

## 欧洲肝病研究学会临床实践指南：酒精性肝病的管控

欧洲肝病研究学会（EASL）

## 引言

在欧洲，酒精性肝病（ALD）是造成严重肝病的最常见因素。然而，尽管这种疾病对欧洲人的健康造成了严重的负担，关于此疾病的研究却很有限。人口死亡率与某种特定疾病试验数量之间的比例—ETO<sub>h</sub> 分数，可以反映这种差距。酒精性肝病的 ETO<sub>h</sub> 分数为 358、乙肝为 1.4、丙肝为 4.9、原发性胆汁性肝硬化为 15.2[1]。

然而，近年来人们对于促进酒精性肝病发展的机理和酒精性肝病的自然史提出了更加完善的定义，并且发现了新的靶点治疗方法[2]。此外，大量临床研究已经为酒精性肝病治疗方法的评估提出了清晰的框架，尤其是对于患有酒精性脂肪性肝炎（ASH）的患者。

酒精性肝病是一种复杂的疾病，管控此疾病的成功与否取决于公共卫生的监管能力、流行病学的发展、患者是否对酒精上瘾，以及饮酒是否导致器官损伤这些因素的共同作用。无论是减少酒精滥用的初级干预，还是预防酒精引发疾病和死亡的二级干预都需要多学科团队在地方、国家和国际水平的协同努力。

这些指导原则主要是基于欧洲肝病研究学会在 2010 年的雅典主题会议上提出的问题总结出来的。此指导原则有三个主要目的：（1）为医师提供临床建议；（2）强调酒精能导致很多严重的肝病（例如：脂肪变性、脂肪性肝炎和肝硬化）的事实，并且这些疾病可能会发生在同一个病人身上；（3）确定未来感兴趣的研究领域——包括临床试验。

指南引用的证据和建议均采用等级、判定、发展和评价标准系统进行分级[3]。此分级制度可以反映潜在证据的质量。分级制度的原则已被阐明。根据质量，此临床实践指南（CPGs）提出的证据可以分为三个等级：高级（A 级）、

中级（B 级）和低级（C 级）。此分级系统提供了两个等级的推荐：强级推荐（1 级推荐）或弱级推荐（2 级推荐）（表格 1）。据此临床实践指南可以判断其提出的证据的质量：证据的质量级别越高，推荐的级别越高；数值和优先值的变化就越明显，或不确定性越高，那么建议的级别就越低。

## 酒精性肝病造成的负担

## 酒精引发的疾病和伤害造成的负担

饮酒造成的死亡人数占全球死亡总人数的 3.8%，过早死亡造成的伤残调整寿命年损失占总体损失的 4.6% [4]。在欧洲，酒精造成的死亡人数占整体死亡人数的 6.5%，伤残调整寿命年损失占总体损失的 11.6%，欧洲是整个世界卫生组织区域中由于饮酒产生健康问题和早逝比例最高的地区[4, 5]。在欧洲，男女患病比例有很大的不同：男性酒精致死率为 11.0%，而女性酒精致死率为 1.8%。在所有酒精致死的人群中，年轻人的数量较多，女性和男性青年的酒精致死率分别为 10% 和 25% 以上[6]。

酒精性肝病对欧洲造成的负担对于一般人群和重度酗酒者而言，代偿性肝硬化这种疾病鲜有耳闻。非侵入性方法（例如：弹性成像法和血清标记）发现严重肝纤维化的发展有助于阐明这种疾病的机理。法国最近的一项研究表明三分之一的肝纤维化都是由酒精滥用引发的[7]。研究酒精性肝病疾病造成负担的最好方法就是采用比较法整体研究肝硬化的死亡率，尽管此研究方法有一定的局限性——正如稍后讨论的一样。欧洲国家之间的肝硬化死亡率差别非常大[8]，死亡率最高的国家是死亡率最低国家的 15 倍[9]。然而，根据肝病的患病率和死亡率来区分，欧洲基本可以分为两个部分——东欧国家和其他国家，东欧国家的患病率和死亡率比其他国家都高[8]。

关键词：酒精性肝病；欧洲肝病研究学会指导原则；病理；诊断；治疗。  
2012 年 4 月 4 日接收，2012 年 4 月 4 日接受。

通信地址：EASL Office, 7 rue des Batois, CH 1205 Geneva, Switzerland.

电话：+41 22 807 0360，传真：+41 22 328 0724。

电子邮箱：easloffice@easloffice.eu。

编著者：董事长：菲利普·马图林；安东尼·阿当格；雷蒙·巴塔列尔。

临床实践指南成员：乔凡尼·阿多洛托；帕特里齐亚·巴拉；

阿拉斯泰尔·伯特；胡安·卡波利尔；海伦娜·科尔特斯—平托；克里斯皮托；

伊万·福勒斯特；安东尼·瓜尔；大卫·莱恩；安娜·利尔高娜；彼得·杰普森；

塞巴斯蒂安·穆勒；乔治·菲利普·巴柔；塔尼亚·罗斯克姆；赫尔穆特·塞茨；

菲利克斯·斯蒂克尔。

欧洲肝病研究学会理事会代表：马克瑟斯兹。

审稿人：西尔维那·蒂姆·摩根；弗雷德里克·乃文。

## Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

表 1. 证据和推荐的分级（根据等级、判定、发展和评价标准系统进行分级制度改编）。

证据的分级	备注	符号
高级质量	进一步的研究也不可能改变我们对此评估效果的信心	A
中级质量	进一步的研究可能会严重影响我们对此评估效果的信心，并有可能改变评估效果	B
低级或极低级质量	进一步的研究非常可能会严重影响我们对此评估效果的信心，并有可能改变评估效果。估计效果是不确定的。	C
推荐的评级	备注	符号
强级推荐	影响推荐强度的因素包括证据的质量、对患者影响重大的假定结果和成本	1
弱级推荐	数值和优先值发生变化，或不确定性较高：弱级推荐的可能性比较高。确定性较低的建议；较高的成本和资源消耗	2

在过去的 30 年里，不同国家之间肝硬化的死亡率趋势大有不同。大约一半的欧洲国家——包括奥地利、法国、德国、意大利、葡萄牙和西班牙以及两个东欧国家（匈牙利和罗马尼亚）的肝硬化死亡率急剧下降[9]，而西方国家芬兰、爱尔兰和英国[10]，以及很多东欧国家——包括爱沙尼亚[11]、立陶宛、波兰、和俄罗斯的肝硬化死亡率却增加了。在酒精导致的住院方面，以英国为例，酒精性肝病造成的综合住院和重症监护住院与肝硬化的死亡率相平行[12]，在过去的几年里呈现上升状态[13]。

酒精性肝病负担评估的局限性 酒精性肝病在国际上的变异和发展趋势是很难确定的。从大多数国家都可以获得肝病死亡率的数据，人们通常选择肝硬化死亡率指标进行肝病的研究。然而，区分酒精性肝硬化死亡率和非酒精性肝硬化死亡率的数据却不是很可靠。在不确定酒精是否为关键致死因素的情况下，医生可能会选择不在死亡证明书上明确提及酒精[14]。这种偏见的程度尚不清楚，但这种偏见的程度可能会根据国家、患者性别和年龄以及时代的不同而不同。因此，人们把研究的重点放在了肝硬化死亡率的分析上，而不关注疾病是否为酒精性的[15]。这些因素总体说明目前国际上基于整体肝硬化死亡率的数据提出的用于评估酒精性肝病负担的最佳方法需要谨慎解释。因此，我们明确需要进行大规模的流行病学研究，以确定代偿性酒精性肝病在总人口的发病率，以及代偿性酒精性肝病疾病对肝硬化的影响。

酒精的类型以及消费形式 不同欧洲国家的人均饮酒量相差很大，他们主要饮用饮料，并经常单次大量饮酒（酗酒豪饮）[6]。为了提出

一个可以获得公众认可的定义，国家酒精滥用与酒精中毒研究所将酗酒行为定义为在 2 小时内饮用五杯或五杯以上的酒（男性），或在 2 小时内饮用四杯或四杯以上的酒（女性）[16]。饮酒行为和酒饮料类型在西方和东方国家存在差异[17]。虽然在所有的国家内，人均饮酒量与肝硬化死亡率有着密切的联系[18]，但是，对于风险人群的饮酒行为的其他方面是否影响肝硬化死亡率仍不确定[19, 20]。这个问题涉及好几个方面。首先，饮料的类型是否比饮酒量的影响更大[21]？

其次，饮酒中毒（有时称为酗酒）的患病风险是否会更高？第三，除了酒精还含肝毒性的物质对酒精性肝病的影响如何[20, 22, 23]？后者提到的饮料包括匈牙利人经常饮用的水果白兰地[24]以及俄罗斯[25]和前苏联其他地区的家庭[26]酿造的酒。

饮酒引发肝硬化的危险阈值 公共卫生机构一直试图设定饮酒量的安全阈值。阈值主要指的可以保护心血管的饮酒量[27, 28]。如果这是事实的话，那么酒精的积极影响可以抵消大量有关即使适量饮酒也会引发的健康问题的负面影响，例如：对于许多个人疾病——肝硬化的负面影响；然而，根本没有任何先验理由可以证明阈值效应的存在，随着饮酒量的增加，患病风险也会急剧增加。根据日常饮酒量与肝硬化的荟萃分析结果，与不饮酒的人群相比，每天摄入 25 克酒精的人群患肝硬化的风险更高[29]。最近的一项荟萃分析发现每天饮用 12-24 克酒精的男性和女性的肝硬化死亡率升高[30]。事实上，每天饮用 12 克酒精的女性患病率也急剧增高。以上提到的饮酒量（< 25 克/天）明显低于大多数公共卫生机构推荐提倡的安全饮酒

量阈值。因此，到目前为止的证据表明，即使存在饮酒量阈值，那么这个阈值也是非常低的，由于对每天饮用低于 10-12 克酒的测量具有很多的限制性而事实上很难检测。

应该注意的是荟萃分析也不能将日常饮酒量的影响与“酗酒”的影响区分开。对于“酗酒”的阈值我们所知甚少。因此我们需要进一步的临床和实验研究发现酗酒对于酒精性肝病的影响，以及其潜在的发病机制。最后，肝硬化的患病风险肯定还与个人经常酗酒的时间长短有关，而不仅仅与日常饮酒量有关。

相反，一些临床证据表明在疾病发展的任何时候停止饮酒可以降低肝硬化恶化的风险和并发症的产生。

公共卫生影响 尽管我们仍然不能明确的知道酒精性肝病对于欧洲的负担，以及这种疾病的发展趋势，但是毫无疑问的是在许多国家，患病人数众多或呈现上升趋势。但是，治疗方法的改善至关重要，制定基于人群的政策减少酒精对身体健康的伤害是目前的当务之急。更广泛地说，越来越多人们开始意识到饮酒对社会、健康和经济造成的巨大负担，因此，急需制定减少酒精伤害的政策[31]。几种荟萃分析评估了面向不同地区提出的靶向性政策的有效性和成本[32]。最具成本效益的政策包括减少酒精可得性——无论是通过定价策略还是限制销售时间和地点，以及通过法律限定最小购买年龄。

#### 声明

(1) 在全球范围内，酒精滥用是造成可预防性肝病的主要原因。

(2) 在全球范围内，人均饮酒量与肝硬化死亡率密切相关。欧洲应出台以各种证据为基础的政策，提出预防措施以减少所有人口的酒精消耗量。

(3) 酗酒现象变得越来越普遍，尤其是在年轻人中，但是他们对酗酒对肝病的影响却并不了解。

#### 建议

- 采用酒精定价策略解决过量饮酒的问题 (建议 A1)
- 限制酒精供应商的人数可以控制总人口的饮酒量 (建议 A1)
- 直接或间接禁止酒精广告 (建议 A1)
- 广泛建立酒精滥用初级保健设施 (建议 A1)

#### 未来研究的建议

(1) 应采用非侵入性的大型流行病学研究方法统计所有人口中酒精性肝病的发病率。

(2) 需要研究评估酗酒对酒精性肝病的短期和长期影响。

#### 酒精滥用和酒精依赖的管控

在欧洲，有大量的人饮酒。欧洲的人均饮酒量为全世界最高（15 岁以上人口的每年人均饮酒量为 11 升纯酒精）。百分之十五的欧洲人（5800 万人）每天都过量饮酒（男性每天超过 40g，女性每天超过 20 g），其中，男性和年轻人所占比例较高。根据《精神疾病诊断和统计手册第五版》的规定，酒精滥用和酒精依赖是不同形式的同一生理紊乱。根据《国际疾病分类第 10 版》的规定，酗酒不属于一种生理紊乱，世界卫生组织用“有害健康的酒精饮用”来代替“酗酒”的意思。“危险的饮酒者”一词通常用来指饮酒过度的人。经常习惯性饮酒的患者需要定期筛查肝病，并且用可靠的方式进行检查[16]。通用的衡量方法为计算每天或每周饮用酒精的克数。通常根据标准饮酒单位进行计算[33]。每个国家饮酒标准的内容可能会不相同，但欧洲的大部分国家都采用固定的饮酒标准——8 - 10 g 的酒精饮用量。尽管饮酒标准的测量可能会缺乏准确性，但是这些标准是相对可靠的、可以节省时间，并且在繁忙的临床诊断中非常有用。

#### 检测酒精滥用和酒精依赖的筛查工具

酒精饮用量-饮用频率问卷调查以及回顾性日记（倒叙的时间线）可以用来计算病人的饮酒习惯。通常人们首选前者，因为前者操作简单，但是前者需要标注工作日和周末的数据。使用筛查工具是另一种检查危险性酗酒和酒精依赖的方法。许多此类工具已经经过验证并且译成了多种语言，但是酒精使用生理紊乱测试（AUDIT）仍然是研究饮酒习惯的“黄金标准”。酒精使用生理紊乱测试是世界卫生组织在 1982 年提出的，很多国家的临床试验已经证明这种方法具有较高的敏感度和精确度[34]。酒精使用生理紊乱测试提出了 10 个关于饮酒量（1 - 3）、依赖（4 - 6）和与酒精使用相关的问题（7 - 10）（表格 2）。并提出了两个观点——酒精依赖和危险性饮酒。现在世界卫生组织又推出了篇幅较短的酒精使用生理紊乱测试版本。酒精使用生理紊乱测试—C 包括酒精使用生理紊乱测试的前三个问题，可以可靠的筛查危险性饮酒（35, 36）。国家酒精滥用与酒精中毒研究所（NIAAA）推荐人们使用酒精使用生理紊乱测试的第三个问题（您多久单次饮用六个或更多单位的酒精？）作为一个单独的筛查问题，但如果患者做出肯定的回答，



那么测试者需要回答酒精使用生理紊乱测试提出的所有问题[16]。

表 2. 酒精使用生理紊乱测试问卷调查[36]。酒精使用生理紊乱测试问卷调查评分，计算 10 个问题的总分数。如果 60 岁以下的男性满足 8 个问题，女性、青少年或者年龄超过 60 岁的男性满足 4 个问题，那么可认为他们有酒精不当使用的问题。

问题	0	1	2	3	4
1. 多久喝一杯含有酒精的饮料?	从不	一个月或以下	每个月2-4次	每周2-3次	每周四次或以上
2. 平时一次性饮用多少单位的酒精?	1 或 2	3 或 4	5 或 6	7 或 9	10 或以上
3. 多久在单次情况下饮用 5 个单位以上的酒精?	从不	一个月或以下	一个月	每周	每天或几乎每天
4. 在过去的一年里，一旦饮酒就无法停止的时间间隔是多少?	从不	一个月或以下	一个月	每周	每天或几乎每天
5. 在过去的一年里，您多久会由于饮酒导致无法完成预期的事情?	从不	一个月或以下	一个月	每周	每天或几乎每天
6. 在过去的一年里，多久您会在尽情豪饮的第二天早上醒来时继续喝一杯酒?	从不	一个月或以下	一个月	每周	每天或几乎每天
7. 在过去的一年里，您多久会在饮酒后感到愧疚和后悔?	从不	一个月或以下	一个月	每周	每天或几乎每天
8. 在过去的一年里，您多久会在饮酒后忘记夜晚发生什么事?	从不	一个月或以下	一个月	每周	每天或几乎每天
9. 您是否由于饮酒伤害过您本人或其他人?	无		是的，但不是去年		是的，是在去年
10. 是否有一个亲戚、朋友、医生或者其他医务工作者担忧您的饮酒问题，并建议您减少酒精的饮用?	无		是的，但不是去年		是的，是在去年

## 精神疾病患者的筛查

酗酒者伴有精神疾病的可能性较高。一般来说，调查显示很多酗酒者伴有焦虑症、情感紊乱和精神分裂症[37]。焦虑和情感紊乱可能会伴随也可能不会伴随酒精依赖。不伴随酒精

依赖的焦虑和情感紊乱需要特殊的治疗，然而对于伴随酒精依赖的焦虑和情感紊乱患者而言，一旦戒酒，焦虑和情感紊乱的症状可能会消失。

酗酒者在其他方面成瘾的风险较高，包括对尼古丁成瘾。酗酒者往往是严重的吸烟者，而对于尼古丁依赖患者的治疗，则需要更多的

支持[38]。服用多种药物的酗酒者很难控制，他们需要接受系统和专业的治疗。

数据表明，酒精依赖患者通常在出现症状的5年内寻求专家的治疗。肝脏病学家和成瘾治疗专家（精神病医生、心理学家及社会工作者）之间应做好协调，以缩短发现疾病症状和转诊之间的时间间隔。由于吸烟和酗酒可以共同导致心血管疾病和癌症——包括肝癌（HCC），肝脏病学家应鼓励和帮助酒精性肝病的患者戒烟[39]。

**酒精戒断综合征的管理** 酒精戒断综合征（AWS）是一种发生于酒精依赖症患者突然停止或减少酒精饮用量时的严重疾病。最后一次喝酒的6-24小时内可能会发生轻度或中度的酒精戒断综合征，其症状包括血压升高、脉搏加快、震颤、反射亢进、易怒、焦虑、头痛、恶心和呕吐——这些症状可能发展成更严重的酒精戒断综合症症状，例如：震颤性谵妄、癫痫、昏迷、心脏骤停，甚至死亡[40]。酒精戒断综合征程度分级可以有效地管理病人。然而，其有效性还未充分证明，尤其对于酒精性肝病的患者而言。苯二氮卓类被认为是治疗酒精戒断综合征的“黄金标准”。它既能减少酒精戒断的症状，还能减少癫痫和/或震颤性谵妄发作的风险[41, 42]。长效苯二氮卓类（例如：安定、利眠宁）可以更好地防止癫痫和精神错乱，但是，短期和中期效果的苯二氮卓类（例如：劳拉西泮、去甲羟安定）更适用于老年患者和肝脏功能障碍的患者使用相对较安全[43]。在欧洲，人们还使用氯美噻唑治疗酒精戒断综合征[44]。

考虑到苯二氮卓类药物对于严重肝病患者的副作用和患者滥用的高风险，通过初步研究，人们发现了治疗酒精戒断综合征的新药物——如：可乐定、阿替洛尔、卡马西平、丙戊酸、 $\gamma$ -羟基丁酸酯，托吡酯、巴氯芬、加巴喷丁和普瑞巴林[45]。然而，缺乏足够的证据证明这些药品的效果，托吡酯和巴氯芬可以治疗酒精戒断综合征[46, 47]，并防止酒精戒断综合征的反复。

**伴随酒精性肝病的酒精依赖患者的药物治疗法**

由于戒酒可以改善酒精性肝病患者在所有阶段的临床结果，对于酒精性肝病而言，戒酒是非常重要的因素。在过去，戒酒硫是唯一可以帮助患者戒酒的药物。戒酒硫是一种可以有效戒酒的药物[48]；然而，严重酒精性肝病的患者应该避免使用戒酒硫，因为戒酒硫可能会对肝脏产生较高的毒性[49]。最近，随着神经生物学的进步，越来越多的研究认为某些药

物可以对患者的神经生物系统产生作用，达到一种有效的药物疗效，补充精神治疗的效果，特别是环丙甲羟二羟吗啡酮[50]和阿坎酸[51]。环丙甲羟二羟吗啡酮和阿坎酸治疗都是被批准的用于治疗酗酒的药物。然而，这些药物还没有在肝硬化患者的身上进行过深入测试。人们已经对阿片拮抗物环丙甲羟二羟吗啡酮进行了深入的评估，尤其是口服阿片拮抗物环丙甲羟二羟吗啡酮[52]。有大型试验也显证明了纳曲酮肌内注射配方对酗酒患者的疗效[53]。鉴于潜在的肝毒性，环丙甲羟二羟吗啡酮并未在酒精性肝病患者的身上进行过测试，医生也不推荐此类人群使用此药物。阿坎酸是谷氨酸能受体的调节剂，有24个随机对照试验的荟萃分析证实了其治疗酗酒的功效[54]。根据临床试验，一些欧洲国家（意大利和奥地利）批准使用 $\gamma$ -羟基丁酸治疗酗酒，但是考虑到 $\gamma$ -羟基丁酸滥用的高风险，我们还需要更多的研究[55]。

在其他药物中，托吡酯、昂丹司琼和巴氯芬似乎是最有可能成为治疗酗酒的药物[56]。托吡酯是一种抗癫痫药物，已证明托吡酯可以安全和有效性减轻酗酒[57]。托吡酯也可以降低患者的肝酶水平[58]；然而，托吡酯并未在酒精性肝病患者的身上进行过测试。5-HT<sub>3</sub> 昂丹司琼拮抗剂可以减少患者的饮酒量，但对于‘首次发现’酗酒的患者而言，这种影响是很有限的[59]。一些研究表明巴氯芬——一种氨基丁酸B型受体激动剂可以提高戒酒率，并防止酒精依赖的复发[60]。此外，到目前为止，巴氯芬是唯一一种在伴随严重肝病酗酒患者身上做过检测的药物。巴氯芬有望成为治疗伴随酒精性肝病的酒精依赖患者的药物。有临床试验证明巴氯芬可以有效和安全地促进伴随酒精性肝病的酗酒患者戒酒[61]，但我们还需要对肝硬化患者进行验证性研究。

**短期干预的效果** 短期干预往往是通过动机性访谈而实现的[62]。动机性访谈是一非判断性和非对抗性的治疗手段。访谈的成功与否很大程度上取决于根据医生提供的信息而得到的主观反馈结果。动机性访谈涉及心理咨询的专业知识，并需要在酗酒患者准备戒酒的不同心理变化阶段对患者进行评估或采取预防措施。动机性访谈可以让患者更好的意识到酗酒引发的潜在问题、后果和风险。有荟萃分析发现短期干预可以改善酗酒问题，降低由于酗酒导致的发病率和死亡率[62]。一项最近的Cochrane综述表明，对于男性而言，短期干预可以每周平均减少57g的饮酒量[63]。然而，动机性访谈对妇女和16岁以下青少年的效果则没有这么明显。短期干预至少应包括5个主要部分：询问酒精

饮用量、建议戒酒或减少饮用量、评估的意愿、协助戒酒或减少饮用量以及安排随诊。

动机性访谈可提高干预的治疗效果[64]。动机性访谈可以通过移情和协作方法尊重病人的自主权，以实现治疗的目的。

建议:

- 有饮酒习惯的患者应定期进行疾病筛查，医师应选择可靠的筛查方式。（**建议 A1**）酒精使用生理紊乱测试是用于筛查酒精滥用和依赖的“黄金标准”。
- 苯二氮可用于治疗急性戒断综合症和酒精性肝病。（**建议 A1**）
- 对于患有酒精性肝病的患者而言，长期饮酒与疾病发展有关，因此，最有效的治疗方法是完全戒酒。（**建议 A1**）
- 定期进行短期干预可以控制酒精使用生理紊乱。（**建议 A1**）
- 对于未伴随严重酒精性肝病的酒精依赖患者而言，戒酒硫、环丙甲羟二羟吗啡酮、阿坎酸结合心理咨询可以减少酒精饮用量，防止酒精依赖的复发。（**建议 A1**）
- 由于此类药物的副作用，伴随严重酒精性肝病的酒精依赖患者不能使用此类药物。（**建议 B1**）
- 最近的研究表明巴氯芬可以安全有效的防止严重酒精性肝病的患者酒精依赖的复发。（**建议 B2**）

未来研究的建议

(1)强烈建议流行病学家、戒瘾专家和肝病学家组成多学科团队共同展开研究。

(2)评估短期干预对严重酒精性肝病预后的影响。

(3)需要展开更多戒瘾药物对严重酒精性肝病影响的研究。

酒精性肝病的病理

酒精性肝病包括单纯性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎（ASH）、进行性纤维化、肝硬化和肝癌（HCC）。尽管很多每天饮用60克以上酒精的人群（例如：半瓶白酒或者1升以上的啤酒）容易患脂肪肝，但是只有少部分人会发展成酒精性脂肪性肝炎，并且只有10-20%最终会发展为肝硬化[65]。遗传和非遗传因素都可以改变个体的易感性，以及酒精性肝病的临床发展[2]。酒精性肝病的机制尚不知晓。人们已经在慢性饮酒的啮齿动物（例如：豕-法国模型小鼠实验或酒精液体饲养小鼠实验）身上进行了大量研究。然而，这些模型基本上只能引发中度肝病、不严重的肝部纤维化或肝损伤。到目前为止，对于酒精性肝病患者的研究还比较

少。人们需要开展过渡性的研究找到治疗这些疾病的新型靶向疗法[2]。根据疾病发展的不同阶段，疾病的发病机理也不同。

酒精性脂肪肝

致病因素主要分为四种：（1）由于酒精的氧化，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的生成增加，促进脂肪酸和三酸甘油酯合成，抑脂肪酸制线粒体的B型氧化[66]。（2）肝脏对脂肪组织中的游离脂肪酸，以及肠道粘膜的乳糜微粒的吸收增加[66]。（3）乙醇介导抑制腺苷酸激酶（AMPK）的激活[67]，抑制过氧化物酶体增殖物激活受体A的活性（PPARα）[68]，以及刺激固醇调控因子与蛋白1c（SREBP1c）相结合[69]，从而导致脂肪的生成量增加，脂类分解减少。（4）线粒体和微管受到乙醛的伤害，导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化减少，超密度蛋白的堆积[66]。

酒精性脂肪性肝病 酒精性脂肪肝肝脏（通过对中性粒细胞细胞的影响）可发展成实质性炎症和肝细胞损伤——这是肝纤维化和肝硬化的先决条件。

伴随其他严重疾病的酒精性脂肪性肝病患者可能会出现较早的肝损伤、血液流动阻力增加，造成不良预后[70]。引发酒精性脂肪性肝病的因素有很多。（1）乙醛的毒性作用。乙醛可以结合蛋白[71]和DNA[72]，改变肝细胞和蛋白加合物的功能，激活免疫系统形成自身抗原。乙醛还能造成线粒体的损伤，破坏谷胱甘肽的功能，促进氧化应激和细胞凋亡[73]。（2）促进活性氧（ROS）的生成，以及促进脂质过氧化作用与DNA加合物的形成[74]。活性氧的来源主要包括呼吸链的CYP2E1-依赖微粒体乙醇氧化系统和线粒体电子传递系统，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的细胞色素还原酶、黄嘌呤氧化酶[75, 76]。此外，慢性酒精摄入量也可以明显升高CYP2E1的水平，CYP2E1可将乙醇转化成乙醛，促进活性氧和羟乙基过氧自由基的生成[77]。（3）促炎细胞因子。酒精代谢物和活性氧可以刺激肝细胞内的信号通路——例如：NF-κB信号通路、STAT-JAK信号通路和JNK信号通路，促进炎症介导物质——例如：TNF-α基因和CXC趋化因子（白细胞介素-8）和骨桥蛋白[78]——的局部合成。酒精滥用也会导致结肠微生物群的变化，提高肠道的通透性，导致脂多糖的血清水平升高[79]，通过影响白细胞分化抗原CD14/TLR4诱发枯氏细胞炎症[80]。炎症可以导致中性粒细胞浸润，活性氧的形成，造成肝细胞损伤。（4）受损的泛素-蛋白酶体可损伤肝细胞，促进肝细胞



对聚合细胞角蛋白（在马洛里登克体小鼠模型中发现）的吸收[81]。

### 肝脏纤维化进展

酒精性脂肪性肝病可能会发展成肝部纤维化[82]。在酒精性肝脏疾病患者中，纤维化组织通常位于肝部的中心和窦周部位。对于晚期的酒精性肝病，可以明显看到胶原蛋白带，纤维化程度也较高。这种情况通常发生于肝内结节再生和肝硬化之前。酒精性肝病导致肝部纤维化的细胞和分子机制尚未知晓[83]。酒精的代谢产物——乙醛等可以直接激活肝星状细胞（HSC），肝星状细胞是受损的肝脏细胞内产生胶原蛋白的主要细胞。受损的肝细胞、被激活的枯氏细胞和细胞浸润的中性粒细胞也可以协同激活肝星状细胞。这些细胞可以释放出纤维介质，例如：生长因子（TGF $\beta$ 1, PDGF）、细胞因子（瘦素、血管紧张素 II、白介素-8 和 TNF $\alpha$  因子）、可溶性介质（一氧化氮）和活性氧。重要的是，活性氧可以刺激促细胞纤维化的细胞内部信号通路——包括 ERK, PI3K / AKT 信号通路和 JNK 信号通路[84]。提高 TIMP-1 的水平，降低金属蛋白酶的作用，从而促进胶原蛋白的积累。除肝星状细胞以外，其他细胞也可以促进酒精性肝病患者胶原蛋白的合成。这些细胞包括门户成纤维细胞和骨髓衍生细胞。其他新型观点提出肝细胞的肌成纤维细胞转分化也可以促进肝脏的纤维化，但此类观点的真实性正处于研究中[85]。

### 未来研究的建议

(1)建立肝细胞损伤和肝纤维化的严重酒精性肝病的模型。

(2)对患有不同阶段的酒精性肝病的人类样本进行研究，以确定治疗目标。

(3)评估严重酒精性肝病患者肝部再生情况。

### 酒精性肝病发展成肝部纤维化的危险因素

评估促使酒精性肝病发展成肝部纤维化的方法分为两种：

(1)对比患有酒精性肝病的人群和未患有酒精性肝病人群之间的肝部纤维化发病率；

(2)采用序列组织学进行纵向评估。促进纤维化进展的风险因素可分为宿主个体因素、环境因素、遗传因素和非遗传因素。非遗传因素或环境因素可以影响酒精性肝病的疾病发展，非遗传因素或环境因素包括饮酒量和酒精饮料的类型、酒精滥用时间和饮酒方式。性别、种族、共存条件如代谢综合征、铁超载疾病和慢性肝炎病毒感染等并发症是重要的遗传或宿主因素（图 1）。现在，越来越多的研究发现了宿主遗传因素在酒精性肝病的疾病发展中发挥的作用。

酒精饮用量和酒精性肝病之间的联系非常密切。在每天饮用 60 克酒精以上的人群中，其中 60% 的人群患有酒精性脂肪变性，每天饮用 120 克酒精以上的人群患肝硬化的风险也是最高的[86, 87]。然而，即使是少量酒精也可以造成严重的肝损伤。每天饮用 40g 以上酒精的单纯性酒精性脂肪肝患者发展为肝硬化的概率为 30%，而每天饮用 40g 以上肝纤维化患者发展为肝硬化的概率为 37%[65]。对于不同的饮酒类型，例如：葡萄酒、啤酒或烈酒对疾病的影响是否存在不同，目前仍存在争议[88, 89]。不同饮料会对疾病产生直接影响，还是会结合其他因素——如饮酒习惯对疾病产生间接影响，目前尚不清楚。不同酒精性肝病患者的饮酒习惯可能会有很大的不同，并且可以影响患者的病情发展。虽然先前的研究表明酗酒会恶化酒精性肝病[90, 91]，然而最近一项的前瞻性研究表明，英国人口肝部疾病死亡率的增加是由于每日饮酒或定期大量饮酒造成，而不是由偶尔的酗酒造成[92]。比起吃饭时饮酒，空腹饮酒的患病风险更高[87, 93]。然而，关于饮酒方式与酒精性肝病发展关系的研究比较少，并且这些研究基本上都集中于病情发展与总体饮酒量之间的关系[16]。大量的研究也表明，咖啡因可以通过反向剂量效应，防止严重酗酒者患有肝硬化[94 - 96]。然而，这种联系的潜在机制是未知的。

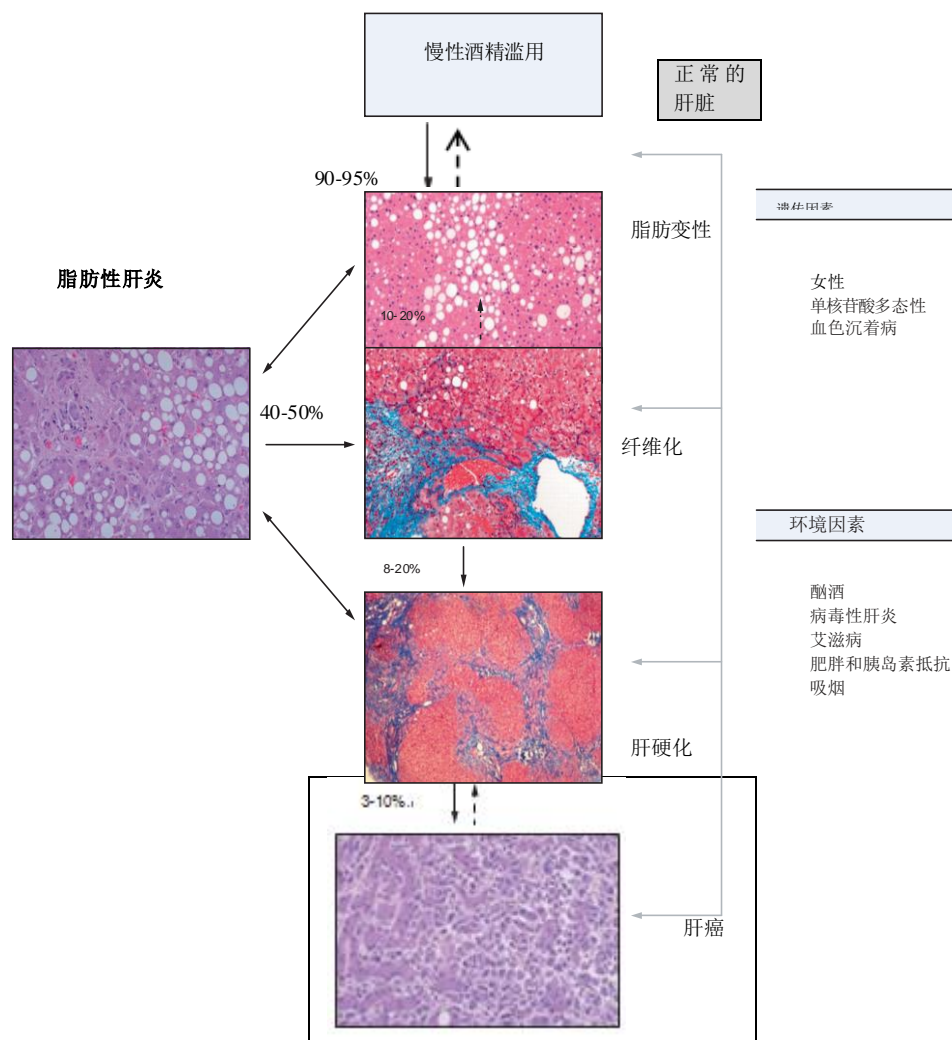


图 1. 酒精性肝病的自然发展进程.酒精性肝病（ALD）包括脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎、纤维化、肝硬化和肝细胞癌。环境和遗传因素都可以影响酒精性肝脏 疾病的发展。（获得美国胃肠病协会许可的改编[2]）。

在人类身上的研究表明，如果饮用相同量的酒精，女性更容易受到酒精的影响，患有肝部疾病，并且肝部疾病的发展速度也比男性快[86, 97–100]。女性对于酒精敏感性较高的病理学原因至今尚不明确，但是这种较高的酒精敏感性可能与雌激素，以及氧化应激和炎症的协同影响有关[101]。此外，在饮用相同量酒精的情况下，女性血液中乙醇含量相对较高。这种差异可能是由于男性体内的酒精脱氢酶水平较高，因此，酒精的代谢速度较快[102]，或与男性相比，酒精在女性体内的分布范围较小。

不同民族之间酒精性肝病的患病率以及由此造成的死亡率有显著的差异[103–105]。在男性中，酒精性肝硬化死亡率最高的人群为西班牙裔白人，其次为是非西班牙裔黑人，非西班牙裔白人和西班牙裔黑人。在女性中，酒精性肝

硬化死亡率最高的人群为非西班牙裔黑人，其次为西班牙裔白人、非西班牙裔白人和西班牙裔黑人[106]。然而，不同民族之间酒精性肝病患病率的不同是由于遗传差异、饮用酒精的类型和数量的不同所导致，还是由社会经济地位以及医疗护理的差异所导致，目前尚不清楚。

最重要的是，肥胖似乎是与饮食相关的导致肝部纤维化的危险因素，几项研究表明，肥胖是唯一决定严重酗酒者是否发展为肝硬化的最重要的风险因素[107, 108]。肥胖与大量饮酒的协调作用可能对酒精性肝病和非酒精性脂肪肝有相同的作用机制，大量的脂肪组织（可以通过高水平的去肾上腺素、血管紧张素 II 和瘦素以及低水平的脂联素）发挥其促纤维化作用。

许多病例对照研究、横断面研究和队列研究明确表明酒精滥用伴随慢性丙型肝炎病毒感染



染会加速肝损伤[109–113]。根据这些数据 可以得出每天饮用 30 - 50 克以上酒精的慢性丙型肝炎患者患纤维化的风险可以增加 4 倍。然而，一项研究通过量化方法得出结论：丙型肝炎患者患有肝硬化的机率可增加 30 倍[114]。肝细胞中的铁含量与酒精性肝病发展为肝脏纤维化的机率[108]，以及酒精性肝硬化死亡率的升高有关联[115]。血清铁含量的增高在酒精性肝病患者中并不少见，这种现象发生在酒精性肝病患者的机率比未患肝病的饮酒者的机率高[115]。然而，C282Y HFE 基因突变则与酒精性肝病发展为肝脏纤维化的机率没有关联。一些研究发现 H63D 变异与酒精性肝病发展为肝脏纤维化的机率有一定的关联[116, 117]。当然，酒精和铁含量可以协同作用造成氧化应激，从而加剧肝损伤。

通过对双胞胎的研究可以发现酒精性肝病基因易感性的重要性，研究证明同卵双胞胎患酒精性肝硬化的机率比异卵双胞胎 [118, 119] 的机率高。此类研究表明，遗传因素占酒精性肝病易感性的 50%。为了识别可能会导致酒精性肝病的遗传修饰因子，人们进行了大量的假说驱动研究和候选基因病例对照研究。这些研究比较了酒精性肝硬化患者和未患肝病的酗酒者，或健康对照组之间的等位基因频率和/或基因型频率（单核苷酸多态性；SNP）。大多数研究中所选择的候选基因都与酒精代谢有关、或与酒精性脂肪性肝病是由脂肪变性、肝脏细胞膨胀与变形核中性粒细胞浸润炎症的共存定义的。Mallory–Denk 体和巨型线粒体虽然不只在酒精性脂肪性肝病中出现，但是往往与上文所述的基本病变有关。然而，这些酒精肝病患者出现这些病变往往表明其过量饮酒。

酒精性肝病的一个关键事件为纤维化的发展，因为这是发展为肝硬化的先决条件。肝脏纤维化的等级根据酒精肝脏组织病变的情况确定[128–131, 99, 132]。酒精性肝病、脂肪变性和纤维化等级都可以单独作为纤维化进展的预测手段。在这些病变中，患有酒精性脂肪性肝病的患者表现出纤维化进展的风险最高，导致至少 40% 的病例患有肝硬化[129, 130, 99, 133–135]。长期持续的酒精性脂肪性肝病可能加速纤维化的进展[135]。纤维化的最终阶段是微结节型肝硬化，偶尔也可以微结节和巨结节的混合[126]。纤维化等级的评估应使用特定的技术，如三原色或 Sirius 红染色。网状纤维染色是评估纤维化程度和小叶结构可取的两个方式。虽然有半定量的方法，如 Metavir 等级，但其并不会适用于酒精性肝病的情况。酒精性肝病的组织学诊断需要肝脏活检。其可以对大

多数患者通过经皮穿刺完成，对于血小板计数低和/或延长凝血酶原时间的患者则需要经颈静脉完成。然而，肝脏活检是一种侵入性手术，并且具有较高的发病率。因此，不建议所有疑似酒精性肝病的患者采用。肝脏活检这种精确检测在常规检查中还未普遍的应用。然而，对于症状明显的酒精性肝病患者可以使用常规手段，如：要求具体疗法的严重脂肪性肝病患者（如：糖皮质激素和/或己酮可可碱）和疑似其他辅助因素导致的肝病患者。在临床试验中，建议通过进行肝脏活检进行肝脏组织学评估。重要的是，肝脏组织学评估可以更好的预测病人的结果。因此，它允许对酒精性肝病患者根据组织学病变的严重性进行对其长期死亡率预后的风险归类[136]。与只有酒精性脂肪变性的患者相比，组织学诊断的酒精性脂肪性肝病的患者或肝硬化患者，其观察到的死亡率至少增加 50% [137]。

酒精性肝病的临床诊断 大多数中度酒精性肝病患者是无症状的，只可以通过合适的筛选方法来进行检测。一些病人会显示酗酒的迹象，如：双侧腮腺腺肥大、肌肉消瘦、营养不良、掌腱膜萎缩和对称性周围神经病变。对于肝硬化的病人，大多数物理症状并不能表明病因。然而，一些症状在酒精引起的肝病中比较常见，如：男性乳房增大症和大量的蜘蛛痣。

酒精性肝病的诊断经常需要检查是否有过量的酒精摄入每天大于 30g 的记录，是否存在肝脏损伤的临床症状和/或异常生理特征。然而，酒精性肝病筛查仍然十分困难，因为大部分具有组织学特征的酒精性肝病患者并不显示出任何临床症状。血常规测试，如：红细胞平均体积（MCV）、 $\gamma$  谷氨酰基转氨酶（GGT）、谷草转氨酶（GOT）和谷丙转氨酶（GPT），可以表明患有早期酒精性肝病，而如果出现白蛋白降低、凝血时间延长、胆红素水平增加或血小板减少症，则应该怀疑晚期酒精性肝病。

虽然不存在单一实验室指标以表明长期的酒精摄入，但是糖缺乏转铁蛋白（CDT）和  $\gamma$  谷氨酰基转氨酶是最常用的两个表明曾经有酒精摄入的检测指标[138]。事实上，糖缺乏转铁蛋白的（每日乙醇摄入大于 50 克）检测灵敏度（69%）和  $\gamma$  谷氨酰基转氨酶（73%），均高于天冬氨酸氨基转移酶（50%）、丙氨酸转氨酶（35%）和红细胞平均体积（52%）[139]。糖缺乏转铁蛋白的特异性为 92%，对应的  $\gamma$  谷氨酰基转氨酶、天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸转氨酶，红细胞平均体积分别为 75%、82%、86% 和 85% [139]。因  $\gamma$  谷氨酰基转氨酶测定是容易且更便宜，它仍是慢性酒精滥用早期检测

中最常用的标记[140]。相比有其他肝病患者，酒精性肝病患者的 $\gamma$ 谷氨酰基转肽酶通常较高。然而，在更晚期肝病中，血清谷氨酰基转肽酶活性会因酒精的影响失去其特异性，因为任何原因引起的广泛纤维化的患者体内，其活性都会升高[141, 142]。最近，研究显示血清谷氨酰基转肽酶活性不仅受酒精摄入量的影响，还受体重指数（BMI）和性别的影响[143]。在所有形式的酒精性肝病中都可以观察到天冬氨酸氨基转移酶（AST）的升高，其灵敏度为50%和特异性约为80%。天冬氨酸氨基转移酶水平很少高于300IU/ml，血清丙氨酸转氨酶水平普遍更低。天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸转氨酶比值通常大于1[144, 145]，虽然这项发现是既不具体也不敏感，它同样也可以作为晚期肝脏纤维化的一种间接标志[146]。

评估肝脏纤维化的非侵入性测试 血清标志物

当前可以使用检测纤维化的几个不同生物标记物的新型血液测

试方法。虽然这些测试最初是为丙型肝炎患者设计的，但是其中几个似乎同样适用于酒精性肝病患者。然而，应该意识到用于酒精性肝病患者的生物标志物的数值范围应该不同于丙型肝炎疾病。

天冬氨酸转氨酶（AST）对血小板比例指标（APRI）已被用于评价严重酗酒者。两项对酒精性肝病的研究中共对1308个病例进行评价，进行肝脏活检的非肝硬化病例781例和具有失代偿的病例527例[147]。其中，活检确定纤维化的507个病例中，严重纤维化的APRI敏感度为13.2%，特异性为77.6%。20%的病例是无法分类的。因此，APRI在许多病人的肝脏纤维化诊断中的作用有限。Fibro Test®是一种结合 $\alpha$ -2-巨球蛋白、结合珠蛋白、 $\gamma$ 谷氨酰基转肽酶、ApoA1和胆红素，并且修正年龄和性别的血清学标志[141]。对于酒精性肝病患者，它似乎对明显纤维化的检测具有较高诊断潜力。在一项对221例活检证明的酒精性肝病患者的研究中，Fibro Test®平均值从无纤维化的患者的0.29变到肝硬化患者的0.88，肝硬化诊断的AUROC为0.95[148]。FibrometerA®，结合PT、 $\alpha$ -2-巨球蛋白、透明质酸和年龄，对酒精性肝病具有类似的诊断准确性[149]。

纤维发生/纤维分解、炎症反应有关。一项荟萃分析研究了单核苷酸多态性对于酒精和乙醛脱氢酶、细胞色素P450 2E1基因编码之间联系，并以1990年至2004年的50例病例作为对照进行研究[120]。虽然某些基因变异和酗酒之间有着密切的关联，但是，单核苷酸多态性和

酒精性肝硬化在整体上却没有什么关联。在酒精性肝病和抗氧化反应、细胞因子和其他因素导致的基因变异的研究中，也未发现任何证据说明基因变异可以引发酒精性肝病[121]。然而，最近的两个酗酒者候选基因对照研究发现，酒精性肝硬化与基因型PNPLA3 rs738409（GG）有关，拉丁民族与印第安族的混血儿[122]和白种人都携带此基因[123]。

未来研究的建议

(1) 通过大型全组基因的关联性研究确定遗传因素与个人对酒精性肝病易感性的关联。

(2) 研究环境和遗传因素之间的关联。

(3) 开展更多的研究确定戒酒以及长期戒酒后疾病逆转的影响因素。

酒精性肝病的诊断

酒精性肝病的病理学特征 酒精性肝病可造成四种主要的病变：（a）脂肪变性，未来主要发展为巨型囊泡，可能出现也可能不会出现巨型囊泡和微型囊泡混合的情况。（b）肝细胞损伤，通常被称为气球样变性。（c）主要发生在小叶上的炎症浸润。（d）不同程度的纤维化和小叶畸变，可能会发展为肝硬化。[124]。同一个体中，可能会出现单一病变，也有可能出现多个病变的混合[125, 126]。

严重酗酒者组织学病变的患病率和病变部位分布并不是完全清楚。在对1407例由于酒精性肝病或酗酒住院的患者进行的肝脏活检中发现，14%的患者拥有健康的肝脏，28%患有单纯性脂肪变性、20%患有纤维化（包括伴随和未伴随脂肪变性）、8.5%患有酒精性肝炎、29%患有肝硬化[107]。应对无症状的酗酒者进行进一步的研究。

在所有酒精性肝病的组织学病变中，大泡型脂肪变性是最早出现，也是最常见的酒精诱导肝损伤的症状[127]。单纯性脂肪变性是一种良性疾病，还是能够引发更加严重的酒精性肝病，是一个有争议的话题。一些研究表明脂肪变性不应被看做良性疾病，因为10%的没有出现纤维化和酒精性脂肪性肝炎症状的单纯性脂肪变性患者将会在随后的10.5年内发展为肝硬化[128]。其他的研究也表明，在长期饮酒者的体内都可以发现脂肪变性，脂肪变性与纤维化的迅速恶化有关联。

酒精性脂肪性肝病是由脂肪变性、肝脏细胞膨胀与变形核中性粒细胞浸润炎症的共存定义的。Mallory-Denk体和巨型线粒体虽然不只在酒精性脂肪性肝病中出现，但是往往与上文所述的基本病变有关。然而，这些酒精肝病患者出现这些病变往往表明其过量饮酒。



酒精性肝病的一个关键事件为纤维化的发展,因为这是发展为肝脏硬化的先决条件。肝脏纤维化的等级根据酒精肝脏组织病变的情况确定[128-131, 99, 132]。酒精性肝病、脂肪变性和纤维化等级都可以单独作为纤维化进展的预测手段。在这些病变中,患有酒精性脂肪性肝病的患者表现出纤维化进展的风险最高,导致至少40%的病例患有肝脏硬化[129, 130, 99, 133-135]。长期持续的酒精性脂肪性肝病可能加速纤维化的进展[135]。纤维化的最终阶段是微结节型肝脏硬化,偶尔也可以微结节和巨结节的混合[126]。纤维化等级的评估应使用特定的技术,如三原色或 Sirius 红染色。网状纤维染色是评估纤维化程度和小叶结构可取的两个方式。虽然有半定量的方法,如 Metavir 等级,但其并不会适用于酒精性肝病的情况。酒精性肝病的组织学诊断需要肝脏活检。其可以对大多数患者通过经皮穿刺完成,对于血小板计数低和/或延长凝血酶原时间的患者则需要经颈静脉完成。然而,肝脏活检是一种侵入性手术,并且具有较高的发病率。因此,不建议所有疑似酒精性肝病的患者采用。肝脏活检这种精确检测在常规检查中还未普遍的应用。然而,对于症状明显的酒精性肝病患者可以使用常规手段,如:要求具体疗法的严重脂肪性肝病患者(如:糖皮质激素和/或己酮可可碱)和疑似其他辅助因素导致的肝病患者。在临床试验中,建议通过进行肝脏活检进行肝脏组织学评估。重要的是,肝脏组织学评估可以更好的预测病人的结果。因此,它允许对酒精性肝病患者根据组织学病变的严重性进行对其长期死亡率预后的风险归类[136]。与只有酒精性脂肪变性的患者相比,组织学诊断的酒精性脂肪性肝病的患者或肝脏硬化患者,其观察到的死亡率至少增加50%[137]。

酒精性肝病的临床诊断大多数中度酒精性肝病患者是无症状的,只可以通过合适的筛选方法来进行检测。一些病人会显示酗酒迹象,如:双侧腮腺腺肥大、肌肉消瘦、营养不良、掌腱膜萎缩和对称性周围神经病变。对于肝脏硬化的病人,大多数物理症状并不能表明病因。然而,一些症状在酒精引起的肝病中比较常见,如:男性乳房增大症和大量的蜘蛛痣。

酒精性肝病的诊断经常需要检查是否有过量的酒精摄入每天大于30g的记录,是否存在肝脏损伤的临床症状和/或异常生理特征。然而,酒精性肝病筛查仍然十分困难,因为大部分具有组织学特征的酒精性肝病患者并不显示出任何临床症状。血常规测试,如:红细胞平均体积(MCV)、 $\gamma$ 谷氨酰转氨酶(GGT)、谷

草转氨酶(GOT)和谷丙转氨酶(GPT),可以表明患有早期酒精性肝病,而如果出现白蛋白降低、凝血时间延长、胆红素水平增加或血小板减少症,则应该怀疑晚期酒精性肝病。

虽然不存在单一实验室指标以表明长期的酒精摄入,但是糖缺乏转铁蛋白(CDT)和 $\gamma$ 谷氨酰转氨酶是最常用的两个表明曾经有酒精摄入的检测指标[138]。事实上,糖缺乏转铁蛋白的(每日乙醇摄入大于50克)检测灵敏度(69%)和 $\gamma$ 谷氨酰转氨酶(73%),均高于天冬氨酸氨基转移酶(50%)、丙氨酸转氨酶(35%)和红细胞平均体积(52%)[139]。糖缺乏转铁蛋白的特异性为92%,对应的 $\gamma$ 谷氨酰转氨酶、天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸转氨酶,红细胞平均体积分别为75%、82%、86%和85%[139]。因 $\gamma$ 谷氨酰转氨酶测定是容易且更便宜,它仍是慢性酒精滥用早期检测中最常用的标记[140]。相比有其他肝病患者,酒精性肝病患者的 $\gamma$ 谷氨酰转氨酶通常较高。然而,在更晚期肝病中,血清谷氨酰转氨酶活性会因酒精的影响失去其特异性,因为任何原因引起的广泛纤维化的患者体内,其活性都会升高[141, 142]。最近,研究显示血清谷氨酰转氨酶活性不仅受酒精摄入量的影响,还受体重指数(BMI)和性别的影响[143]。在所有形式的酒精性肝病中都可以观察到天冬氨酸氨基转移酶(AST)的升高,其灵敏度为50%和特异性约为80%。天冬氨酸氨基转移酶水平很少高于300IU/ml,血清丙氨酸转氨酶水平普遍更低。天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸转氨酶比值通常大于1[144, 145],虽然这项发现是既不具体也不敏感,它同样也可以作为晚期肝脏纤维化的一种间接标志[146]。

评估肝脏纤维化的非侵入性测试 血清标志物

当前可以使用检测纤维化的几个不同生物标记物的新型血液测试方法。虽然这些测试最初是为丙型肝炎患者设计的,但是其中几个似乎同样适用于酒精性肝病患者。然而,应该意识到用于酒精性肝病患者的生物标志物的数值范围应该不同于丙型肝炎。

天冬氨酸转氨酶(AST)对血小板比例指标(APRI)已被用于评价严重酗酒者。两项对酒精性肝病的研究中共对1308个病例进行评价,进行肝脏活检的非肝脏硬化病例781例和具有失代偿的病例527例[147]。其中,活检确定纤维化的507个病例中,严重纤维化的APRI敏感度为13.2%,特异性为77.6%。20%的病例是无法分类的。因此,APRI在许多病人的肝脏纤维化诊断中的作用有限。Fibro Test®是一种



结合  $\alpha$ -2-巨球蛋白、结合珠蛋白、 $\gamma$  谷氨酰基转氨酶、ApoA1 和胆红素，并且修正年龄和性别的血清学标志[141]。对于酒精性肝病，它似乎对明显纤维化的检测具有较高诊断潜力。在一项对 221 例活检证明的酒精性肝病患者的研究中，Fibro Test®平均值从无纤维化的患者的 0.29 变到肝脏硬化患者的 0.88，肝脏硬化诊断的 AUROC 为 0.95[148]。FibrometerA®，结合 PT、 $\alpha$ -2-巨球蛋白、透明质酸和年龄，对酒精性肝病具有类似的诊断准确性[149]。

在证实的过程中，Fibrometer®的 AUROC 曲线在总体患者中为 0.892，酒精性肝病者中为 0.962。Hepascore®结合的是胆红素、 $\gamma$  谷氨酰基转氨酶、透明质酸、 $\alpha$ -2-巨球蛋白、年龄和性别。Fibrotest®、Fibrometer®和 Hepascore®的诊断准确度在酒精性肝病者中进行了对照[136]。FibrometerA®和 Hepascore®对晚期肝脏纤维化（AUROCs 0.80 左右）和肝脏硬化（AUROCs 0.90 左右）的诊断值与 Fibro-Test®相比没有差异，并且均显著高于非专利性生物标志物（APRI、Foms、FIB4）。

这些测试的组合却是无法提高诊断准确性[136]。除了具有筛查中纤维化的诊断能力，非侵入性检测可能有助于预测肝脏相关的死亡率，正如一项对酒精性肝病患者的长达八年以上的随访显示，其存活率与非侵袭性纤维化评分基线相关[136]。ELF®，一项敏感自动免疫检测组合，用于检测基质在血清中重调的基质成分和介质[150]，可能还预测长期随访的慢性肝病患者的临床预后[151]。然而，它的效用还未在大批酒精中毒患者中进行充分评估。

瞬时弹性成像（Fibroscan®）肝脏硬度测定（LSM）已被证明是一个用于评估酒精性肝病患者肝脏纤维化可靠工具[152-157]。在酒精性肝病患者中，肝脏硬度与纤维化程度密切相关。在一个不考虑酒精性脂肪性肝病作为潜在的混杂因素出现的研究中，F3 和 F4 纤维化的边界值相比病毒性肝病者大大提高。在这方面，几个研究表明，酒精性肝硬化患者的肝脏硬度值大于病毒性肝硬化病人，表明在同一阶段，其病因也可能显著影响的纤维量的产生。然而，最近的一项研究表明，酒精性脂肪性肝病疾病的共存可以增加酒精性肝病患者的 LSM，与纤维化阶段无关[152, 158]。

炎症、胆汁淤积或肝脏堵塞的存在可能会干影响 LSM，与纤维化无关[159]。由于所有这些条件都可能发生酒精性肝病期间，LSM 应该根据临床、影像学和实验室研究结果中进行解释。考虑到这些参数，建议在严重酗酒者中使用瞬时弹性成像[158]。重要的是，酒精性肝病

患者的肝脏硬度值和 ASAT 血清水平（大于 100 U/L）的升高，也应该被谨慎解释，因为可能由于叠加酒精性脂肪性肝病，肝脏的硬度有可能虚假的升高[152]。此外，酒精摄入还可以改变 LSM，如在戒酒者中表现的肝脏硬度下降和复发的增加[152, 160]。

### 肝脏的成像技术

成像技术，如超声、MRI 和 CT，可能用于脂肪肝脏检测，帮助排除其他原因引起的慢性肝病，有助于晚期肝病和其并发症的评估，不考虑病因[161]。然而，影像学检查并无法确定是否酒精为肝脏疾病的具体病因。

脂肪变性可能用超声、CT 和 MRI 进行筛选。在这些方法中，超声也许具有最低的敏感性和特异性，尤其是当脂肪变性是低于阈值 20-30%时。MRI 和 MR 光谱是评估脂肪变性量的可靠工具，但标准化序列特征还未建立，且其成本和可用性仍存在限制[162, 163]。

在临床实践中，超声检查中可能用于严重酗酒者，作为一种筛查脂肪变性的程序[164]。超声也可以用在检测晚期酒精性肝病症状，如：肝脏形态异常、门脉侧支循环建立和脾肿大。

### 建议

- 基于临床、生物、和超声参数，可以用于诊断酒精性肝病。然而，组织学手段仍是确定诊断和衡量酒精性肝病病情的必需手段。（**建议 B1**）
- 对于症状严重的需要具体干预措施的酒精性肝病患者，对于辅助因子导致肝病患者和设定临床研究的，应考虑肝活检。（**建议 B1**）

### 对今后研究的建议

- (1) 纵向研究（使用非侵入性的工具）评估持续饮酒过程和戒断之后的病情。
- (2) 应专门为酒精性肝病患者制定整合脂肪变性，脂肪性肝病，纤维化的新型组织学评分系统。
- (3) 未来的研究有必要提出和验证诊断方法，包括肝脏活检和非侵入性的测试。

酒精性肝病（酒精性脂肪性肝病）定义、发病率和诊断酒精性肝病是一种临床综合症，即近期黄疸和/或腹水发作的患者持续酒精滥用。它曾被称为“急性酒精性肝病”。虽然临床表现可能突然，目前“急性”一词并不推荐使用，因为它是一个潜在的慢性肝病恶化的结果，通常其后是一个加重的过程。酒精性脂肪性肝病，组织学上定义的一种疾病，是此综合征的主要起因，也可因感染、大量微泡状脂肪变性、结石迁移、药物性肝脏损伤等原因引起。酒精性脂肪性肝病由中性脂肪变性、肝脏细胞气球样变

性和 PMNs 浸润炎症现象共同定义。酒精性脂肪性肝病的病变描述与非酒精性脂肪性肝病没有本质上的不同。然而,酒精性脂肪性肝病与非酒精性脂肪性肝病相比,通常具有更严重的临床症状和组织学病变。

酒精性脂肪性肝病的年发病率仍然未知。丹麦的一项基于诊断编号的研究估计出每一百万女性和男性的发病率分别为 24 至 46[165]。

对于其流行性,一项较大研究对 1604 名酗酒的患者使用系统穿刺活检,无论患者有无症状,结果显示酒精性脂肪性肝病在病例中的患病率为 20%[107]。在包括失代偿性肝病的有症状的患者中,酒精性脂肪性肝病的流行并不为人所知,部分原因可能是对于治疗代偿失调酒精性肝病患者,大多数集中依靠临床诊断标准,而不考虑将经颈静脉肝脏活检当作常规手段。无论患者是否患有酒精性脂肪性肝病,只依靠临床标准进行分类,其错误风险达到 10-50%[166-168]。在最近一项针对 250 个病例进行的前瞻性研究中,组织学确诊重度酒精性脂肪性肝病在慢性肝脏功能失代偿患者的比例是 6%,出现慢性肝脏衰竭后急性入院患者的比例是 25%[169]。

渐进性黄疸是症状性酒精性脂肪肝的主要表现特征。它可能会在无感染的情况下伴有发热,体重减轻和营养不良和肝脏压痛。在严重的情况下,酒精性脂肪肝病可能诱发伴随腹水、肝性脑病,与消化道出血的肝脏功能失代偿。生物试验显示,天冬氨酸氨基转移酶水平通常升到正常水平上限的 2-6 倍,天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸转移酶比值大于 2,也经常观察到高胆红素血症与中性粒细胞的升高。根据严重程度不同,血清白蛋白可能下降,凝血时间延长和国际标准化的比值(INR)可能会升高。由于 1 型肝肾综合征,有严重病症的酒精性脂肪性肝病患者易产生细菌感染、急性肾功能衰竭[170]。

酒精性脂肪性肝病的预后模型 预后模型的设计用来确定酒精性脂肪性肝病病人入院后 1-2 个月的早期高的死亡风险。Maddrey 判别函数(DF)是研发出的第一个评分方式,并且现在仍然在广泛的使用。严重症状的酒精性脂肪性肝病被定义为  $DF \geq 32$  [171, 172]。在没有治疗的情况下,  $DF \geq 32$  患者的 1 个月自发生存率介于 50%和 65%之间[172, 173]。

其他预后评分,如 MELD 评分(末期肝病模型)、GAHS 评分(格拉斯哥酒精性脂肪性肝病评分)和 ABIC 评分(年龄、血清胆红素、INR 和血清肌酐得分)已被提出用于酒精性脂肪性肝病疾病评分。测试这些分数的初步研究

表明:对比 DF,它们对于预测 28 天和 90 天的结果拥有较高的诊断精度,但仍需要对外验证,并且这些评分的界值仍需要对初始种群的发展的对外进行测试 [174-177]。

需要强调的一点是,严重病症的实际定义是基于对两大类(严重与非严重)和早期死亡率风险。然而,一部分患者分为“非严重酒精性脂肪性肝病”,却在时间点(即达 6 个月)之后发生死亡。ABIC 评分根据低、中、高死亡风险对患者进行分类[174]。这种分类将允许对药物进行评价并帮助计算这种目的样本大小。

早期肝脏功能改善对短期死亡率有重大的影响[254]。几项研究表明重复测试和预后分数计算的有效性[175-177]。例如,第一周 MELD 评分中  $\geq 2$  点的变化来预测在医院死亡率[177]。里尔评分也获得了类似的观察,其中还包括在第 7 天减少对血清胆红素水平 [178]。

基于使用两个新的界限的 Lille 评分对患者个体进行 meta 分析,三个预后群体 6 个月生存率可以确定[179]。

## 酒精性脂肪性肝病的治疗

### 治疗一般方式

不考虑严重性,戒酒是治疗的基石,且酒精滥用的早期管理或依赖治疗适用于所有酒精性脂肪性肝病患者。营养不良很常见,所以应该评价其营养状况。考虑到韦尼克脑病的潜在风险,建议补充 B 族维生素。排除肝性脑病,应保证每天的蛋白质摄入量的 1.5g/kg 体重。脂溶性维生素缺乏也应补充。

具有酒精性脂肪性肝病症状的患者经常会发展急性肾功能衰竭,对生存率造成负面影响 [170]。急性肾功能衰竭的最常见原因为 1 型肝肾综合征和肾小管坏死,而肾小球肾炎或间质性肾炎很少见[180]。严重的酒精性脂肪性肝病病症应视为造影剂肾病的危险因素。建议采取的措施旨在防止肾功能衰竭的发展。包括需要进行的容积膨胀和肝脏肾综合征的早期治疗。

感染很常见且在这些患者中很难诊断,因为在入院时常采用 SIRS 标准,这可以反应与酒精性脂肪性肝病状态有关的炎症,也可以反应正在进行的细菌感染。感染的早期检测建议系统的体液采样和密切的临床监测。在没有科学依据和标准的情况下启动经验型抗生素治疗,虽然被广泛应用,但仍有争议。严重的酒精性脂肪性肝病患者,入院时感染筛查显得特别有必要,因为其中四分之一入院时感染的[181]。严重的酒精性脂肪性肝病患者以及在医院逗留期间临床恶化的患者表明了更高的感染风险,并应反复筛选。

重度酒精性脂肪性肝病的具体治疗 以下建议只适用于严重的酒精性脂肪性肝病病症，即通过使用以上的预后评分预测出具有高风险的早期死亡（表 3，图 2）。

## 糖皮质激素

文献的 Meta 分析结果不一致，不能主要归因于疾病严重性的广泛 差异[182]。三个荟萃分析可以得出结论:皮质类固醇的对生存率影响仅限于严重疾病[183-185]，而 Cochrane 的荟萃分析质疑糖皮质激素对 AH 的疗效[186, 187]。最新的 Cochrane 的荟萃分析报道皮质类固醇激

素大大 减少在一组登记 DF 值最少为 32 或肝性脑病的患者的死亡率[187]。对五 个最近的随机对照试验的个体数据进行分析[168, 172, 173, 188, 189]， 接受皮质类固醇治疗的患者 28 天存活率明显高于接受非皮质类固醇治 疗的患者 [179]。

大多数研究表明，只有极少数的严重症状的酒精性脂肪性肝病 患者得益于糖皮质激素治疗。

表 3. 5 组酒精性肝病预后指导的组成元素的比较（改编自[254]）。

	胆红素	PT/INR	肌酐/尿素	白细胞	年龄	白蛋白	胆红素从第 0 天到第 7 天的变化
Maddrey 评分	+	+	-	-	-	-	-
MELD 评分	+	+	+	-	-	-	-
GAHS 评分	+	+	+	+	+	-	-
ABIC 评分	+	+	+	-	+	+	-
Lille 评分	+	+	+	-	+	+	+

Maddrey 评分，Maddrey 判别函数；GAHS，格拉斯哥酒精性肝病评分；ABIC 评分、年龄、血清胆红素、INR，血清肌酐（ABIC）评分；MELD 评分，肝病晚期模型

因此，对糖皮质激素无应答者的早期识别对定义停止规则[190] 和限制不必要暴露 [178]的过程中非常重要。例如，糖皮质激素治疗 7 天，Lille 评分 0.45 以上预测应答较差 [178]。对于应答反应较差患者， 推荐中断糖皮质激素，尤其对于无应答患者（里尔评分高于 0.56） [179]。对于应答反应不良者，早日转用己酮可可碱[191]或分子吸附再 循环系统（MARS）并不能改变结果。应答不良者迫切需要新疗法。在这些患者中，经过仔细挑选后，可考虑早期肝脏移植[192]。

皮质类固醇激素治疗的适用性被高风险的脓毒症和胃肠道出血 所限制。与没有这些并发症的患者相比，消化道出血[184]或肝脏肾综 合征患者对类固醇治疗的反应更小。在这种情况下，病人的预后可能 与并发症有关，而不是酒精性脂肪性肝病有关。到目前为止， 尽管缺乏具体的数据，对于严重的 AH，感染被分类视为皮质类固醇治 疗的禁忌症。脓毒症患者可以考虑使用己酮可可碱作为首选 治疗药 物。然而，最近一项研究表明经过适

当抗生素治疗的感染患者也不排 除应用皮质类固醇治疗的可能[181]。

## 己酮可可碱

因其抗氧化和抗 TNF 的性质，己酮可可碱在酒精性脂肪性肝脏疾 病患者体内已经进行了评价。与安慰剂相比，有严重 AH 的患者（DF P32）经过己酮可可碱治疗后表现出较高的 6 个月生存率。其生存率 的获益不仅有肝脏功能显著变化，还有相关的肝脏肾综合征发生率显 著下降[193]。随后一个对酒精性肝病或非酒精性肝病肝脏硬 化患者进行的随机对照试验也支持己酮可可碱对肝脏肾综合征的预 防作用[194]。然而，对于严重 AH 患者（DF ≥32）的亚组，灵敏度 分析未能表现出己酮可可碱和安慰剂治疗患者间的明显 生存差异。

一项研究比较己酮可可碱和糖皮质激素 的治疗，己酮可可碱治疗 的患者中可以观察到更好的结果，其与预防肝脏肾综合征有关 [195]。最近，大型随机对照试验对 270 例严重 AH 患者进行测试泼尼松龙与 己酮可可碱



的组合物 (PTX) 的效果, 但对比单独使用糖皮质激素 [196], 未显示出任何疗效提高。

抗肿瘤坏死因子生物制剂 在有严重酒精性脂肪性肝病的患者中随机取样研究表明, 单

剂量英夫利昔结合糖皮质激素具有很好的耐受性, 并且与第 28 天

Maddrey 分数明显改善相关联[197]。但是这项研究的规模不允许与对照组进行比较 [198]。然而, 抗肿瘤坏死因子的有效性并不限于测试 多个剂量的英夫利昔[199]或依那西普[200]的两个随机对照试验上。事实上, 抗肿瘤坏死因子治疗与高概率的严重感染和死亡相关联。推测 可能是重复或过度的 TNF 抑制了肝脏再生产生的负面影响。

#### N-乙酰半胱氨酸

N-乙酰半胱氨酸是一种抗氧化物质, 可以补充肝脏细胞内的谷胱甘肽储存。N-乙酰半胱氨酸单独与安慰剂对比进行的随机对照试验中 并没有证据表明其具有重大影响[201]。在另一项随机试验中, 使用 N-乙酰半胱氨酸治疗的短期生存率低于糖皮质激素 [173]。最近, 随机 对照的试验观察患者联合疗法 (糖皮质激素和 N-乙酰半胱氨酸) 进行治疗, 对比单独使用皮质类固醇的治疗患者有更高的第 1 个月生存率 [202]。使用皮质类固醇和 N-乙酰半胱氨酸治疗的患者, 其肝脏肾综合

和感染率更低。然而, 对于最初计划结束点, 其 6 个月的生存率, 两组之间无显著差。因此, 糖皮质激素和 N-乙酰半胱氨酸可能有协同 效应。这一方法和使用 N-乙酰半胱氨酸治疗的最佳时间需要进一步研 究评估。

#### 肠内营养

由于卡路里摄入量损失和分解代谢的增加, 酒精性脂肪性肝脏疾 病患者中易出现营养不良。建议的蛋白质和热量摄入在很大一部分酒精性脂肪性肝病患者中往往是难以通过进食实现。

随机对照的试验对比肠内营养与皮质类固醇激素治疗, 两者的 28 天死亡率未显示任何差异[203]。然而, 肠内营养治疗时, 死亡发生较早, 而类固醇治疗与在治疗后的几周内有较高死亡率相关联。肠内营 养与糖皮质激素联合治疗可能是值得进行的测试。

#### 其他疗法

没有进行随机研究以评价体外肝脏保健, 尽管试点研究的报告表明其改善循环障碍、肝脏和肾功能指数。这些研究都没有足够的样本 大小, 从而得出任何关于可以使用这些系统作为一种治疗严重酒精性 脂肪性肝病患者选择的结论[204]。

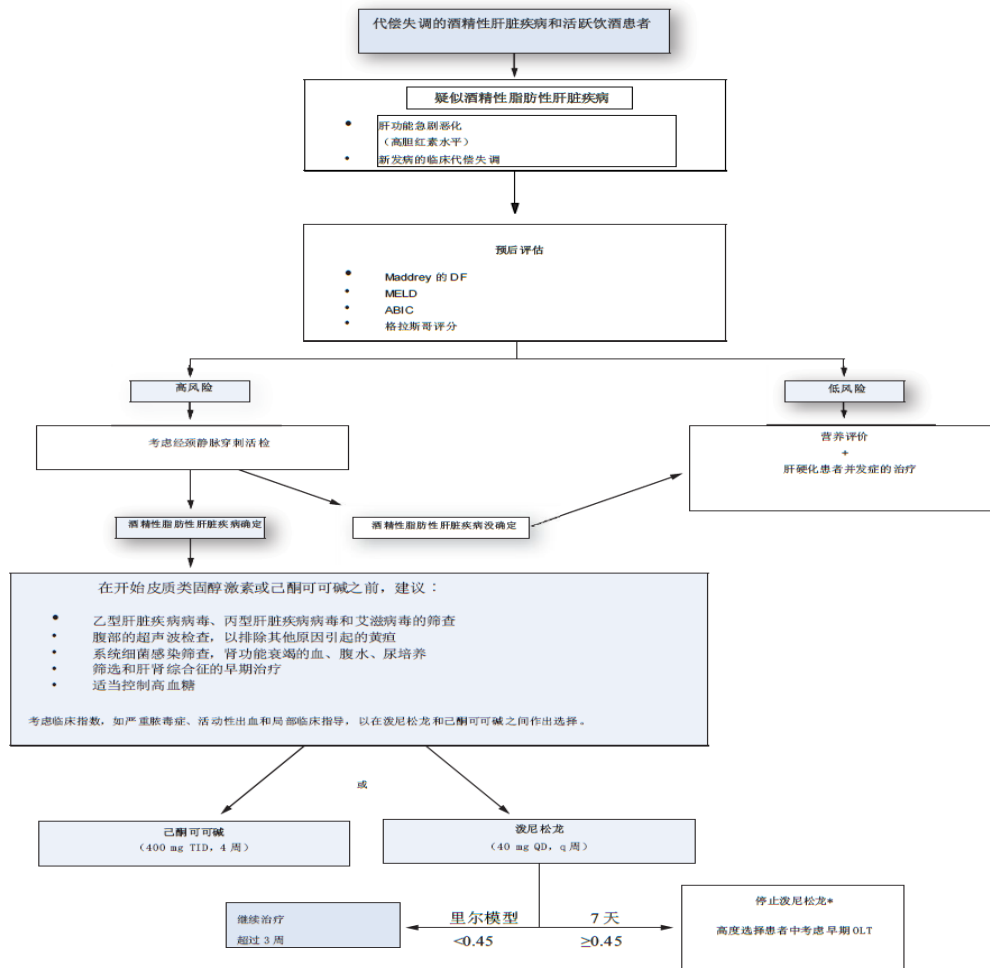


图 2. 治疗酒精性脂肪性肝病（酒精性脂肪性肝病）患者的治疗算法。A 里尔得分  $\leq 0.45$  表明无应答，且感染和死亡的风险增加。对于应答患者中，推荐中断糖皮质激素治疗，尤其对于那些空 应答的分类（里尔分数  $>0.56$ ）。

三个随机对照的试验中并没有观察丙硫氧嘧啶对酒精性脂肪性肝病患者的短期生存率的重大影响[205-207]。两项研究并没有观察秋水仙碱对短期生存率的任何作用[208, 209]。因此，不推荐在将来研究中评价丙硫氧嘧啶或秋水仙素对短期生存率的影响。

今后研究方向

对于酒精性脂肪性肝病的治疗仍然存在很多争议，同时是酒精性肝病治疗的主要挑战之一[170]。短期生存率一直研究评估治疗严重酒精性脂肪性肝病的主要成果。然而，假设一个单侧或双侧类型 I 错误  $\leq 0.05$  和一个幂  $\geq 80\%$ ，这种方法将需要巨大的、不切实际的样本大小。为了克服这一局限性，它可能会考虑替代终点，包括较差结果的早期标志物和/或条件组合。

对于目前免除大部分临床试验且中间死亡风险的患者，收集小的治疗信息。因此，适当设计和结束点的研究的注意力应该集中在这种病人数量上。

建议

- 酒精性肝病失代偿的发病应提示临床医生怀疑合并有酒精性脂肪性肝病（**建议 B1**）
- 虽然酒精性脂肪性肝病的发病通过对临床和生化病症进行检查，酒精性脂肪性肝病明确诊断需要肝活检（**建议 A1**）
- 可用的评分系统可以用于确定酒精性脂肪性肝病患者早期死亡风险，即在 1-3 个月内（**建议 A1**）
- 应密切监测严重酒精性脂肪性肝病患者肾功能及感染发生率（**建议 A1**）
- 严重的酒精性脂肪性肝病患者的一线治疗

包括糖皮质激素,或者若发生持续脓毒症则选择己酮可可碱。(建议 B1) (图 2)

- 应该早期确定对类固醇的无应答,并且应考虑停止治疗的原则(建议 B1) (图 2)
- N-乙酰半胱氨酸可能对接受糖皮质激素的严重酒精性脂肪性肝病患者有用(建议 B2)

对今后研究的建议

(1) 用于诊断酒精性脂肪性肝病的非侵入性的工具的发展具有重大经济效益。

(2) 应鼓励使用的最初终点而不是短期死亡率,以方便测试酒精性脂肪性肝病患者的新疗法。

(3) 未来研究应还侧重于中期的酒精性脂肪性肝病患者,因为他们在第 6 个月有较高死亡率。

(4) 转录研究应确定分子的模式,包括肝脏炎症和再生信号,并与结果的变化进行关联。

酒精性肝硬化

临床病程

渐进性酒精性肝病可以导致酒精性肝硬化,由广泛纤维化的产生及再生结节共同定义。对于某些病人,酒精滥用可以与其他已知原因导致肝病的并存,如丙型和乙型肝炎病毒感染。与其他的病因一样,由于门静脉高压症和肝脏衰竭,酒精性肝硬化患者易发展成临床失代偿期,并存在发展为肝癌的风险[210]。酒精性肝硬化的病理演变受酒精摄入模式的影响。因此,过度饮酒期间会引起合并酒精性脂肪性肝病,并在随后的临床发作,而长时间的戒酒可以减轻以前的复杂肝硬化。

基于人口的研究表明,只有约三分之一的酒精性肝硬化患者失代偿前住院[210, 211],在此后的第一年,这些病人有近 20% 风险发展为腹水、6% 的风险食管静脉曲张破裂出血、4% 的风险肝性脑病[211, 212]。腹水通常是第一并发症[211, 212],但其他的并发症,如黄疸、食管静脉曲张破裂出血和肝性脑病也是普遍存在的[70, 211, 212]。重要的是,酒精性肝硬化患者尤其易发生细菌感染[213]。酒精性肝硬化患者的肝癌发病率为 7%,五年后变为 16%,十年后变为到 29% [214]。因此,建议对任何肝硬化的病人实施肝癌筛查。重要的是,酒精性肝硬化患者也应接受酒精所致其他器官的损伤的筛查,包括心脏(酒精性心肌病)、肾(IgA 肾病),神经系统(包括中枢和外周)和胰腺(慢性胰腺炎)。重要的是,若患者认知功能受损,应排除存在酒精性痴呆,戒断综

合征与 Wernicke 脑病。酒精性肝硬化患者往往营养不良。建议仔细的临床分析性评价患者的营养状况,保证适当的营养。在严重的情况下,建议寻求营养师的帮助。

基于人口的研究表明,在医院确诊的酒精性肝硬化患者在一年和五年的死亡率风险分别 30% 和 60% 左右[211]。在失代偿期肝硬化的并发症中,肝性脑病的死亡率最高[211]。在多数医疗中心,MELD 用来建立患者预后评估,以进行原位肝脏移植术。在重症监护室,酒精性肝硬化患者的死亡率可以通过重症监护评分系统,而不是为肝脏疾病开发的评分系统,进行更好地预测[215]。

确诊后仍持续的酗酒是增加并发症和死亡的风险最重要的因素 [216]。在这些患者中,合并酒精性脂肪性肝病发作的发展带来不良的预后。最后,已经证实吸烟可以预测死亡率[217],并存疾病增加肝硬化相关和非肝硬化相关的死亡风险[218]。

治疗

当前的酒精性肝硬化的临床管理重点是戒酒、富含卡路里和蛋白质的积极营养治疗[219],肝硬化并发症的一级和二级预防。临床失代偿期的管理会受到病人依从性差的影响,尤其是在那些沉溺醉酒的人。酗酒应该由成瘾专家进行治疗,包括激励疗法和反渴求毒品。在这些患者中,不建议使用双硫仑,因为其有潜在毒性。最近的研究表明,巴氯芬对晚期肝病患者是有用且安全的[61]。

在酒精性肝硬化患者测试几个特殊的治疗方案,包括 S-腺苷-L-蛋氨酸 (SAMe)、丙硫氧嘧啶、秋水仙素、合成雄激素类固醇,水飞蓟素。这些治疗方法对病人的结果有不一致的有益影响。

建议

- 戒酒降低酒精性肝硬化患者的并发症和死亡率风险,代表着主要治疗目标。(建议 A1)
- 建议辅助因素的鉴定并管理,包括肥胖、胰岛素抵抗、营养不良、吸烟、铁过载和病毒性肝炎。(建议 B1)
- 进行肝硬化并发症的筛选和管理的一般性建议,也适用于酒精性肝硬化。(建议 A1)
- 没有特定的药物表现出明确的疗效治疗酒精性肝硬化。(建议 A1)



### 对今后研究的建议

(1) 需要进行进一步评价  $\alpha$ -腺苷蛋氨酸在酒精性肝硬化的作用。肝脏移植术酒精性肝病肝脏移植的趋势 在欧洲和美国, 酒精性肝病是肝硬化最常见原因之一, 且是原位肝脏移植术的适应症[220-222]。酗酒者不愿移植肝脏的部分源于认为 酗酒是他们的病症, 酒瘾复发可以损害同种异体移植。英国的民意调查 显示, 家庭医生认为, 由于捐献器官短缺, 酒精中毒患者比其他候选人 采取较低的优先级, 即使后者拥有更小的成功移植机会[223]。通过 DSM-IV 诊断系统, 酗酒是自残必须与支持遗传和环境对酒精依赖影响 的有有力证据相调和[224]。

然而, 酗酒者肝脏移植术后的移植和患者的生存率与其他病因的 肝病移植后相同[225-227]。1988-1995 年和 1996-2005 年期间观察为酒 精性肝移植后的患者比例明显增加 (8.3%) [228]。

### 适应症和禁忌症 酒精性肝硬化

大多数酒精中毒患者需要在治疗前 6 个月评估期间戒酒, 戒酒 6 个月期间推定为: (a) 一些病人可以从他们的肝病中恢复过来, 避免需要肝脏移植术; (b) 查明患者肝脏移植术后保持戒酒的最大时 间, 虽然如此, 有关 6 个月效用规则的数据作为长期清醒预测是存在 争议的。对有益于肝脏移植术的生存率似乎限于晚期代偿失调的患者 (即 Child-Pugh 评分 11-15) [229]。相反, 随机对照的研究表明对酒 精性肝硬化立即进行肝脏移植的生存获益并不优于 Child-Pugh 阶段 B (即 Child-Pugh 69) 的标准护理。此外, 立即进行移植也会增加肝 脏癌的风险[230]。

### 酒精性肝病

尽管有戒酒和医学治疗, 大量患有严重酒精性肝病的患者无法恢 复[231]。然而, 如果经 3 个月的医疗管理没有显著的改善, 包括戒酒, 则酒精性脂肪性肝病与肝硬化患者自发性恢复的机会渺茫[232]。欧洲和北美专家的传统观点是把酒精性脂肪性肝病当作是一个移 植禁忌症, 最近受到一组对照研究的挑战, 其结果显示出患者接受早 期移植其生存率明确改善[192]。研究者推断尽管重症 AH 患者在没有 药物治疗提高生存率时, 早期肝脏移植术会违反其 6 个月禁欲规则 [192]。但是这些结果支持未来继续评估肝脏移植术选择对药物治疗没 有作用的严重 AH 患者影响。然而, 早期的肝脏移植术只在相对极少数 的病人身上尝试[192]。

### 评估肝病的严重程度和肝脏移植的时机

在 Child-Pugh 阶段 B, 酒精性肝硬化, 肝 脏移植术的立即进行与 标准护理相比并没有显示生存获益[230]。

在大部分医疗中心, MELD 评分主要用于 优选等待肝脏移植术的 患者[233]。MELD 评分也可以用于肝脏移植术之后的生存受益[233]。酒精性肝病不影响肝脏移植的生存获益[234]。

先前的研究未能证明肝功能失代偿的临床 表现, 如食管静脉曲张 破裂出血、肝性脑病、新发病腹水或自发性细菌性腹膜炎, 为 MELD 评分的独立生存预测因子[235]。

尽管如此, 戒酒中出现的这些症状应提示 管理医生考虑移植中心转介。

### 酒精肝移植病人的评价

#### 6 个月规则

应对酒精性肝病患者进行肝脏移植术后的 心理社会评估, 以确定长期的戒断的可能性。根据建立的诊断标准, 评价酒精滥用和依赖性 是一种常见的做法, 如 DSM-IV 诊断系统[224]。由于酒精滥用和依赖者 可伴有人格障碍、抑郁、 焦虑、多药物滥用和其他精神疾病, 精神科 的评价可能是必要的[236]。移植前戒酒, 所谓'6 月法', 作为预测移植后戒 酒时间的长度仍然是 可疑的[237-241]。然而, 还有部分晚期肝病和 酒精 依赖患者可能在肝脏移植术之前确定, 很 可能在肝脏移植术之后继续戒 酒。不仅适合医 疗而且适用于心理学的肝脏移植多学科 的评估方法是有 必要的。

医疗评估的酗酒候选人 移植前的调查应评 估胰腺功能、肾功能、营养状况, 以及检测中 枢和外周神经病变、肌病、心肌病[242-245]。同时普遍暴露于酒精和 烟草的需要额外筛查动 脉粥样硬化与缺血性心脏病。此外, 至关重要 的一项是要排除任何肿瘤性疾病或癌前疾病, 因为这类患者在肝脏移 植术后似乎有较高的某 些恶性肿瘤发病率, 尤其是上呼吸道和上消化 道[242]。

### 肝脏移植术后的随访和管理复发

在研究中发现肝脏移植术后继续使用酒精, “复发”被定义为任何酒精摄入。其与文献上的 研究成瘾医学的成功 的定义想法, 后者“成 功”的定义为作为重度酒精摄入者, 其摄入量 和复发次数的减少。评 估酒精性肝硬化进行肝 脏移植术后重新摄入 酒精, 报道表明在长达 五年的随访中复发有 一个较大频率范围 (10-50%) [227, 241]。在这些 数据中有许多缺陷。 第一, 如前所述, 依赖于 “任意使用”来定义 复发。另外要注意的是, 这些估计会受到 获取饮酒行为

的准确数据过程 存在困难的影响。大多数研究记录移植后酒精消费的手段是通过常规 筛查进行回顾性分析、与病人和/或家庭在随访期间进行问卷或访谈。这将有很大风险,因为这些方法可能会低估病人的真实饮酒习惯,部分是因为这是回顾,但也可能是由于压力而否认饮酒。人们认为,33%至50%的酒精移植受者开始移植后再喝酒,约10%在移植后一年之内恢复大量酗酒[246]。

很少有研究试图在肝脏移植的环境中治疗酗酒,通常酒精肝脏移

植受体拒绝酗酒的标准治疗方法[247]。病例对照的研究观察到,相比在非移植治疗方案中的酗酒者,等待肝脏移植术的酒精中毒患者对酒精有较少的渴望,更少的治疗动机,尽管都有类似的一生饮酒史[248]。

#### 肝脏外并发症

与其他原因引起的肝病移植患者相比酒精性肝病移植患者的心血管疾病发生率较高(8%和5.3%) [228]。酒精肝病肝脏移植后,慢性肾脏病、糖尿病、高血压和其他代谢综合征的发生率也可能也会比其他适应症高。需要进一步提高警惕和主动预防性管理以提高远期疗效[249]。

De novo 恶性肿瘤的风险在肝脏移植术前的6%上升到肝脏移植术后15年的55%,这些恶性肿瘤是一个重要的死亡风险[242, 250, 251]。De novo 肿瘤的致死率至少是酒精性肝脏移植的患者其他并发症致死率的两倍高[228]。肝脏移植后患者之间,有或无酒瘾复发,就服药依从性、拒绝或遵守检查的发生率而言,无显著性差异[252]。酒精性肝脏移植的患者重返社会,过着积极和富有成效的生活,尽管对比非酒精性肝病移植患者,他们似乎不太可能参与结构化社交活动[253]。

#### 生存

从欧洲肝移植注册数据的最新分析表明,从酒精性肝病移植开始,病人在1、3、5和10年的存活率分别是84%、78%、73%和58%。这的存活率明显高于丙型肝炎病毒与乙型肝炎病毒相关的肝脏疾病所致的移植受体和

隐源性肝硬化患者[228]。所有的社会原因包括自杀导致的死亡发生率,是酒精性肝移植患者的其他症状的两倍 [228]。

#### 建议

- 肝脏移植术对于划为 Child-Pugh C 和/或 MELD 评分 $\geq 15$  等级的酒精性肝病受者具有生存益处 (建议 A1)
- 在为患者列好之前的为期 6 个月戒酒过程,可以除去患者不必要的肝移植,进而使其自发地改善 (建议 A1)
- 心血管疾病和肿瘤的常规筛查是在特别重要的意义 (建议 A1)
- 心血管疾病和肿瘤的危险因素,特别是抽烟,应控制 (建议 B1)

#### 今后研究的建议

(1) 研究以评估新的免疫抑制剂治疗对心血管疾病和 de novo 肿瘤产生的风险的影响,是值得的。

(2) 对药物治疗没有反应的严重酒精性脂肪性肝病患者,早期肝移植术需要在挑选的患者中进一步评估。

#### 披露

Christopher Day 已经从 Abbot 那收到了讲课费,他担任公司的顾问并已获得相应咨询服务费。

Philippe Mathurin 获法国卫生部的研究支持,并在 Norgine 有限公司和 Conatus 制药公司担任顾问,已获得相应的咨询服务费。

Mark Thursz 收到了讲课费。

Giovanni Addolorato 在 Ortho-McNeil Janssen 科学事务, LLC 和 D&A 制药公司担任顾问,已获得相应的咨询服务费。他从 D&A 制药收到了费用。

所有其他参与者和审阅者宣布,他们已经没什么可披露。

#### 鸣谢

EASL 理事会和投稿人想要感谢 Ross Piper, 医学写作和编辑助理博士。

## 参考文献

- [1] Shah VH. Alcoholic liver disease: the buzz may be gone, but the hangover remains. *Hepatology* 2009;51:1483–1484.
- [2] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572–1585.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *Br Med J* 2008;336:1049–1051.
- [4] Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223–2233.
- [5] WHO, European Status Report on Alcohol and Health 2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.
- [6] Anderson HR, Baumburg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
- [7] Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2010;60:977–984.
- [8] Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res* 2010;16:193–201.
- [9] Leon DA, Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. Athens: 2010.
- [10] Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006;367:52–56.
- [11] Parna K, Rahu K. Dramatic increase in alcoholic liver cirrhosis mortality in Estonia in 1992–2008. *Alcohol Alcohol* 2010;45:548–551.
- [12] Thomson SJ, Westlake S, Rahman TM, Cowan ML, Majeed A, Maxwell JD, et al. Chronic liver disease – an increasing problem: a study of hospital admission and mortality rates in England, 1979–2005, with particular reference to alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2008;43:416–422.
- [13] Welch C, Harrison D, Short A, Rowan K. The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary analysis of a high quality clinical database. *J Health Serv Res Policy* 2008;13:40–44.
- [14] Bell G, Cremona. Alcohol and death certification: a survey of current practice and attitudes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:95.
- [15] Ramstedt M. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol – the case of Canada. *Addiction* 2003;98:1267–1276.
- [16] Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007;46:2032–2039.
- [17] Popova S, Rehm J, Patra J, Zatonski W. Comparing alcohol consumption in central and Eastern Europe to other European countries. *Alcohol Alcohol* 2007;42:465–473.
- [18] Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001;96:S19–S33.
- [19] Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009;58:613–617.
- [20] Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev*



- 2010;29:426–436.
- [21] Gill J, Tsang C, Black H, Chick J. Can part of the health damage linked to alcohol misuse in Scotland be attributable to the type of drink and its low price (by permitting a rapid rate of consumption)? A point of view. *Alcohol Alcohol* 2010;45:398–400.
- [22] Lang K, Vali M, Szucs S, Adany R, McKee M. The composition of surrogate and illegal alcohol products in Estonia. *Alcohol Alcohol* 2006;41:446–450.
- [23] McKee M, Szucs S, Sarvary A, Adany R, Kiryanov N, Saburova L, et al. The composition of surrogate alcohols consumed in Russia. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1884–1888.
- [24] Szucs S, Sarvary A, McKee M, Adany R. Could the high level of cirrhosis in central and Eastern Europe be due partly to the quality of alcohol consumed? An exploratory investigation. *Addiction* 2005;100:536–542.
- [25] Gil A, Polikina O, Koroleva N, McKee M, Tomkins S, Leon DA. Availability and characteristics of nonbeverage alcohols sold in 17 Russian cities in 2007. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:79–85.
- [26] Lachenmeier DW, Samokhvalov AV, Leitz J, Schoeberl K, Kuballa T, Linskiy IV, et al. The composition of unrecorded alcohol from eastern Ukraine: is there a toxicological concern beyond ethanol alone? *Food Chem Toxicol* 2010;48:2842–2847.
- [27] Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95:1505–1523.
- [28] Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:499–506.
- [29] Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33: 381–392.
- [30] Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:437–445.
- [31] Casswell S, Thamarangsi T. Reducing harm from alcohol: call to action. *Lancet* 2009;373:2247–2257.
- [32] Anderson P, Chisholm D, Fuhr DC. Effectiveness and cost-effectiveness of policies and programmes to reduce the harm caused by alcohol. *Lancet* 2009;373:2234–2246.
- [33] Miller W, Heather N, Hall W. Calculating standard drink units: international comparisons. *Br J Addict* 1991;86:43–47.
- [34] Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption. *Addiction* 1993;88:791–804.
- [35] Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MS, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Arch Intern Med* 1998;158:1789–1795.
- [36] Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J. AUDIT-3 and AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol* 2002;37:591–596.
- [37] Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Regier DA. Estimating the prevalence of mental disorders in US. Adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Rep* 1992;107:663–668.

- [38] Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1107–1115.
- [39] Altamirano J, Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010;59:1159–1162.
- [40] Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst Abuse* 2002;23:83–94.
- [41] Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD005063.
- [42] Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004;164:1405–1412.
- [43] McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854–862.
- [44] Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal; *JAMA* 1997;278:144–151.
- [45] Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside Jr J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am J Fam Physician* 2004;69:1443–1450.
- [46] Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam. *Am J Med* 2006;119:13–18.
- [47] Leggio L, Kenna G, Swift R. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1106–1117.
- [48] Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des* 2010;16:2076–2090.
- [49] Fornis X, Caballerá J, Bruguera M, Salmerón JM, Vilella A, Mas A, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *J Hepatol* 1994;21:853–857.
- [50] Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008;359:715–721.
- [51] Kiefer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. *Curr Pharm Des* 2010;16:2098–2102.
- [52] Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003–2017.
- [53] Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1617–1625.
- [54] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004332.
- [55] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A

- focus on clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:675–686.
- [56] Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;111:855–876.
- [57] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1641–1651.
- [58] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008;168:1188–1199.
- [59] Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010;167:630–639.
- [60] Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010;16:2113–2117.
- [61] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915–1922.
- [62] University of Sheffield Guidance Title: Prevention and early identification of alcohol use disorders in adults and young people. Final draft of Report 2 to the National Institute for Health & Clinical Excellence. Sheffield: The University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR); 2009.
- [63] Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009;28:301–323.
- [64] Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. *Alcohol Alcohol* 2006;41:328–335.
- [65] Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
- [66] Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. In: Galanter M, editor. *The consequences of alcoholism*. New York: Plenum Press; 1998. p. 97–134.
- [67] You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005;42:568–577.
- [68] Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Sugiyama E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology* 2004;40:972–980.
- [69] Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol* 2006;45:717–724.
- [70] Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86:210–216.
- [71] Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J Clin Invest* 1991;87:1367–1374.
- [72] Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroglu



- M, Brooks PJ. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N<sup>2</sup>-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res* 2005;33:3513–3520.
- [73] Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006;387:349–360.
- [74] Wang Y, Millonig G, Nair J, Patsenker E, Stickel F, Mueller S, et al. Ethanol-induced cytochrome P450E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;50:453–461.
- [75] Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc* 2006;65:278–290.
- [76] Lieber CS. Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997;77:517–544.
- [77] Dupont I, Lucas D, Clot P, Menez C, Albano E. Cytochrome P450E1 inducibility and hydroxyethyl radical formation among alcoholics. *J Hepatol* 1998;28:564–571.
- [78] Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:306–320.
- [79] Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:261–268.
- [80] Thurman II RG. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605–G611.
- [81] Bardag-Gorce F, Yuan QX, Li J, French BA, Fang C, Ingelman-Sundberg M, et al. The effect of ethanol-induced cytochrome p450E1 on the inhibition of proteasome activity by alcohol. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:23–29.
- [82] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209–218. [83] Cubero FJ, Urtasun R, Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2009;29:211–221.
- [84] Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:825–852.
- [85] Firrincieli D, Boissan M, Chignard N. Epithelial-mesenchymal transition in the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:523–528.
- [86] Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025–1029.
- [87] Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845–850.
- [88] Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35:868–875.
- [89] Pelletier S, Vaucher E, Aider R, Martin S, Perney P, Balmes JL, et al. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers. *Alcohol Alcohol* 2002;37:618–621.
- [90] Barrio E, Tome S, Rodriguez I, Gude F, Sanchez-Leira J, Perez-Becerra E, et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:131–136.
- [91] Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. *J Stud Alcohol* 1998;59:122–124.
- [92] Hatton J, Burton A, Nash H, Munn E, Burgoyne

- L, Sheron N. Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction* 2009;104:587–592.
- [93] Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2423–2426.
- [94] Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D’Amicis A, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994;10:657–664.
- [95] Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006;166:1190–1195.
- [96] Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998;27:438–443.
- [97] Loft S, Olesen KL, Dossing M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1251–1256.
- [98] Norton R, Batey R, Dwyer T, MacMahon S. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:80–82.
- [99] Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33–42.
- [100] Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:40S–45S.
- [101] Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol* 2010;16:1377–1384.
- [102] Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95–99.
- [103] Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217–232.
- [104] Stewart SH, Connors GJ. Ethnicity, alcohol drinking and changes in transaminase activity among heavy drinkers. *J Natl Med Assoc* 2007;99:564–569.
- [105] Wickramasinghe SN, Corridan B, Izaguirre J, Hasan R, Marjot DH. Ethnic differences in the biological consequences of alcohol abuse: a comparison between south Asian and European males. *Alcohol Alcohol* 1995;30:675–680.
- [106] Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25: 1181–1187.
- [107] Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108–111.
- [108] Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635–638.
- [109] Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874–880.

- [110] Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegna L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13:297–302.
- [111] Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot- Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717–1722.
- [112] Serfaty L, Chazouilleres O, Poujol-Robert A, Morand-Joubert L, Dubois C, Chretien Y, et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997;26:776–779.
- [113] Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805–809.
- [114] Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120–124.
- [115] Machado MV, Ravasco P, Martins A, Almeida MR, Camilo ME, Cortez-Pinto H. Iron homeostasis and H63D mutations in alcoholics with and without liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:106–111.
- [116] Ganne-Carrie N, Christidis C, Chastang C, Ziol M, Chapel F, Imbert-Bismut F, et al. Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patients with alcoholic and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective follow-up study. *Gut* 2000;46:277–282.
- [117] Ropero Gradilla P, Villegas Martinez A, Fernandez Arquero M, Garcia- Agundez JA, Gonzalez Fernandez FA, Benitez Rodriguez J, et al. C282Y and H63D mutations of HFE gene in patients with advanced alcoholic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:156–163.
- [118] Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:207–215.
- [119] Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organ- specific end points of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1528–1533.
- [120] Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology* 2006;43:352–361.
- [121] Stickel F, Osterreicher CH. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. *Alcohol* 2006;41:209–224.
- [122] Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010;42:21–23.
- [123] Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2010;53:86–95.
- [124] MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221–232.
- [125] Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37–53.
- [126] Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol* 1994;2:303–313.
- [127] Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early stage of liver injury in the



- alcoholic. *Medicine (Baltimore)* 1967;46:119–129.
- [128] Telli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
- [129] Galambos JT, Shapira R. Natural history of alcoholic hepatitis. *J Clin Invest* 1973;52:2952–2962.
- [130] Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1987;4:364–372.
- [131] Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982;83:777–785.
- [132] Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA* 1985;254:627–630.
- [133] Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1972;63:1026–1035.
- [134] Sorensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Hoybye G, Eghoje K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984;2:241–244.
- [135] Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1047–1054.
- [136] Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97–105.
- [137] Bouchier IA, Hislop WS, Prescott RJ. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. *J Hepatol* 1992;16:290–297.
- [138] Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005;100:1477–1486.
- [139] Bell H, Tallaksen CM, Try K, Haug E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1103–1108.
- [140] Seitz HK. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1252–1253.
- [141] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–1075.
- [142] Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100:1397–1402.
- [143] Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemela O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1351–1354, quiz 1448–1449.
- [144] Cohen J A, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835–838.
- [145] Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Berthelot P. Serum mitochondrial aspartate

- aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986;6:608–614.
- [146] Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004;39:336–339.
- [147] Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR, Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1500–1508.
- [148] Naveau S, Raynard B, Ratzu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:167–174.
- [149] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373–1381.
- [150] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–1713.
- [151] Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245–1251.
- [152] Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966–972.
- [153] Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna J, Ziol M, de Le dinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062–1068.
- [154] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1188–1198.
- [155] Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas JL. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1146–1153.
- [156] Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Starkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:575–582.
- [157] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403–408.
- [158] Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Med Evid Res* 2010;2:49–67.
- [159] Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010;59:861–866.
- [160] Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Marine-Barjoan E, Anty R, Autuori M, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan ((R)) in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:566–570.
- [161] Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Lervese T, Labate AM, Bonazzi C, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1508–1513.

- [162] d'Assignies G, Ruel M, Khat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, et al. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods. *Eur Radiol* 2009;19:2033–2040.
- [163] Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Liuzzi R, Giacco R, Medagli C, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism* 2009;58:1724–1730.
- [164] Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
- [165] Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011;54:760–764.
- [166] Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:691–696.
- [167] Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:1103–1111.
- [168] Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326:507–512.
- [169] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2011;59:1561–1569.
- [170] Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758–2769.
- [171] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193–199.
- [172] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–690.
- [173] Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;44:784–790.
- [174] Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747–2756.
- [175] Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353–358.
- [176] Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174–1179.
- [177] Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. Meld is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700–706.
- [178] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with



- severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–1354.
- [179] Mathurin P, O’Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
- [180] Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–243.
- [181] Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541–548.
- [182] Imperiale TF, O’Connor J, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3066–3067.
- [183] Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Youfsi A, Michel H, et al. Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aiguës. Résultats d’une méta-analyse. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:223–228.
- [184] Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299–307.
- [185] Reynolds TB. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis: how many studies it will take? *Hepatology* 1990;12:619–621.
- [186] Christensen E, Gludd C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113–118.
- [187] Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thordlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167–1178.
- [188] Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36–42.
- [189] Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464–1470.
- [190] Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonnell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363–1369.
- [191] Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008;48:465–470.
- [192] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
- [193] Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [194] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does

- not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [195] Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613–1619.
- [196] Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonell N, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. *Hepatology* 2011;54:391A.
- [197] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448–455.
- [198] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001;35:582–589.
- [199] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390–1397.
- [200] Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953–1960.
- [201] Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53:1117–1122.
- [202] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781–1789.
- [203] Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abdad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernades-Banares F, et al. Effects of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990;98:715–720.
- [204] Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24–31.
- [205] Halle P, Pare P, Kaptein K, Kanel G, Redeker AG, Reynolds TB. Double-blind controlled trial of propylthiouracil in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982;82:925–931.
- [206] Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Compton KV, Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987;317:1421–1427.
- [207] Orrego H, Kalant H, Israel Y, Blake J, Medline A, Rankin JG, et al. Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1978;76:105–115.
- [208] Akriavidis EA, Steindel H, Pinto PC, Fong TL, Kanel G, Reynolds TB, et al. Failure of colchicine to improve short-term survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1990;99:811–818.
- [209] Trinchet JC, Beaugrand M, Callard P, Hartmann DJ, Gotheil C, Nussgens BV. Treatment

- of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized double blind trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:551–555.
- [210] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
- [211] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [212] Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1343–1350.
- [213] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- [214] N’Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral c cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1062–1068.
- [215] Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 2010;38:2108–2116.
- [216] Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:858–863.
- [217] Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45–53.
- [218] Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Co-morbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214–220.
- [219] Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357–373.
- [220] European Liver Transplant Registry. <<http://www.eltr.org>>; 2011 [cited 2011 November].
- [221] Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. *Liver Transpl Surg* 1998;4:S51–S57.
- [222] US Transplant.org. <<http://www.ustransplant.org/default.aspx>>; 2011 [cited 2011 November].
- [223] Neuberger J, Adams D, MacMaster P, Maidment A, Speed M. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *BMJ* 1998;317:172–175.
- [224] Hasin D, McCloud S, Li Q, Endicott J. Cross-system agreement among demographic subgroups: DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10 diagnoses of alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 1996;41:127–135.
- [225] Adam R, McMaster P, O’Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9:1231–1243.
- [226] Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanus G, Fagioli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol* 2001;34:716–722.
- [227] Mackie J, Groves K, Hoyle A, Garcia C, Garcia R, Gunson B, et al. Orthotopic liver



- transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418–427.
- [228] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138–148.
- [229] Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Manton G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. *J Hepatol* 1999;30:1130–1137.
- [230] Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child–Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:153–161.
- [231] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–690.
- [232] Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93–98.
- [233] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DL, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307–313.
- [234] Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology* 2009;50:400–406.
- [235] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [236] Walter M, Scholler G, Moyzes D, Hildebrandt M, Neuhaus R, Danzer G, et al. Psychosocial prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1239–1241.
- [237] Burra P, Smedile A, Angelico M, Ascione A, Rizzetto M. Liver transplantation in Italy: current status. Study Group on Liver Transplantation of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). *Dig Liver Dis* 2000;32:249–256.
- [238] Gish RG, Lee AH, Keeffe EB, Rome H, Concepcion W, Esquivel CO. Liver transplantation for patients with alcoholism and end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1337–1342.
- [239] Pageaux GP, Perney P, Larrey D. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Addict Biol* 2001;6:301–308.
- [240] Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:302–307.
- [241] Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:793–798.
- [242] Kenngott S, Gerbes AL, Schauer R, Bilzer M. Rapid development of esophageal squamous cell carcinoma after liver transplantation for alcohol-induced cirrhosis. *Transpl Int* 2003;16:639–641.
- [243] Murray JF, Dawson AM, Sherlock S.

- Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958;24:358–367.
- [244] Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Cause of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. *Zentralbl Chir* 1995;120:435–438.
- [245] Sherman D, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1995;23:474–479.
- [246] Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, Neuberger J. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998;43:140–145.
- [247] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Alterman AI, Calarco JS, O'Brien CP, et al. Alcoholism treatment after liver transplantation: lessons learned from a clinical trial that failed. *Psychosomatics* 2001;42:110–116.
- [248] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Volpicelli JR, Calarco JS, Lucey MR. Drinking behavior and motivation for treatment among alcohol-dependent liver transplant candidates. *J Addict Dis* 2001;20:105–119.
- [249] Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving 10 years after liver transplantation. *Clin Transplant* 2010;25:360–367.
- [250] Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoraval F, Metreau JM, Fagniez PL, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999;67:418–421.
- [251] Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84–91.
- [252] Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, Windhager T, Rockenschaub S, Sporn E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000;13:129–135.
- [253] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239:93–98.
- [254] Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2012;56:S39–S45.