04

(转自《中国医学前沿杂志(电子版)》2011年第3卷第1期)