

# 酒精性肝病中西医研究进展

郭群,梁健,邓鑫,阳磊,周蒙,陈琦华

(广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁,530011)

[关键词] 酒精性肝病;中西医研究;综述,学术性

[中图分类号] R259.75 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.10.069

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指长期大量饮酒引起的肝病。在早期阶段,它通常表现为酒精性脂肪肝,进一步发展为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化<sup>[1]</sup>。当人体摄入的酒精量超过负荷量或者代谢功能障碍时,便会在体内累积,导致肝损害<sup>[2]</sup>。当前酒精已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝损害原因。由于肝脏强大的代偿能力,被诊断为酒精性肝病的患者,大多已进展至酒精性肝炎或酒精性肝纤维化,所以,有效地抗肝细胞脂肪病变和抗肝纤维化成为治疗 ALD 的重点。目前,除限制酒精摄入、改善生活习惯和支持治疗外,暂时无疗效显著的治疗 ALD 的方法<sup>[3]</sup>。现将 ALD 的中西医研究进展作如下综述。

## 1 西医研究

1.1 流行病学调查 世界卫生组织(WHO)明确指出了乙醇对人体的危害,过量饮酒导致4%的患病率和3.2%的病死亡率<sup>[4]</sup>,大量饮酒可大大降低男性的生活质量<sup>[5]</sup>。欧洲的一项调查结果显示,除病毒相关性患者,有96.2%的严重嗜酒者患有肝硬化<sup>[6]</sup>。黄顺玲等<sup>[7]</sup>对湖南省ALD患者增长率调查显示,1988—2000年湖南省酒精性肝病增长率为14.3%。延华等<sup>[8]</sup>对西北地区(新疆、甘肃和陕西)酗酒人群进行调查,结果显示由于长期饮酒,成人ALD患病率已高达8.7%。云南元江少数民族酒精性肝病流行病学调查显示,哈尼族患病率为6.84%、彝族4.72%、汉族4.48%<sup>[9]</sup>。黄坚强等<sup>[10]</sup>通过回顾性分析,对海南地区不同民族人群患ALD的相关因素和临床疗效分析比较,发现在失代偿性酒精性肝硬化患者中,黎族人群较汉族人群症状较轻,总体预后较汉族人群更好。不同地区、不同种族的流行病学调查结果迥然不同,这可能与不同地区、不同人群的遗传背景、环境、饮食习惯、肥胖等因素相关<sup>[11]</sup>。

1.2 发病机制 乙醇对肝脏的损害机制尚不明确,目前学者认为发病机制可能与氧化应激、促炎因子释放、二次打击、肠道菌群失调等有关,而其中受多数学者所追捧的,当属“二次打击学说”。研究发现约90%的酒精摄入后最终由肝脏代谢<sup>[12]</sup>,酒精摄入为初次打击,并经氧化反应的刺激,增加了活性氧(ROS)的产生,导致肝脏中脂质累积,同时,

在脂质过氧化及炎性细胞的双重作用下,脂肪肝细胞遭受了第二次打击,最终导致肝细胞炎症坏死<sup>[13-15]</sup>。所以,戒酒与抗氧化应激反应是ALD的重要治疗手段。

## 1.3 临床治疗

1.3.1 戒酒 戒酒是ALD必不可少的治疗手段,能够减少肝细胞脂肪变性、肝细胞进行性坏死,减少TGF- $\beta$ 1及其受体和Smad3的表达,上调Smad7的表达,从而防止肝纤维化的进展<sup>[16]</sup>。沈靖等<sup>[17]</sup>通过戒酒互助小组对患者进行辅导性干预方式,降低患者复饮率,结果显示对照组的再饮率为36.84%,治疗组的再饮率为16.22%。张平<sup>[18]</sup>将ALD患者随机分为2组,对照组予常规药物治疗,干预组除常规药物治疗,每月对患者跟踪调查并进行戒酒督导,共为期12个月的生活干预。12个月后将2组患者进行生活质量评价,干预组的生活质量,如日常生活能力、社会活动能力、抑郁心理状态等,明显高于对照组,差异有统计学意义。ALD患者饮酒时间长,成瘾性大,戒酒难度高,但通过专业医护人员戒酒宣传、督导,能够大大降低患者对酒精的依赖性,增强其戒酒自信心。

1.3.2 药物治疗 多烯磷脂酰胆碱是一种常用的治疗ALD的药物,用于减少氧化应激和脂质过氧化,以保护肝细胞免受乙醇损害的作用。袁红等<sup>[19]</sup>在合理膳食和严格限制乙醇的基础上,对符合酒精性肝病诊断标准的60例患者使用多烯磷脂酰胆碱进行治疗。结果表明,多烯磷脂酰胆碱能显著改善患者肝区疼痛、全身不适、腹胀、食欲不振等症状,肝功能和血脂也有明显改善。穆筱梅等<sup>[20]</sup>、左玉等<sup>[21]</sup>、崔洁等<sup>[22]</sup>研究表明,磷脂在降血脂、清除自由基、活化细胞、维持新陈代谢、增强免疫力和再生能力等方面发挥着重大的作用。多烯磷脂酰胆碱是由大豆中提取,有着类似于磷脂的独特药理作用,能够加速脂肪及胆固醇在肝脏的代谢,加快组织的再生,并能有效减少组织学恶化的趋势,并有不同程度的清除自由基、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞器等作用。有研究<sup>[23-25]</sup>表明还原型谷胱甘肽含有多种抗氧化剂,可与肝脏中的有毒代谢产物结合。它能够抑制肝内过氧化物的产生,保护肝组织,并抑制肝纤维化的发展。二甲双胍

是一款临床用于2型糖尿病治疗的药物,在近年研究中也发现可通过减少脂肪在肝内的蓄积来减轻肝损伤。

## 2 中医药研究

2.1 病因病机 根据本病病因、病理及临床特征,可将其归属于中医学的“酒癖”“酒疸”“酒臌”等范畴。“酒癖”的名字最初由巢元方提出,《诸病源候论·卷二十》载:“夫酒癖者,因大饮酒后,渴而引饮无度,酒与饮俱不散,停滞于胁肋下……,其状肋下弦急而痛。”长期酗酒,饮酒无度难以戒断,摄入大量的乙醇超出人体负荷而出现诸如胁肋不适、右肋硬块、恶心呕吐、食欲不良、疲惫乏力、腹胀、头晕等症状,这与ALD症状与体征相似。《圣济总录》中记载:“论曰胃弱之人,因饮酒过多,酒性辛热,……肋下弦急胀满,或致痛闷,肌瘦不能食,因酒得之。”平素大量饮酒,导致肝气受损,疏泄失职,病程迁延日久难愈,或治不得法。若继续饮酒,湿热酒毒中伤脾胃,脾湿内生,脾失运化,肝失疏泄,湿热蕴结,聚集成痰,缠绵不愈,伤及正气,气血同病,肝脾两伤,气、血、痰与酒毒相互搏结,停于胁下,而见四肢明显消瘦,腹部膨隆、肋肋部明显积块,故成积聚、臌胀等病症,这与酒精性肝硬化发生发展过程相同。

2.2 辨证施治 田德禄教授根据病机演变将ALD分为三期,初期治以湿阻气滞为主,相当于酒精性脂肪肝,方选柴胡疏肝散加减;中期气滞、血瘀、痰阻是主要因素,相当于酒精性肝炎,方选柴胡疏肝散和膈下逐瘀汤;后期邪正的消长盛衰发生转归,此时邪气旺盛,正气渐衰,疾病趋向恶化,相当于酒精性肝硬化,以攻补兼施为主要治法,方选八珍汤合酒积丸加减<sup>[26]</sup>。张九香<sup>[27]</sup>根据八纲辨证及脏腑辨证将ALD分为肝郁脾虚型、湿热蕴结型、气滞血瘀型、肝肾阴虚型、脾肾阳虚型五型论治。

2.3 中西医结合治疗 近年来,越来越多的文献报道中西医结合治疗ALD有显著疗效,有望成为治疗的新模式。魏华等<sup>[28]</sup>采用中药联合西药治疗ALD的疗效,并与纯西药组比较,结果发现,中西医结合组对肝功能有明显改善,且较纯西药组不良反应减少,临床疗效理想。卞耀臣等<sup>[29]</sup>在治疗酒精性肝硬化腹水患者时,在常规利尿、保肝等基础上治疗加用中药治疗,其有效率为97.44%,而纯西药组为86.11%。刘杰<sup>[30]</sup>使用大柴胡汤联合硫普罗宁片治疗酒精性肝炎38例,结果显示结合组有效率明显高于纯西药治疗组。

## 3 小结

虽然,目前西药已能快速控制ALD病情发展,但其研究已经到了一个新的瓶颈,在新药的开发及其药物的作用靶点等方面均面临着诸多问题。在我国,由于国土面积辽阔、人口众多,对开展全国性大规模的流行病学调查形成诸多不利因素,目前尚缺乏该方面流行病学调查,尚需学者完善。中医中药治疗ALD有着不错的疗效,总的治法则以理气、活血、扶正祛邪为主,但临床具体的辨证分型及治法

方药莫衷一是。目前中医药在ALD运用研究仍处于临床观察阶段,缺乏现代实验手段的检测,缺乏大量的数据报道,且无远期疗效及毒副作用评价,因此在统一辨证分型及治法方药,观察远期疗效及毒副作用评价等方面,有待进一步研究、完善。而中西医结合疗法是治疗ALD的新模式,逐渐成为本领域研究的一大热点,可以兼合中医药扶正祛邪,补益人体正气,又有西药快速起效,缓解症状的优势。

## 参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013.409-411.
- [2] 拓楠,余宏宇,杨晓群,等.胃黏膜保护剂及抑酸剂对乙醇性胃黏膜损伤的预防研究[J].国际消化病杂志,2009,29(5):359-361,366.
- [3] 拜勒斯著.马晓莹译.胃肠和肝脏疾病治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2010:64-65.
- [4] Anon. Public health problems caused by harmful use of alcohol: report by the secretariat [J]. European Journal of public Health, 2005,20(2):128-129.
- [5] Global status report on alcohol 2004 World Health Organization [J]. Canadian Journal of public Health,2006,97(5):408,417.
- [6] Horie Y, Ishii H, Hibi T. National survey of alcoholic liver disease in Japan [J]. Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi, 2004,39(6):505-510.
- [7] 黄顺玲,戴水奇,张雪红,等.湖南省酒精性肝病流行病学调查概况[J].中国医师杂志,2005,7(3):426-427.
- [8] 延华,张粉利,高艳琼,等.饮酒与酒精性肝病流行病学调查研究[J].陕西医学杂志,2015,44(7):917-918,920.
- [9] 姚锦慧,赵秋冬,熊鹏芬,等.云南元江少数民族酒精性肝病流行病学调查[J].胃肠病学和肝病杂志,2011,20(12):1137-1139.
- [10] 黄坚强,陈军,谭琰.海南地区黎、汉族人群患酒精性肝病的相关因素分析和临床疗效分析比较[J].海南医学院学报,2011,17(9):1175-1178.
- [11] Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as co-factors of risk for alcohol induced liver damage. The DEIonysos Study Group [J]. Gut, 1997,41(6):845-850.
- [12] Everitt H, Hu M, Ajmo JM, et al. Ethanol administration exacerbates the abnormalities in hepatic lipid oxidation in genetically obese mice [J]. Am J physiol: Gastrointest Liver physiol, 2013, 304(1):38-47.
- [13] Sugimoto K, Takei Y. Pathogenesis of alcoholic liver disease [J]. Hepatol Res, 2017,47(1):70-79.
- [14] Galicia - Moreno M, Gutiérrez - Reyes G. The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease [J]. Rev Gastroenterol Mex, 2014,79(2):135-144.
- [15] Zhong W, Zhao Y, Sun X, et al. Dietary zinc deficiency exaggerates ethanol induced liver injury in mice: involvement of intrahepatic and extrahepatic factors [J]. PLoS One, 2013,8(10):76522.

## 参考文献

- [1] Zaki M, Kholoussi S, Ismail S, et al. Metabolic abnormalities in young Egyptian women with polycystic ovary syndrome and their relation to ADIPOQ, gene variants and body fat phenotype[J]. Egypt J Med Hum Genet, 2015, 16(4): 367-374.
- [2] 方庆霞, 邹萍, 李坤寅. 针刺促排卵对多囊卵巢综合征患者卵泡发育及生殖激素的影响[J]. 北京中医药, 2016, 35(3): 198-201.
- [3] 林婉珊, 皮敏, 卓缘圆, 等. 调任通督针刺法治疗肾虚型多囊卵巢综合征性不孕症的疗效观察[J]. 中医药导报, 2018, 24(4): 80-82.
- [4] 郭蓉. 子午流注纳甲法治疗多囊卵巢综合征排卵障碍的临床研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [5] 彭艳, 丛晶, 胡妮娜, 等. 针刺化痰法对多囊卵巢综合征的临床疗效评价[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(2): 5-8.
- [6] 张艺萍. 针刺促排卵对多囊卵巢综合征患者卵泡发育的超声监测研究[J]. 陕西中医, 2017, 38(7): 960-961.
- [7] 虞莉青, 曹连瑛, 谢菁, 等. 电针联合克罗米芬干预多囊卵巢综合征促排卵助孕的疗效研究[J]. 中国针灸, 2018, 38(3): 263-268.
- [8] 金春兰, 庞然, 黄建梅, 等. 电针对多囊卵巢综合征患者身心健康的影响: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2016, 36(6): 591-595.
- [9] 杨宝芝, 崔薇, 李静. 电针对多囊卵巢综合征患者卵子质量及妊娠结局的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(2): 151-156.
- [10] 陈俞儒. 艾灸子宫穴在多囊卵巢综合征诱发排卵中的临床研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(13): 117-118.
- [11] 李金燕, 唐嫒, 姚玲. 肥胖型多囊卵巢综合征致不孕患者采用中药内服、艾灸与西药联合治疗的临床效果[J]. 世界中医药, 2017, 12(2): 331-333+337.
- [12] 李坤, 高坤, 马玉侠, 等. 隔药灸脐法与口服克罗米芬对多囊卵巢综合征患者排卵疗效的对比观察[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(8): 50-52.
- [13] 陈丹. 隔药灸为主治疗多囊卵巢综合征患者月经失调的临床疗效观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- [14] 宋映星, 李永凯. 温针配合周期疗法治疗多囊卵巢综合征痰湿型合并不孕临床观察[J]. 陕西中医, 2017, 38(8): 1076-1077.
- [15] 林旭明, 刘猛, 任珍, 等. 温针灸治疗多囊卵巢综合征 30 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(4): 94-95.
- [16] 陈莉. 穴位埋线对肥胖型多囊卵巢综合征患者的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2018, 10(10): 36-37.
- [17] 吴丹, 丛慧芳. 穴位埋线联合穴位贴敷治疗多囊卵巢综合征(肾虚痰湿证)的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(11): 11-15.
- [18] 王春风. 穴位注射治疗多囊卵巢综合征不孕不育患者的疗效观察[J]. 系统医学, 2017, 2(11): 100-104.
- [19] 廖永红. 穴位注射治疗多囊卵巢综合征不孕不育患者的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2016, 3(6): 45-46.
- [20] 莫燕奇. 穴位注射治疗多囊卵巢综合征不孕不育效果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(15): 2784-2785.
- [21] 孟延兵, 王素玲. 脐灸加腹针治疗多囊卵巢综合征脾肾阳虚证的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(1): 20-23.
- [22] 王成研. 腹针对多囊卵巢综合征(PCOS)促排卵的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(69): 99.
- [23] 李莎. 腹针治疗多囊卵巢综合征月经不调的临床研究[J]. 大家健康: 学术版, 2016, 10(10): 203.
- [24] 马晶晶. 电针配合耳穴贴压对多囊卵巢综合征患者影响[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(21): 65-66.
- [25] 李茜茜, 钟伟泉, 张健, 等. 针刺加耳穴贴压治疗多囊卵巢综合征临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(8): 895-899.
- (收稿日期: 2018-10-26)
- (上接第178页)
- [16] 邓鑫, 梁健, 黄彬, 等. 天然牛磺酸对肝纤维化大鼠 TGF- $\beta$ -1/Smad 信号通路的影响[J]. 大连医科大学学报, 2007, 29(4): 336-339.
- [17] 沈靖, 黄芳芳, 王珠美. 戒酒互助小组对酒精性肝病患者饮酒行为自我管理的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(10): 904-908.
- [18] 张平. 社区戒酒督导对提高酒精性肝病患者生活质量的影响[J]. 肝脏, 2014, 19(7): 558-559.
- [19] 袁红, 谌建军, 刘明刚, 等. 多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝病的临床观察[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(6): 229-230.
- [20] 穆筱梅, 钟振声. 维生素 E、维生素 C 和 BHT 对大豆磷脂脂质体的抗氧化作用[J]. 大豆科学, 2006(4): 434-437.
- [21] 左玉, 李鹏鸽, 朱瑞涛, 等. 豆甾醇在大豆磷脂脂质体中的抗氧化作用[J]. 食品与发酵工业, 2015, 41(6): 118-124.
- [22] 崔洁, 刘小芳, 董喆, 等. DHA-磷脂对肥胖小鼠脂质代谢的影响[J]. 中国油脂, 2014, 39(1): 27-31.
- [23] 高健, 吴显才, 李孝生, 等. 还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病的研究[J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(7): 809-811.
- [24] 何瑜, 陈红, 杨克虎, 等. 还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(11): 912-916.
- [25] 李丽军, 李卫. 还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病 35 例临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2007, 10(5): 329-330.
- [26] 马卫国, 张良, 叶永安. 田德禄教授治疗酒精性肝病的经验探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17(2): 111-112.
- [27] 张九香. 浅谈酒精性肝病的中医治疗[J]. 湖南中医杂志, 2006, 22(2): 75.
- [28] 魏华, 叶志伟. 中西医结合治疗酒精性肝病的临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(2): 60-62.
- [29] 卞耀臣, 徐纪文. 中西医结合治疗酒精性肝硬化腹水 39 例[J]. 河南中医, 2009, 29(7): 693-694.
- [30] 刘杰. 中西医结合治疗酒精性肝炎 38 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(36): 4049-4088.
- (收稿日期: 2018-10-27)