

· 综述 ·

酒精性肝病治疗的新进展

侯羽菲¹, 陈吉² (通讯作者*)

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特; 2. 内蒙古医科大学第三附属医院消化内科, 内蒙古 包头)

摘要: 酒精性肝病 (Alcoholic liver disease, ALD) 是一种慢性肝脏疾病, 包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭。长期过量酒精摄入是导致疾病的主要原因, 目前酒精性肝病的最重要治疗是戒酒, 再根据病情严重程度采取相应的治疗措施, 主要包括营养治疗、药物治疗及外科肝移植治疗等。一些可能措施有待更深入研究, 如中医药疗法、肠道微生物、干细胞治疗等。新型安全高效的病理生理主导的治疗方法是治疗酒精性肝病的必然趋势, 如 CXC 趋化因子, IL-22, 补体, 骨桥蛋白, 内源性大麻素等。

关键词: 酒精性肝病; 治疗; 类固醇激素; 肠道微生物; 肝移植; 新靶点

中图分类号: R575.5 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.72.067

本文引用格式: 侯羽菲, 陈吉. 酒精性肝病治疗的新进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(72):156-159.

New Progress in the Treatment of Alcoholic Liver Disease

HOU Yu-fei¹, CHEN Ji^{2*}

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia; 2. Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou Inner Mongolia)

ABSTRACT: Alcoholic liver disease (ALD) is a chronic liver disease that includes alcoholic fatty liver, alcoholic hepatitis, alcoholic cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver failure. Long-term excessive alcohol intake is the main cause of disease. At present, the most important treatment for alcoholic liver disease is abstinence, and then take corresponding treatment measures according to the severity of the disease, including nutritional therapy, drug treatment, and surgical liver transplantation. Some possible measures need to be further studied, such as traditional Chinese medicine therapy, intestinal microbes, and stem cell therapy. A new safe and effective pathophysiological treatment is an inevitable trend in the treatment of alcoholic liver disease, such as CXC chemokine, IL-22, complement, osteopontin, endogenous cannabinoids.

KEY WORDS: Alcoholic liver disease; Treatment; Steroid hormones; Intestinal microbes; Liver transplantation; New targets

0 引言

酒精性肝病 (Alcoholic liver disease, ALD) 是一种长期饮酒所致的慢性肝病。病变初期表现为酒精性脂肪肝, 进而可发展为酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化。严重的酗酒可以诱发广泛的肝细胞坏死甚至造成肝衰竭^[1]。在我国, 随着生活水平的提高, 嗜酒人数在逐年上升, 酒精性肝病也日渐成为影响人们健康的慢性疾病之一。近年来各省份的流行病学显示, 南方、西北及东北部分地区 ALD 患病率在 4.34%~8.7%, 呈逐年上升趋势^[2-5], 但我国尚缺乏全国性的酒精性肝病流行病学资料。在北美、欧洲等发达地区, ALD 是肝硬化的首要原因^[6]。2010 年中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会组将 ALD 分型为: 轻症 ALD、酒精性脂肪肝 (Alcoholic steatosis, AS)、酒精性肝炎 (Alcoholic hepatitis, AH) 和酒精性肝硬化 (Alcoholic liver cirrhosis, ALC)^[1]。ALD 发病率逐年上升, 成为全世界关注的重要问题, 但目前仍没有 FDA 批准的治疗^[7]。本文就目前治疗研究进展做出总结。

1 戒酒

随着饮酒人数及饮酒量的增加, 酒精性肝病 (ALD) 越来越普遍, ALD 及其急性并发症会增加人们医疗负担、就医成本及资源利用^[8]。在疾病的早期阶段, 戒酒可以一定程度上改善肝功能生化指标、组织学、影像学表现, 可以使单纯酒精性脂肪肝得到控制, 延缓肝纤维化、肝硬化的进展^[9-10]。药物治疗对改善 ALD 患者的肝功能无效, 完全戒酒可以改善长期死亡率, 因此戒酒是最重要且经过证实的治疗措施^[8,11]。帮助患者戒酒可以使用心理治疗及辅助药物治疗, 辅助药物如巴氯芬、阿坎酸和纳曲酮。然而, 关于在治疗 ALD 中使用药物制剂的数据很少, 因为纳曲酮或阿坎酸等药物大部分会经肝脏进行代谢, 因此有可能造成药物相关的肝损伤^[12-14]。关于心理治疗, 在有限的时间内进行简短的谈话和咨询, 会起到一定效果^[15]。在戒酒过程中, 部分患者会出现酒精戒断症状 (Alcohol withdrawal symptoms, AWS), AWS 是指酒精

依赖患者突然停止或减少饮酒所引起的一系列症状和体征, 常发生在戒酒后 6~26 小时。苯二氮卓类药物被认为是 AWS 治疗的首选药物。吸烟是 ALD 严重程度的独立危险因素^[16]。因此, 戒酒、戒烟及适当的改变生活方式能够减少 ALD 发生的风险。

2 营养治疗

肝脏是体内最大且代谢最复杂的器官。酒精和营养可以在多个层面上相互作用, 过量饮酒会改变大多数营养素的代谢^[7]。几乎所有的酒精性肝病患者都有营养不良, 可以予高蛋白、高热量、低脂饮食, 注意补充维生素 B、维生素 C、维生素 K、维生素 A、维生素 E 及叶酸, 同时补充微量元素锌。建议 ALD 患者每天摄取 1.5g/kg 和 35~40kcal/kg 的蛋白质^[10,17,18]。在动物实验中证实: 补充锌能增强 ADH 活性和抑制 CYP2E1 来改善^[19]。近年来研究显示, 甜菜碱可以作为新型营养支持治疗, 其可降低细胞 S-腺苷同型半胱氨酸 (SAH), 维持正常 S-腺苷酸甲硫氨酸 (SAM) 和 SAH 比例来对抗酒精对肝脏的损伤^[7]。

3 药物治疗

3.1 皮质类固醇

皮质类固醇是人们研究治疗酒精性肝炎 (Alcoholic hepatitis, AH) 的药物之一, 认为其基本的作用机制是皮质类固醇通过减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等介质来改善特征性炎症反应的能力, 并且还可抑制乙醛加合物的形成, 其代谢物具有抑制胶原蛋白的作用^[20]。皮质类固醇被认为是一线治疗 AH 的药物, 但对早期酒精性肝病并无确切疗效。资料显示, 皮质类固醇可以治疗肝炎引起的纤维化, 不仅可以改善症状, 甚至可以逆转肝硬化组织学特征^[21]。大多数随机研究支持在重症急性酒精性肝炎中使用激素治疗^[22]。但是由于个体差异等原因, 大约有 40% 酒精性肝炎患者对皮质类固醇的治疗无应答^[23]。在皮质类固醇激素治疗 7 天后, 应在无应

答者中终止治疗,然后必须对患者进行肝脏移植评估^[24]。

3.2 己酮可可碱 (PTX)

己酮可可碱被认为是严重酒精性肝炎患者皮质类固醇治疗的替代药物^[25]。然而,对于皮质类固醇无效患者,己酮可可碱作为这些患者的挽救疗法也无效^[24]。己酮可可碱为非选择性磷酸二酯酶抑制剂,可以通过抑制磷酸二酯酶活性、上调细胞内 cAMP,进而细胞因子和巨噬细胞炎症蛋白-1 α 表达,从而减少炎症反应^[21]。最近有研究显示,具有抗内毒素引起的发热、抗炎、抗免疫作用,并可显著提高动物存活率^[26]。关于皮质类固醇和己酮可可碱治疗 AH 的研究中,观点各不相同,在 Thursz^[27] 等研究中,己酮可可碱并未改善 AH 患者的生存,而在 Akriviadi^[28] 等研究中,它改善了短期生存。这种益处归因于降低了肝肾综合征的发病率^[28,29]。Thursz^[27] 等对比皮质类固醇和己酮可可碱治疗 AH 的临床实验研究发现,皮质类固醇可以降低疾病的早期病死率,己酮可可碱则不能降低。目前对哪一种方案治疗 AH 效果更好,存在比较大的争议,期待更多科学的研究及询证证据结果。

3.3 抗 TNF- α 治疗

相关研究表明,肿瘤坏死因子 TNF 与参与酒精性肝病的发生。抗 TNF- α 药物可阻断 TNF- α 介导的炎症反应,进而可以延缓或阻止酒精性肝病的发展^[21]。目前研究出两种抗 TNF- α 剂作为治疗酒精性肝病的常用药物,英夫利昔单抗和依那西普。在一项初步研究中,联合使用英夫利昔单抗和类固醇激素治疗是有效的^[30]。然而,单独使用英夫利昔单抗会在治疗过程中增加患者感染率,从而可能导致死亡率小幅度上升^[31]。依那西普也仅仅可能只是在短期内增加患者的生存率^[32]。因此,目前不推荐抗 TNF- α 药物用于治疗酒精性肝炎,还需要寻找更为长期有效且副作用小的药物。

3.4 抗氧化剂

目前,治疗酒精性肝病的抗氧化剂的药物有 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 和美他多辛。巯醇化合物 N-乙酰半胱氨酸是体内还原性谷胱甘肽前体,能促进细胞内谷胱甘肽的生物合成,促进肝细胞解毒,减少氧化损伤。有一项研究显示, N-乙酰半胱氨酸和类固醇激素联合对生存率的提高有一定局限^[33-34]。美他多辛是 2 种抗氧化剂(吡哆醇和吡咯烷酮)的组合。美他多辛对戒酒者的治疗效果优于在用药期间继续饮酒的患者。然而,代谢机制及临床意义仍不十分明确,因此,美他多辛在临床上并未得到广泛应用^[15]。

3.5 其他药物

其他用于治疗酒精性肝病的药物包括丙硫氧嘧啶、秋水仙碱、水飞蓟素、多不饱和卵磷脂、血管收缩素 II 受体阻断剂等。其中,丙硫氧嘧啶通过干扰甲状腺过氧化物酶所介导的酪氨酸碘化和碘化酪氨酸缩合过程,从而抑制甲状腺素的合成,通过抑制代谢亢进来治疗酒精性肝病^[21]。有研究显示,丙硫氧嘧啶可能并不能明显改善肝脏组织学和总体死亡率^[35-36]。秋水仙碱抑制胶原蛋白生成,增强胶原酶活性,以及干扰胶原细胞跨细胞运输,影响肝纤维化的形成。此外,秋水仙碱还对与成纤维细胞增殖相关的细胞因子产生具有有利影响。在涉及酒精性肝硬化患者的临床研究中,秋水仙碱显示出抗炎和抗纤维化作用,并且对生存有积极作用。然而也有研究认为秋水仙碱的疗效上存在一定争议^[37-38]。水飞蓟素是一种具有抗氧化和抗纤维化特性的奶蓟提取物,已在许多研究中作为 ALD 的潜在治疗药物进行了评估^[39-40]。尽管有研究报道水飞蓟素有助于提高生存率,但这一结果尚未得到 ALD 患者的证实^[39,41]。多不饱和卵磷脂是从大豆中提取的,是细胞膜的组成部分。其可能会改善组织学,减少酒精性肝损伤星状细胞的活化。然而,有研究显示,多烯磷脂酰胆碱与肝纤维化的进展没有明显的相关性^[15]。血管紧张素 II 受体阻滞剂和利胆药熊去氧胆酸联合用药,比熊去氧

胆酸单独用药对纤维化的改善效果更明显^[42]。

3.6 中药

中医药文化博大精深,近年来,随着对中药的深入研究,中药在 ALD 的治疗上也取得了一定的进展。红参含有丰富的参皂苷,可以通过抑制脂肪生成途径,改善慢性酒精诱导的组织病理变化和肝 TG 含量^[43]。小柴胡汤及丹参等,可通过解酒舒肝、促进血液循环等改善 ALD 的病理变化。有研究发现鼠尾草提取物可通过改善肝胰岛素敏感性,进而缓解肝脂肪变性^[44]。还有一些单一和复合重要的治疗,如丹参、桃仁、当归、川穹、赤丹葛岑汤联合激素的综合治疗,具有很好的保肝解毒、降黄泻浊的作用,能有效改善患者临床症状和预后^[45-46]。然而,中药可能存在一些未知的毒副作用,因此中药的开发应用仍需进一步研究。

4 肠道微生物 (IM)

相关研究表明,肠肝轴和肠道微生物组对 ALD 发病机制的重要性。酒精可以诱导肠道生态失调和肠道通透性增加,导致病原体相关分子模式的水平增加,例如脂多糖 (LPS) 和微生物产物从肠道到肝脏的转运 (细菌移位)。LPS 是一种炎症信号,可激活 Kupffer 细胞上的 toll 样受体 4,从而导致 ALD 中炎症的产生^[47]。近年来已经提出了用于调节肠道微生物群的新治疗方法,包括益生菌、益生元、抗生素、粪便微生物群移植 (FMT),能够有效的防止可能由肠道微生物群的 ALD 相关变化引起的细菌移位和有害的炎症反应,并且可以可以预防疾病进展^[47-48]。益生元可以预防酒精引起的氧化组织损伤,肠屏障完整性的破坏^[49]。有关报告表明,益生元可以减少肠道细菌过度生长来改善酒精性脂肪性肝炎^[28]。抗生素能够显著影响肠道微生物群组成,抗菌药物可以减少有害细菌的数量,减少 LPS 的释放量并减少相关的炎症反应^[50-51]。有相关研究显示,FMT 后 SAH 患者肠道微生物群的功能调节明显改善。通过 FMT 调节 LPS 通路可以有益于改善严重酒精性肝炎中的肝脏相关事件,然而,这需要在更大的临床队列中用更精确的代谢组学证实^[52]。

5 干细胞治疗

最近的研究表明干细胞治疗可以减少肝脏炎症,进而改善纤维化,这可能是肝硬化患者的一种有前景的治疗措施^[53]。间充质干细胞 (MSC) 通过 MSC 衍生的细胞因子直接抑制肝星状细胞的活化,并且还可以通过 Fas / FasL 途径诱导肝星状细胞凋亡^[54]。相关报道显示, MSCs 有助于直接产生新的肝细胞以及刺激内源性肝细胞的增殖^[55-56]。基础和临床研究显示,注射自体、已动员的骨髓来源的间充质干细胞,对酒精性肝病有一定疗效^[57-58]。因此,需要关于骨髓性干细胞的致病和治疗作用的进一步证据。在干细胞治疗中,未解决的问题需要进一步研究,例如最佳输注 MSC 类型,最佳治疗时机,最有效数量的干细胞,最佳给药途径。基于干细胞疗法的长期临床益处和安全性应在大型随机对照试验中得到证实。

6 肝移植

ALD 是北美和欧洲最常见的肝移植指征之一^[59]。ALD 移植的适应症与其他终末期肝病相同。严重酒精性肝炎患者对皮质类固醇或己酮可可碱无反应,6 个月时死亡率为 50%~75%^[60]。美国很多移植机构要求 AH 患者在接受肝移植前必须要戒酒 6 个月,治疗患者酒精依赖,可以减少以至后复饮^[60]。由于一部分患者戒酒 6 个月后肝病有所恢复,可以避免肝移植,所以肝移植指征仅限于晚期肝硬化失代偿患者,如 Child-Pugh 评分 11~15 分和 (或) MELD15 分^[61]。与因其他原因接受肝移植的患者类似,因 ALD 接受肝移植的患者在其他身体部位显示出新发癌症的高发病率,尤其是上呼吸道

和上消化道肿瘤,比其他肝病肝移植后因新生肿瘤死亡的发病率至少高2倍,因此在移植前应该全面排查肿瘤^[59-60]。

7 新治疗靶点

目前,肝移植是唯一可以治愈重度酒精性肝病的方法,但是肝脏供体严重短缺严重制约了重度酒精性肝病的治疗。需要新的治疗方法或策略来改善酒精性肝病患者的生存。最近有研究组已经为确定ALD的一些潜在治疗靶点提供了信息,例如CXC趋化因子,IL-22,补体,骨桥蛋白,内源性大麻素^[62]。CXC趋化因子, CXC趋化因子家族的肝脏表达包括IL-8和人生长调节致瘤因子- α ,会引起中性粒细胞升高, CXC趋化因子的增加与患者存活时间和门静脉高压的程度相关^[63]。IL-22可用于治疗酒精性肝病患者,因为它具有抗氧化,抗细胞凋亡,抗血管,增殖和抗菌作用^[64]。骨桥蛋白是细胞外基质蛋白在酒精性肝炎中显著上调,类似于其他CXCL趋化因子,补体激活,细胞凋亡和骨桥蛋白上调是ALD的突出特征^[65-66]。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)已被证明能够调动造血干细胞,改善肝脏再生,并可能提高生存率^[67-69]。奥贝胆碱酸是一种胆汁酸类似物,它是胆汁酸合成中的重要介质,胆汁酸性转运和肝纤维化^[70]。肝脏支持系统是一种研究性治疗,为已经失去功能的肝脏提供临时透析支持,目前正在评估其在AH治疗中的情况^[71]。内源性大麻素受体参与ALD^[62]。大麻素受体1型是纤维化的启动子,而大麻素受体2型是抑制剂^[72]。不过,目前此类药物出现较新,还属于临床数据收集验证阶段,其长远疗效值得我们去关注。

8 总结

随着全球酒类消耗量的增加,酒精性肝病已经成为全球关注的健康热点。虽然,目前ALD的治疗已经取得一定进展,但仍然面临很多问题,其发生发展机制仍然有许多未知环节,需要更进一步的探索。酒精性肝病的治疗,如药物治疗、营养疗法、中医药疗法、肝移植等,其中戒酒是最基础的治疗。全社会范围内的戒酒是减少酒精性肝病发病率和死亡率最为经济有效的措施。由于目前尚缺乏针对性强,疗效高的药物,仍需借助技术进步发展和生命科学领域的深入探究,进一步探索新的治疗途径。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病组学. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010,18(3):167-170.
- [2] 厉有名, 陈卫星, 虞朝辉, 等. 浙江省酒精性肝病流行病学调查概况[J]. 中华肝脏病杂志, 2003,11(11):647-649.
- [3] 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.
- [4] 陈士林, 孟晓丹, 王炳元, 等. 辽宁省部分城市酒精性肝病流行现状调查[J]. 实用肝脏病杂志, 2010,13(6):428-430.
- [5] 延华, 鲁晓岚, 高艳琼, 等. 西北地区脂肪性肝病的流行病学调查研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015,23(8):622-627.
- [6] 张洁, 虞朝辉. 酒精性肝病的流行病学与自然史[J]. 现代医药卫生, 2017,33(1):3-5.
- [7] Kusum K.Kharbanda, Martin J.J.Ronis, Colin T.Shearn, et al. Role of Nutrition in Alcoholic Liver Disease: Summary of the Symposium at the ESBRA, 2017 Congress[J]. Biomolecules, 2018,8(2):16.
- [8] Jessica L.Mellinger, G.Scott Winder, Melissa DeJockheere, et al. Misconceptions, preferences and barriers to alcohol use disorder treatment in alcohol-related cirrhosis[J]. Journal of Substance Abuse Treatment, 2018,91:20-27.
- [9] 夏松磊. 酒精性肝病临床治疗分析[J]. 中外医学研究, 2013,11(32):194-194.
- [10] 朱慧艳, 李婷冶, 陈洁. 酒精性肝病的诊断和治疗进展[J]. 医学综述, 2014,20(14):2556-2559.
- [11] Louvet, A., Labrecque, J., Artru, F., et al. Main drivers of outcome differ

between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study[J]. Hepatology, 2017,66(5):1464-1473.

- [12] Mason BJ, Lchert P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2012,36:497-508.
- [13] Roozen HG, de Waart R, van der Windt DA, et al. A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2006,16:311-323.
- [14] Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011,(1).
- [15] Suk KT, Kim MY, Balk SK. Alcoholic liver disease treatment[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(36):12934-12944.
- [16] 刘国涛, 朱玉翠, 张涛, 等. 酒精性肝病研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017,25(15):1382-1388.
- [17] 徐亮, 余余强. 酒精性肝病治疗进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014,17(1):89-91.
- [18] 孔维宗, 王迎春. 酒精性肝病治疗进展[J]. 现代医药卫生, 2017,33(1),15-17.
- [19] Zhou Z, Wang L, Song Z, et al. Zinc supplementation prevents alcoholic liver injury in mice through attenuation of oxidative stress[J]. Am J Pathol, 2005,166:1681-1690.
- [20] Kim MS, Ong M, Qu X. Optimal management for alcoholic liver disease: Conventional medications, natural therapy or combination? [J]. World J Gastroenterol, 2016,22:8-23.
- [21] 魏玲, 张小莉, 何正. 酒精性肝病治疗研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015,9(13):2593-2597.
- [22] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data [J]. Gut, 2011,60(2):255-260.
- [23] Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis—a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008,27(12):1167-1178.
- [24] Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. Gastroenterology, 2000,119:1637-1648.
- [25] 鲁琼. 己酮可可碱药理作用研究新进展[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012,14(5),13.
- [26] Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. For the STOPAH trial. Prednisolone or Pentoxifylline for alcoholic hepatitis[J]. N Engl J Med, 2015,372:1619-1628.
- [27] Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. Gastroenterology, 2000,119:1637-1648.
- [28] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets[J]. Gastroenterology, 2011,141:1572-1585.
- [29] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study[J]. J Hepatol, 2002,37:448-455.
- [30] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis[J]. Hepatology, 2004,39(5):1390-1397.
- [31] Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2004,99(2):255-260.
- [32] Moreno C, Langlet P, Hittlet A, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial[J]. J Hepatol, 2010,53(6):1117-1122.
- [33] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis[J]. N Engl J Med, 2011,365(19):1781-1789.
- [34] Rambaldi A, Glud C. Propylthiouracil for alcoholic liver disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002,(2).

- [36] Fede G, Germani G, et al. Propylthiouracil for alcoholic liver disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 15(6).
- [37] Morgan TR, Weiss DG, Nemchauskas B, et al. Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: a randomized, placebo-controlled clinical trial of patient survival[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(4): 882-890.
- [38] Rambaldi A, Glud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (2).
- [39] Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinio G, et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 18(2).
- [40] Berghem I, McClain CJ, Arteel GE. Treatment of alcoholic liver disease[J]. *Dig Dis*, 2005, 23(3/4): 275-284.
- [41] Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinio G, et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases--a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(11): 2583-2591.
- [42] Kim MY, Cho MY, Baik SK, et al. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin-blocking agent, on compensated alcoholic liver fibrosis - a randomized open-label controlled study[J]. *Liver Int*, 2012, 32(6): 977-987.
- [43] Han JY, Lee SY, Yang JH, et al. Korean Red Ginseng attenuates ethanol-induced steatosis and oxidative stress via AMPK/Sirt1 activation[J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39: 105-115.
- [44] Zhang L, Xu J, Song H, et al. Extracts from *Salvia-Nelumbinis naturalis* alleviate hepatosteatosis via improving hepatic insulin sensitivity[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 236.
- [45] 吴晓枫, 吕东霞. 酒精性肝病的中西医结合治疗现状[J]. *中国现代医生*, 2008, 46(12): 41-42.
- [46] 姜春水, 姜伟杰, 姜英杰. 赤丹葛岑汤联合糖皮质激素治疗酒精性肝炎重度黄疸的临床研究[J]. *世界最新医学信息文摘: 电子版*, 2013(1): 253-254.
- [47] Meegun Hong, Dae Hee Han, Jitack Hong. Are Probiotics Effective in Targeting Alcoholic Liver Diseases? [J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2018, 3.
- [48] Suk KT, Kim MY, Baik SK. Alcoholic liver disease: treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 12934-12944.
- [49] Tang Y, Forsyth CB, Banan A, et al. Oats supplementation prevents alcohol-induced gut leakiness in rats by preventing alcohol-induced oxidative tissue damage[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(3): 952-958.
- [50] Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil[J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1906-1915.
- [51] Sung H, Kim SW, Hong M, et al. Microbiota-based treatments in alcoholic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(29): 6673-6682.
- [52] Cyriac Abby Philips, Nikhil Phadke, Karthik Ganesan, et al. Corticosteroids, nutrition, pentoxifylline, or fecal microbiota transplantation for severe alcoholic hepatitis[J]. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2018.
- [53] Zhang Z, Wang FS. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 183-185.
- [54] Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(5): 544-555.
- [55] Aurich H, Sgotta M, Kaltwasser P, et al. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from human adipose tissue in vitro promotes hepatic integration in vivo[J]. *Gut*, 2009, 58(4): 570-581.
- [56] Kuo TK, Hung SP, Chuang CH, et al. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(7): 2111-2121.
- [57] Pai M, Zacharoulis D, et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(8): 1952-1958.
- [58] Spahr L, Lambert JF, Rubbia-Brandt L, et al. Granulocyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: a randomized trial[J]. *Hepatology*, 2008, 48(1): 221-229.
- [59] Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe[J]. A study from the ELTR (European Liver Transplant Registry) [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(1): 138-148.
- [60] Dureja P, Lucey MR. The place of liver transplantation in the treatment of severe alcoholic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(5): 759-764.
- [61] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2): 399-420.
- [62] Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(Suppl 1): 77-84.
- [63] Dominguez M, Miquel R, Colmenero J, et al. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1639-1650.
- [64] Ki SH, Park O, Zheng M, et al. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4): 1291-1300.
- [65] Pritchard MT, McMullen MR, Stavitsky AB, et al. Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(3): 1117-1126.
- [66] Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, et al. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2006, 45: 306-320.
- [67] Spahr L, Lambert JF, Rubbia-Brandt L, et al. Granulocyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: a randomized trial[J]. *Hepatology*, 2008, 48(1): 221-229.
- [68] Singh V, Keisham A, Bhalla A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(9): 1417-1423.
- [69] Shasthry S, Sharma M, Sarin S. PS-146-efficacy of granulocyte colony stimulating factor in the management of steroid non-responsive severe alcoholic hepatitis-a double blind randomized control trial[J]. *J Hepatology*, 2017, 66(1): S79-S80.
- [70] Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of oliceridine in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 631-643.
- [71] Tsiptis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin dialysis for liver failure: a systematic review[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015, 22(5): 382-390.
- [72] Basu PP, Aloysius MM, Shah NJ, et al. Review article: the endocannabinoid system in liver disease, a potential therapeutic target[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39: 790-801.