

# 酒精性肝炎的临床病理及发病机制研究进展

蔡文娟 王政禄

天津市第一中心医院病理科, 300192

通信作者: 王政禄, Email: 13920474643@163.com

**【摘要】** 酒精性肝炎(AH)是一种急性严重的失代偿性酒精性肝病(ALD),常见于重度饮酒者。AH发病机制可能与酒精的代谢、炎症和遗传等多种复杂因素的相互作用有关,在连续酒精暴露背景下出现包括肝细胞脂肪变性、肝脏炎症和纤维化等病理学改变。现通过总结近年来关于ALD的临床病理特点、发病机制以及预后评价研究等相关文献,全面了解AH的发病机制及病理生理学特点,为AH的临床诊断及治疗提供理论依据。

**【关键词】** 酒精性肝炎; 发病机制; 病理特点; 预后评估

**基金项目:** 国家人类遗传资源共享服务平台(2005DKA21300); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2018PT32021)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.032

## Advances on researches of clinical pathology and pathogenesis in patients with acute alcoholic hepatitis

Cai Wenjuan, Wang Zhenglu

Department of Pathology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Wang Zhenglu, Email: 13920474643@163.com

**【Abstract】** Alcoholic hepatitis (AH) is an acute severe decompensated alcoholic liver disease (ALD), commonly occurring in heavy drinkers. The pathogenesis of AH is still not fully understood, which may be related to the interactions of multiple complex factors such as alcohol metabolism, inflammation and heredity, etc. Under the background of continuous alcoholic exposure, the pathological changes include hepatocyte steatosis, liver inflammation and fibrosis occurring in the body. This paper summarizes the recent research literatures related to the clinicopathological features, pathogenesis and prognosis evaluation of ALD to comprehensively understand the pathogenesis and pathophysiological characteristics of AH in order to provide theoretical basis for clinical diagnosis and treatment of this disease.

**【Key words】** Alcoholic hepatitis; Pathogenesis; Pathological characteristics; Prognosis assessment

**Fund program:** National Human Genetic Resources Sharing Service Platform (2005DKA21300); Basal Science Research Fund of Central Public Welfare Scientific Institution of China Medical Scientific Institution (2018PT32021)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.032

在全球范围内,由于饮酒导致的酒精性肝病(ALD)发生率呈现逐年增高趋势,在发达国家酒精引起的疾病仅次于烟草。急性酒精性肝炎(AH)是ALD的严重失代偿期表现,短期病死率约为30%~50%<sup>[1]</sup>,常见于重度酗酒者,其临床特点包括黄疸、厌食、肝肿大和全身炎症反应综合征(SIRS)等。根据世界卫生组织(WHO)统计,2010年,酒精性肝硬化造成493300例患者死亡,占各类型肝硬化的47.9%,占所有死亡患者数的0.9%<sup>[2]</sup>。全面了解酒精所致ALD的基本机制,对于改善严重AH患者的临床结果至关重要。

### 1 ALD 的诊断标准

由美国国家酒精滥用和酒精中毒研究所(NIAAA)提出的AH诊断共识包括:大量饮酒(酒精>50g/d),≤60d内出现黄疸,病程>6个月,血清胆红素>51.3μmol/L,血清天冬氨酸转氨酶(AST)升高(50~400U/L),AST和血清丙氨酸转氨酶(ALT)比率>1.5,且没有其他原因<sup>[3]</sup>。以往研究表明,仅依靠临床标准诊断为AH的患者中有10%~15%没有特征性肝脏组织学改变,因此,NIAAA建议将AH分为确定(肝脏活检确诊)、高度可疑(存在临床和实验室特征且没有混淆疾病)和可疑(存在混淆疾病)3种类型,有助于指导AH的治疗。

### 2 流行病学及危险因素

1999至2013年导致美国中年人病死率增加的主要原因是药物和酒精中毒,其中慢性肝病和肝硬化的病死率明显增加,2010年,由于肝脏疾病导致约100万例患者死亡,病死率逐渐上升,约占全球总病死率的2%<sup>[2]</sup>。Liangpunsakul<sup>[4]</sup>统计了2007年美国所有入院患者中诊断为AH占0.71%。因此,严重AH如不及时治疗,短期病死率很高。2011年,美国医院收治的1600余例AH患者中,28%接受糖皮质激素治疗,17%接受己酮可可碱(PTX)治疗,但疗效并不显著<sup>[5]</sup>。

目前已经确定AH的危险因素包括女性、体质量指数(BMI)和遗传<sup>[6]</sup>。BMI升高是酒精性脂肪性肝炎(ASH)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的危险因素,区分ASH和NASH通常取决于酒精的摄入量和快速发作的黄疸,但肥胖和代谢综合征引起的脂肪增多可能增加酒精引起损伤的风险。

### 3 临床表现

AH患者通常表现为营养不良、低血压、心动过速、发热、黄疸、肝肿大、腹水和(或)肝性脑病、心动过速、呼吸急促、白细胞增多以及SIRS等,其中黄疸、腹水和肝性脑病较为常见。血清AST>正常上限的2倍,但很少超过300kU/L,

ALT水平较低。在过量饮酒患者血清中, $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)水平的升高比AST或ALT升高更敏感,但其特异性较低为65%~80%<sup>[7]</sup>。其他生化指标改变包括低钾血症、低镁血症、高尿酸血症、高甘油三酯(TG)和高铁蛋白血症等。白细胞增多症和血小板减少症在肝硬化患者中常见,血小板减少可能是暂时或持续性的。SIRS的存在增加了多器官功能衰竭(MOF)的风险和病死率<sup>[6]</sup>。

#### 4 病理学特点

酒精摄入量>40 g/d可引起肝脏病理学改变,几乎所有饮酒者都出现肝细胞脂肪变性。10%~35%酗酒者中出现不同程度肝脏炎症和进行性纤维化。AH的病理学表现包括肝细胞脂肪变性和气球样变性、肝实质炎症、肝细胞胆汁淤积、肝窦纤维化,以及马洛里小体和巨大线粒体。肝细胞脂肪变性伴多形核白细胞为主的炎症细胞浸润,小叶中心区肝细胞气球样变,马洛里小体形成和肝脏网状纤维化,脂肪变性、炎症和纤维化是在长期酒精暴露的病理学结果,10%~15%大量饮酒者出现肝硬化,且肝细胞癌(HCC)的发病率每年上升约1%~2%<sup>[8]</sup>。

#### 5 致病机制

**5.1 乙醛和活性氧损伤:**ALD的发病机制仍未完全明确,可能与行为、环境和遗传因素之间的相互作用有关。导致ALD的关键因素是乙醇的降解产物第一代谢物乙醛的直接毒性作用。两种主要的酶系统可以通过氧化降解将乙醇代谢为乙醛,其中乙醇脱氢酶位于胞质溶酶体中,但不能根据需要上调,在大量饮酒者中位于线粒体中的细胞色素P450 2E1(CYP2E1)可升高10~20倍。两种酶系统虽然降解了乙醇和其他有机物质,但由于产生乙醛而引起酒精相关毒性。CYP2E1还通过形成活性氧(ROS)而造成氧化损伤,摄入酒精40 g/d并持续1周即可导致肝脏CYP2E1活性增强。乙醛是实验动物和人类的一种致癌物质,是酒精相关癌症发生的重要原因<sup>[9]</sup>。

**5.2 内毒素与细胞因子:**AH患者由于肠道通透性增加,出现高水平的内毒素血症<sup>[10]</sup>,内毒素与库普弗细胞的CD14分子结合,诱导库普弗细胞活化释放 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )导致肝细胞损伤。白细胞介素(IL-1、IL-8、IL-17)和骨桥蛋白等细胞因子以及趋化因子(CXCL1~6)等可促进AH的炎症和纤维化过程,并可引起SIRS,高水平促炎因子可增加AH患者的死亡风险<sup>[11]</sup>。

**5.3 促进肝脏纤维化:**活化的肝星状细胞(HSC)和肌成纤维细胞(MFB)产生过量细胞外基质(ECM),导致肝脏结构改变促进其纤维化变形而造成进行性肝功能障碍<sup>[12]</sup>;同时活化的库普弗细胞和其他炎症细胞可产生促纤维化细胞因子,如血小板衍生生长因子(PDGF)和转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1),刺激HSC和MFB产生大量胶原蛋白、非胶原糖蛋白、蛋白多糖和糖胺聚糖,并可下调降解基质金属蛋白酶(MMP)促进纤维化形成。

**5.4 诱发HCC:**酒精性肝硬化患者发生HCC的机制与许多病理生理学改变有关。乙醛是一种高反应性诱变剂,可形成稳定的DNA复合物,引起点突变和染色单体移位,抑制

DNA修复,并通过诱导CYP2E1改变DNA甲基化,引起表观遗传修饰。甲基化可引起肿瘤抑制基因下调和癌基因上调,导致HCC的发生<sup>[9]</sup>。

**5.5 抑制肝脏再生:**肝脏再生能力减弱在AH中起重要作用,在接受肝移植的患者肝脏中发现,与再生相关的细胞因子表达减少并缺乏有增殖能力的肝细胞<sup>[13]</sup>。研究证实,AH患者中如果存在增殖性肝细胞,患者预后较好<sup>[14]</sup>。此外,在重型AH患者中出现的类似胆管反应的HSC的大量扩增,但HSC不能分化为成熟肝细胞,并且与疾病严重程度(如短期病死率)呈正相关。

#### 6 预后评估标准

**6.1 Maddrey 判别函数(MDF):**MDF是在一项安慰剂对照研究中被描述,用以评估55例AH患者皮质类固醇的治疗效果,应用血清胆红素和凝血酶原时间(PT)来预测AH患者28 d内病死率>50%。多中心随机试验表明,严重AH且MDF评分>32分的患者才能从糖皮质激素治疗中获益<sup>[15]</sup>。MDF评价标准公式为:4.6×PT+血清胆红素水平,使用PT的延长而不是PT的绝对值来修改该评分(修正的判别函数或MDF)。没有治疗且MDF评分 $\geq$ 32分(或)存在肝性脑病患者的28 d病死率约为65%。目前指南建议,MDF评分 $\geq$ 32分的AH患者应考虑进行皮质类固醇治疗。MDF的优点是可在许多临床试验中进行简单的计算和验证。最近的研究显示,安慰剂组的短期病死率为17%相比美国多中心试验的35%并不低,可能是因为支持治疗的改善<sup>[16]</sup>。

**6.2 Lille 评分:**Lille评分(Lille评分从0~1分),是根据使用类固醇治疗第1周获得的数据来预测患者是否可能有良好的预后,可准确预测ALD患者存活率<sup>[17]</sup>。约40%的严重AH患者类固醇治疗无效,一项关于320例严重AH患者的肝活检显示,可以依据胆红素水平和其他变量的早期变化来识别类固醇无应答者。Lille评分 $\geq$ 0.45分患者存活率低,对于1周内Lille $\geq$ 0.45分的患者,将停用皮质类固醇。在对641例AH患者肝活检显示,Lille评分<0.16、0.16~0.56和>0.56分3组与存活率呈线性相关,6个月存活率分别为87%、70%和21%。Lille评分的缺点是不能指导类固醇治疗何时开始。对于首次发生重型ALD且对药物治疗无效的患者,Lille评分>0.45分,早期肝移植能提高患者的存活率<sup>[18]</sup>。

**6.3 终末期肝病模型(MELD)评分:**MELD评分最初是用来预测经颈静脉肝内门体分流术肝硬化患者的存活率,经过修订和验证,目前可用于预测肝硬化患者的存活率,是肝移植中器官供体分配的基础<sup>[19]</sup>。最近的研究表明,MELD评分可用于预测未接受糖皮质激素治疗严重AH患者的病死率,其敏感度为75%<sup>[20]</sup>,特异度为75%,与MDF类似。

**6.4 格拉斯哥AH评分(GAHS):**GAHS是对AH患者的回顾性分析,是基于年龄、血清胆红素、尿素氮、PT和外周血白细胞计数的评分系统,是使用逻辑回归来确定与病死率相关的变量<sup>[21]</sup>,克服了MDF低特异性和MELD评分缺乏最佳预测点的缺点。GAHS $\geq$ 9分时预测28 d和84 d病死率方面比MDF更准确,预测28 d病死率方面与MELD相当。

**6.5 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 分级:** CTP 肝功能分级传统上用于肝硬化患者,对于 A、B 和 C 期,1 年时的病死率分别为 10%~15%、25%~30% 和 70%~80%。虽然 CTP 分级不是 AH 患者的传统评分系统,但 CTP 评分可用于预测 AH 患者 3~6 个月的病死率。目前,CTP 评分并未广泛用于评估 AH 的严重程度<sup>[22]</sup>。

理想的预后评分系统应该简单、准确、有效,并且应该能指导治疗的开始和反应。但目前仍没有一个评分系统可以用来准确预测 ALD 全时期范围。目前,MDF 评分继续用于开始治疗,并且 Lille 评分用于指导治疗反应, MELD 评分还显示可预测 28 d 和 90 d 病死率, GAHS 也可预测 90 d 病死率<sup>[23]</sup>。因此仍需通过探究 AH 的发病机制以及病理学模型,以获得更好的评价标准诊断疾病进展、指导治疗。

## 7 小结与展望

虽然有关 AH 的流行病学、发病机制、临床病理学和预测方面的研究有了初步成果,但仍难以满足现阶段临床诊断和治疗的需求。进一步深入研究 AH 的基本发病机制和病理学改变,不仅对于改善患者临床结果至关重要,也为延缓疾病进展提供了理论支持。对于 AH 患者疾病严重程度的评估是一个重要且实际的问题,目前, MDF、Lille、MELD、ABIC 和 GAHS 评分均可用于指导治疗和预测预后,但仍缺少一个可以准确预测整个病程的评分系统。

## 参考文献

- [1] Jinjuvadia R, Liangpunsakul S. Trends in alcoholic hepatitis-related hospitalizations, financial burden, and mortality in the united states [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49 (6): 506-511. DOI: 10.1097/MCG.000000000000161.
- [2] Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9682): 2223-2233. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60746-7.
- [3] Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.042.
- [4] Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45 (8): 714-719. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181fdef1d.
- [5] Nguyen TA, DeShazo JP, Thacker LR, et al. The worsening profile of alcoholic hepatitis in the United States [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40 (6): 1295-1303. DOI: 10.1111/acer.13069.
- [6] Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, 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. DOI: 10.1002/hep.27779.
- [7] Beier JL, Artele GE, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13 (1): 56-64. DOI: 10.1007/s11894-010-0157-5.
- [8] Singal AK, Kodali S, Vucovich LA, et al. Diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis: a systematic review [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40 (7): 1390-1402. DOI: 10.1111/acer.13108.
- [9] Villanueva A, Portela A, Sayols S, et al. DNA methylation-based prognosis and epdrivers in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 61 (6): 1945-1956. DOI: 10.1002/hep.27732.
- [10] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (5): 1572-1585. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002.
- [11] Roh YS, Zhang B, Loomba R, et al. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309 (1): G30-41. DOI: 10.1152/ajpgi.00031.2015.
- [12] Schuppan D. Liver fibrosis: common mechanisms and antifibrotic therapies [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39 Suppl 1: S51-59. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.05.005.
- [13] Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis [J]. *Gut*, 2015, 64 (12): 1949-1960. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308410.
- [14] Lanthier N, Rubbia-Brandt L, Lin-Marq N, et al. Hepatic cell proliferation plays a pivotal role in the prognosis of alcoholic hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (3): 609-621. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.003.
- [15] Wang W, Xu Y, Jiang C, et al. Advances in the treatment of severe alcoholic hepatitis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35 (2): 261-273. DOI: 10.1080/03007995.2018.1479247.
- [16] Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical management of severe alcoholic hepatitis: expert review from the clinical practice updates committee of the AGA institute [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (1): 5-12. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.047.
- [17] Giard JM, Dodge JL, Terrault NA. Superior wait-list outcomes in patients with alcohol-associated liver disease compared with other indications for liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2019, 25 (9): 1310-1320. DOI: 10.1002/lt.25485.
- [18] 王永磊. 重型酒精性肝病早期肝移植的选择 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2013, 1 (1): 64.  
Wang YL. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2013, 1 (1): 64.
- [19] Testino G, Leone S. Acute alcoholic hepatitis: a literature review and proposal of treatment [J]. *Minerva Med*, 2018, 109 (4): 290-299. DOI: 10.23736/S0026-4806.17.05431-3.
- [20] Gholam PM. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis [J]. *Clin Liver Dis*, 2016, 20 (3): 491-497. DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.007.
- [21] Saha B, Tornai D, Kodys K, et al. Biomarkers of Macrophage Activation and Immune Danger Signals Predict Clinical Outcomes in Alcoholic Hepatitis [J]. *Hepatology*, 2019, 70 (4): 1134-1149. DOI: 10.1002/hep.30617.
- [22] Schilsky ML, Moini M. Advances in liver transplantation allocation systems [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (10): 2922-2930. DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2922.
- [23] Gupta T, Dhiman RK, Rathi S, et al. Impact of hepatic and extrahepatic insults on the outcome of acute-on-chronic liver failure [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7 (1): 9-15. DOI: 10.1016/j.jceh.2016.10.006.

(收稿日期: 2019-09-24)

## 广告声明

依照广告审批的相关规定,按广告厂家要求,本刊刊登的岩舒复方苦参注射液广告图片和内容均按广告审查批准文号的原件刊出,故广告内容中“肌肉注射”未按标准医学名词术语修改为“肌内注射”;“成份”未按标准医学名词术语修改为“成分”,部分药品使用方法仍用汉字表示。特此声明!