

# 酒精性肝炎的治疗进展

陈晓超, 刘树滔, 陈躬瑞, 饶平凡

## ■背景资料

长期酗酒容易导致酒精性肝炎, 严重者可发展成肝纤维化与肝硬化。目前普遍认为酒精摄入导致肝巨噬Kupffer细胞被内毒素激活, 进而诱发促炎症因子和自由基的大量释放, 并最终形成肝脏炎症。

陈晓超, 刘树滔, 陈躬瑞, 饶平凡, 福州大学生物工程研究所 福建省福州市 350002

通讯作者: 饶平凡, 350002, 福建省福州市, 福州大学生物工程研究所. pfrao@fzu.edu.cn

电话: 0591-87893047 传真: 0591-83732462

收稿日期: 2007-02-06 接受日期: 2007-03-07

## Advances in treatment of alcoholic hepatitis

Xiao-Chao Chen, Shu-Tao Liu, Gong-Rui Chen, Ping-Fan Rao

Xiao-Chao Chen, Shu-Tao Liu, Gong-Rui Chen, Ping-Fan Rao, Institute of Biotechnology, Fuzhou University, Fuzhou 350002, Fujian Province, China

Correspondence to: Ping-Fan Rao, Institute of Biotechnology, Fuzhou University, 523 Gongye Road, Fuzhou 350002, Fujian Province, China. pfrao@fzu.edu.cn

Received: 2007-02-06 Accepted: 2007-03-07

## Abstract

Alcoholic hepatitis is a serious liver disease that may lead to cirrhosis and carcinoma, and the short-term mortality rate is fairly high in severe patients. Various strategies have been tested over the decades and none has shown any consistent benefit but the corticosteroids. Until now hepatic transplantation is the best solution to the patients with severe alcoholic hepatitis, but the timing and indications for transplantation are still problematic. Recent advances in the understanding of alcoholic hepatitis, including the roles of hepatocyte apoptosis, oxidative stress and cytokines, have provided a new opportunity to discover specific therapies for alcoholic hepatitis.

**Key Words:** Alcoholic hepatitis; Cell apoptosis; Therapeutics

Chen XC, Liu ST, Chen GR, Rao PF. Advances in treatment of alcoholic hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(10):1130-1136

## 摘要

酒精性肝炎往往导致肝硬化及肝癌, 其重症患者短期死亡率相当高。迄今为止, 尚无任何药

物可以根治这一顽疾, 现有临床治疗仅停留于对病情的缓解和营养补充层次。肝脏移植是酒精性肝炎重症患者最佳的、也是最无奈的选择, 但他仍然面临移植手术时机和患者适应症的选择问题。近年随着酒精性肝炎发病机制的逐渐阐明, 揭示了肝细胞凋亡以及各种细胞因子在其病程发展中所扮演的重要角色, 由此引发了新一轮寻找酒精性肝炎特效疗法的热潮。

**关键词:** 酒精性肝炎; 细胞凋亡; 治疗

陈晓超, 刘树滔, 陈躬瑞, 饶平凡. 酒精性肝炎的治疗进展. 世界华人消化杂志 2007;15(10):1130-1136

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1130.asp>

## 0 引言

近年随着全球酒精消费量的猛增, 酒精性肝炎的发病率也不断攀升。在我国他已成为继病毒性肝炎后的第二大肝病。酒精性肝炎往往导致肝硬化和肝癌, 少数重症酒精性肝炎患者会出现严重并发症, 如黄疸、腹水、消化道出血、肾功能衰竭和肝性脑昏迷等, 其短期存活率(1 mo)仅为40%<sup>[1]</sup>。以往由于缺乏对酒精性肝炎发病机制的认识, 故而很难发现切实有效的治疗手段, 所有临床治疗方案仅停留于缓解病情的层次, 如减轻酒精性肝炎的严重度、阻止或逆转肝纤维化和改善已存在的继发性营养不良等。最新研究发现, 致炎症细胞因子和氧化应激是酒精性肝损伤过程中的两大关键因素。虽然目前还不清楚这些因素与免疫调节、细胞凋亡之间的相互联系, 但这使得我们有机会从一个全新的视角寻求更加优越的酒精性肝炎治疗手段。我们将对已有的各种治疗方案进行探讨, 并着重于与细胞凋亡相关的最新治疗动态。

## 1 常规治疗药物

**1.1 皮质类固醇** 皮质类固醇因其具有广泛的非特异性免疫抑制作用, 而被应用于酒精性肝炎的治疗中。他能钝化免疫应答, 减少诸如肝细胞膜特异性脂蛋白、肝酒精性透明小体等新抗原

的产生<sup>[2]</sup>. 已有的12份临床随机对照实验(RCT)数据, 对皮质类固醇疗效的论断不一; 其中5份数据表示, 它具有降低短期死亡率的效果<sup>[3-7]</sup>, 而另外7份数据则显示其并无任何积极疗效<sup>[8-14]</sup>. 由于上述的12份研究不论是在患者诊断标准、病情严重程度, 还是给药剂量和疗程, 都存在着相当大的差别, 从而导致了儿份数据在患者短期死亡率上近10%-100%的悬殊. 甚至还有部分研究将伴有消化道出血、感染和肾功能衰竭等并发症的酒精性肝炎患者排除在皮质类固醇的治疗范围之外. 1990年代初Ramond *et al*<sup>[6]</sup>和Carithers *et al*<sup>[7]</sup>明确界定皮质类固醇治疗对象为Maddrey判别值(即DF值)大于32的重症酒精性肝炎患者, 并采用了统一的治疗方案, 结果显示皮质类固醇能够明显提高重症患者短期存活率. 与此同时, Imperiale *et al*<sup>[15]</sup>也通过Meta统计对已有的RCT实验数据进行了分析, 并得出与前者一致的结论. 2002年Mathurin *et al*<sup>[16]</sup>综合来自美国和法国的215个临床病例进行Meta统计分析, 对象是DF值大于32的重症患者; 数据显示皮质类固醇治疗组患者短期存活率明显高于对照组(84.6%±3.4% vs 65.1%±4.8%,  $P<0.01$ ), 而且1 wk疗程就能使胆红素的水平大大降低.

由此可见, 皮质类固醇治疗重症酒精性肝炎患者疗效明确. 因此在其临床使用前, 通过肝组织活检确认患者的病情则变得至关重要. 此外, 由于皮质类固醇免疫抑制的副作用, 在治疗伴消化道出血、感染或肾功能衰竭的重症患者过程中应相当小心谨慎.

**1.2 合成类固醇** 合成类固醇因具有促进蛋白质合成、细胞修复和肝细胞再生等作用, 而被应用于酒精性肝炎的治疗. 他同时能够维持体内氮含量水平, 并有助于恢复患者机体正常的分解代谢. 1993年Mendenhall *et al*<sup>[17]</sup>对皮质类固醇泼尼松龙和合成类固醇氧甲氢龙的疗效进行了对比, 结果显示二者短期疗效不明显, 而氧甲氢龙长期疗效(6 mo)较佳, 尤其适合那些中度营养不良肝炎患者. 随后2002年Rambaldi *et al*<sup>[18]</sup>在其RCT实验报告中宣称, 合成类固醇无益于酒精性肝炎病情的改善. 可见, 目前合成类固醇在酒精性肝炎中的疗效尚存争议.

**1.3 丙基硫氧嘧啶(PTU)** 酒精摄入会导致机体处于高代谢状态, 耗氧量大幅增加, 进而导致小静脉周围相对缺血<sup>[19]</sup>. 1975年Israel *et al*<sup>[20-21]</sup>通过PTU喂饲或外科切除甲状腺的方法, 可以减轻乙醇动物模型发生组织缺氧性肝损伤的情况. 然

而1980年代的4份RCT实验报告中, 只有1份数据表现出对患者生化指标的改善<sup>[22-23]</sup>. 2002年Rambaldi *et al*<sup>[24]</sup>对已有的临床数据进行Meta统计分析, 也同样得出PTU无法改善患者死亡率、肝脏病变程度的结论. 加之最近研究表明, PTU存在严重的肝毒性和致肝细胞凋亡作用, 故而其临床应用受到很大程度限制.

**1.4 胰岛素和胰高血糖素** 酒精性肝炎通常伴有明显的肝细胞增殖现象, 而胰岛素和胰高血糖素被认为在肝再生过程中扮演着重要的角色, 故而有研究将其应用于酒精性肝炎的治疗. 1987年Feher *et al*<sup>[25]</sup>通过每日静脉滴注胰岛素及胰高血糖素治疗酒精性肝炎, 3 wk后患者总胆红素、门冬氨酸转氨酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)和凝血酶原时间(PT)等生化指标得到明显改善. 1991年Trinchet *et al*<sup>[26]</sup>和Bird *et al*<sup>[27]</sup>试图重复以上的临床实验, 但没有获得相同的结果; 治疗组和对照组患者各项临床生化指标无显著差异, 对患者存活率也无任何积极改善. 目前该疗法临床结果不一, 这可能与治疗过程中出现的致命性低血糖症有关, 其确切疗效还有待更多的数据加以证实.

**1.5 特利加压素** 特利加压素具有血管收缩作用, 能够逆转晚期肝炎患者肝肾综合征(HRS)的发展, 降低患者死亡率<sup>[28-30]</sup>. Ortega *et al*<sup>[31]</sup>对21例伴肝肾综合征的重症肝炎患者使用特利加压素治疗, 结果显示患者血清肌酐水平显著降低, 主动脉压力恢复正常水平、肾素-血管紧张素系统得到抑制. 结果令人振奋, 未来将致力于应用该疗法获取更多的临床RCT数据.

**1.6 秋水仙碱** 秋水仙碱能抑制多形核白细胞的游走和降解, 干预细胞间胶原的迁移, 增强肝脏胶原酶活性, 可用于肝炎患者的抗肝纤维化治疗. 1990年代初期Trinchet *et al*<sup>[32]</sup>和Akriviadis *et al*<sup>[33]</sup>分别进行了RCT实验, 结果都显示该药物对患者存活率和肝脏生化指标均无任何积极的改善. 由于上述两份报告中对患者适应症没有严格的规定, 故而尚无法说明秋水仙碱的应用价值.

## 2 与细胞凋亡相关的治疗

**2.1 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )抑制剂** 现有的研究表明TNF- $\alpha$ 与酒精性肝损伤有关, 高浓度的TNF- $\alpha$ 可以引起肝窦内皮细胞损伤及细胞周期障碍, 并引起肝脏炎症和坏死. 1989年McClain *et al*<sup>[34]</sup>首次发现, 酒精性肝炎患者的外周血单核

**■研发前沿**  
酒精性肝炎确切机制尚未完全阐明. 但已经清楚来自肝Kupffer细胞的肿瘤坏死因子TNF- $\alpha$ 是导致肝细胞炎症和肝细胞死亡的罪魁祸首. 因此以TNF- $\alpha$ 为目标的潜在治疗手段或许将成为治疗酒精性肝炎的最佳途径.

# ■创新盘点

本文以酒精性肝病发病机制研究的最新进展为主线,对现有的临床治疗方案进行了全面的总结以及详细的分类。

细胞能自发生成TNF- $\alpha$ ,而且内毒素LPS能够刺激TNF- $\alpha$ 过量表达。此后各方面报道均发现细胞因子引发的急性炎症反应才是酒精性肝细胞损伤的罪魁祸首。Khoruts *et al*<sup>[35]</sup>首先于1991年证实了酒精性肝炎患者病情的严重程度与血清TNF- $\alpha$ 含量相关,而且死亡率与血清TNF- $\alpha$ 水平成正比;1993年Hill *et al*<sup>[36]</sup>与Sheron *et al*<sup>[37]</sup>研究小组同时证明了白介素IL-6和IL-8在酒精性肝炎患者体内的表达量明显增加,其水平与患者急性相反应(APR)、肝功能等的各项临床生化指标有着密切联系。目前,常见的TNF- $\alpha$ 抑制剂药物有Infliximab和己酮可可碱(PTX)。Infliximab是以TNF- $\alpha$ 为靶点的嵌合型抗体药物,已在治疗克罗恩病和风湿性关节炎等急性炎症疾病中展示出良好的临床疗效,而其在治疗过程中表现的修复性肝脏再生副作用,则被认为是因TNF- $\alpha$ 受到抑制的结果。2002年Spahr *et al*<sup>[38]</sup>联合使用Infliximab和皮质类固醇药物治疗DF值大于32的重症酒精性肝炎患者,疗程10 d后体内IL-6和IL-8表达水平减少,28 d后DF值也得到明显改善。这些结果大大鼓舞了研究者应用Infliximab治疗重症酒精性肝炎的热情。PTX是一种非特异性的磷酸二酯酶抑制剂,他能够通过增加胞内cAMP环腺苷酸和cGMP环鸟苷酸浓度来抑制TNF- $\alpha$ 合成<sup>[39]</sup>。有实验表明PTX能够减少TNF- $\alpha$ 基因的转录<sup>[40]</sup>,而且还能够抑制各种细胞因子的表达,其中包括单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IL-6、IL-8、巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )和巨噬细胞炎性蛋白-1 $\beta$ (MIP-1 $\beta$ )<sup>[41]</sup>。同时还能抑制中性粒细胞的激活,减少单核细胞和淋巴细胞的增殖<sup>[42]</sup>。正是由于PTX具有对TNF- $\alpha$ 过量表达的抑制以及各类细胞因子的下游调控作用,因而才被认为是最具应用前景的临床候选药物。2000年Akriviadis *et al*<sup>[43]</sup>使用PTX治疗重症酒精性肝炎患者(DF值大于32),RCT实验结果显示,PTX能够减少患者肝肾综合征的发生率,进而降低患者短期死亡率;此外,他们还分析了患者各项生化指标的多因素相关性,其中TNF- $\alpha$ 的表达水平与血清肌酐的含量成正比,暗示着细胞因子在肾功能衰竭方面扮演着极其重要的角色;然而令人困惑的是,患者年龄、血清肌酐、PTX给药与否、TNF- $\alpha$ 表达水平与患者存活率之间确并无联系,这与临床中患者死亡率通常随TNF- $\alpha$ 表达量增加而升高的结果相背离。

总之,PTX对重症酒精性肝炎患者短期存活率的改善以及肝肾综合征的缓解,使其有望成

为酒精性肝炎临床治疗的标准药物,但具体作用机制仍不清楚,因此有必要进行更深入的研究。

2.2 抗氧化剂 氧化应激(oxidative stress)产生的大量自由基会削弱机体抗氧化体系的抵御能力,并通过Fas配体诱导细胞凋亡,从而造成肝脏的损伤。因此清除氧化应激产生的自由基,必定会对酒精性肝炎病程发展产生积极的影响。抗氧化剂疗法正是在此理论背景下应运而生。N-乙酰半胱氨酸(NAC)是人体内常见抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)的前体物质,通过体外摄入NAC,可以间接增加肝细胞中GSH的含量,有助于清除致肝细胞凋亡的自由基。有研究表明,使用NAC治疗不同病因引发的急性肝衰竭患者,能够有效降低死亡率。1990年Harrison *et al*<sup>[44]</sup>使用NAC对16名重症酒精性肝炎患者(DF值大于32)进行临床治疗,结果显示每日300 mg/kg给药剂量可以一定程度提高患者短期存活率,并使肝功能的各项指标明显改善,其中包括门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素、碱性磷酸酯酶和凝血酶原时间(PT)。由于该实验并非标准RCT实验,因此NAC对重症酒精性肝炎的临床疗效仍需进一步证实。

此外,有研究表明酒精性肝炎患者血浆中V<sub>A</sub>、V<sub>C</sub>、V<sub>E</sub>等抗氧化剂的水平明显低于正常人,故有人设想通过外源性补充抗氧化剂的方法,以期达到改善患者病情的目的。2002年Stewart *et al*<sup>[45]</sup>对酒精性肝炎患者进行补充V<sub>C</sub>、V<sub>E</sub>和熊去氧胆酸等联合抗氧化剂的“鸡尾酒”疗法,发现其疗效与皮质类固醇药物相当。由于上述临床实验不是设计规范的RCT实验,所以数据还无法让人信服。2006年Philips *et al*<sup>[46]</sup>设计进行首次“鸡尾酒”疗法的RCT实验,其中包括NAC、V<sub>A</sub>、V<sub>C</sub>、V<sub>E</sub>、生物素、硒、叶酸、辅酶Q等常见抗氧化剂;然而所得到的结果却令人沮丧,为期6 mo的抗氧化剂治疗对重症酒精性肝炎患者的死亡率没有任何积极改善。如此看来,已有的临床数据无法对这种新颖疗法提供强有力的支持。

2.3 S-腺苷甲硫氨酸 S-腺苷甲硫氨酸通过质膜磷脂和蛋白质的甲基化,能影响线粒体和细胞膜的流动性和微黏性;同时能够通过转甲基化增加肝脏谷胱甘肽、硫酸根及牛磺酸水平。酒精性肝炎患者体内往往缺失S-腺苷甲硫氨酸,从而导致机体中抗炎细胞因子与致炎细胞因子水平失衡。目前,未见S-腺苷甲硫氨酸临床RCT报道,但已有研究显示出令人振奋的结果,外源补



充S-腺苷甲硫氨酸不仅能够降低酒精性肝炎患者单核细胞中TNF- $\alpha$ 的水平, 同时还能刺激抗炎细胞因子白介素IL-10的大量表达<sup>[47]</sup>. 由此可见, S-腺苷甲硫氨酸有望成为酒精性肝炎潜在的治疗药物.

### 3 非药物治疗手段

**3.1 营养支持** 近几十年来, 部分研究者始终认为营养不良是导致酗酒者肝脏损伤的触发因素之一, 由此他们认为营养支持疗法一定能够改善酒精性肝炎患者病情. 1986年Mendenhall *et al*<sup>[48]</sup>发现, 大多数酒精性肝炎患者都存在蛋白质-卡路里缺乏性营养不良, 而且患者营养不良的严重程度与死亡率密切相关; 伴中度营养不良的酒精性肝病患者死亡率为2%, 相比重度营养不良的患者死亡率则高达52%. 已有的12份营养支持疗法临床结果显示, 大部分病例中患者肝功能和个体营养状况都能得到明显改善, 但对存活率的影响并不明显. 其中5份研究采用胃肠营养补充剂, 只有1份显示出对患者存活率的正面影响<sup>[48-52]</sup>; 剩余7份报告采用氨基酸补充剂, 多数病例在肝脏功能和组织病变上得到了改善, 但同样只有一例降低了患者死亡率<sup>[53-58]</sup>. 而2000年Cabr小组<sup>[52]</sup>设计RCT实验, 对比胃肠营养补充和皮质类固醇在酒精性肝炎中的疗效. 共71名患者随机接受正常饮食加氢化波尼松(40 mg/d)或者鼻十二指肠控制饮食(2000 kcal/d)治疗, 结果显示二者短期死亡率没有显著性差异, 但肠营养补充组患者在恢复期的死亡率(8%)却明显低于皮质类固醇治疗组患者(37%). 这主要归因于皮质类固醇药物往往造成患者恢复期免疫力低下, 易受感染而死亡; 如果能将二者相结合, 弥补皮质类固醇药物的缺陷, 必将带来更好的临床效果. 2004年Alvarez *et al*<sup>[59]</sup>则进一步证实了这一设想, 他们通过短期皮质类固醇给药和长期胃肠营养补充相结合的方式, 使13名重症酒精性肝炎患者病情得到明显改善, 其中血清总胆红素、凝血酶原时间(PT)都下降至治疗前水平的50%, 死亡率也显著降低至15%. 未来应着眼于获得更多的RCT数据, 为皮质类固醇与胃肠营养支持联合疗法的大面积推广提供坚实的临床应用基础.

**3.2 人工肝脏支持** 通过人工肝脏支持对各种类型肝炎患者进行体外血液透析是近年的研究热点. 其中分子吸附再循环系统(MARS)是目前最为先进的人工肝脏支持系统, 他能同时清除血

液中脂溶性、水溶性及与白蛋白结合的大、中、小分子量的毒素, 并能调节水电解质和酸碱失衡<sup>[60]</sup>. 2003年Jalan *et al*<sup>[61]</sup>首次在小范围内试用MARS系统治疗重症酒精性肝炎患者, 就获得相当可喜的临床疗效; 患者肝功能、肝性脑昏迷、肾功能衰竭、心血管动力学和存活率都有显著改善. 上述数据初步显示MARS系统能有效延长酒精性肝炎患者生命, 但将其应用于大面积的临床治疗尚需时日, 还需更多的RCT实验数据加以充分证实.

**3.3 肝脏移植** 肝脏移植手术对肝硬化晚期患者疗效显著, 患者术后存活率高, 复发率亦较少, 平均仅为10%<sup>[62]</sup>. Tome *et al*<sup>[63]</sup>进行了肝移植患者术后疗效跟踪, 其中68例为酒精性肝硬化, 其余101名属其他病因肝硬化; 对比发现, 术后疗效与肝硬化诱发因素并不相关, 酒精性肝硬化患者和其他病因肝硬化患者在术后存活率上没有显著差异. 可见对于酒精性肝硬化晚期患者, 若符合严格的筛选标准, 肝脏移植不失为最佳的选择.

随着对酒精性肝炎研究的不断深入, 其确切发病机制也被逐渐阐明. 2001年Day *et al*<sup>[64]</sup>证实肝细胞凋亡是导致酒精性肝炎恶性病变的关键环节, 同期Ziol *et al*<sup>[65]</sup>也证明肝细胞凋亡程度与酒精性肝炎恶化程度密切相关. 种种迹象表明, 抵御细胞凋亡这一途径有可能成为防止酒精性肝炎恶性病变的最佳治疗方案. 已有与细胞凋亡相关蛋白Caspase-3样蛋白酶抑制剂Z-VAD, 在内毒素诱导的小鼠急性肝脏损伤模型中展示出减少细胞凋亡和坏死的积极效果<sup>[66]</sup>; 而通过外源补充酒精性肝炎患者体内缺失的抗炎症细胞因子IL-10, 也同样能够达到达到相同的正面效果. 但是在以上各种最新治疗途径还未成为标准的治疗方案之前, PTX仍然是最值得推荐的临床用抗细胞凋亡药物. 目前, 皮质类固醇药物仍然具有一定的临床应用价值, 但对患者适应症必须仔细筛选; 对于营养严重缺乏的酒精性肝炎患者, 胃肠营养补充结合皮质类固醇药物治疗可以获得相当好的临床疗效. MARS血液透析系统对于某些需要临时性肝脏支持的患者尤为合适, 而对于穷途末路的肝硬化晚期患者, 肝脏移植不失为最佳治疗途径, 但移植时机与患者适应症的选择依然是最令人头疼的问题.

总之, 随着全球酒精消费量的逐年上升, 更多年青人和妇女加入了酗酒者的行列, 这必将

#### ■应用要点

本文对酒精性肝炎的治疗进行了系统、全面的总结, 可将其作为临床医师诊断及治疗的重要参考.

# ■同行评价

本文综述了酒精性肝炎的治疗进展,反映了当前热点课题,文章总体内容丰富详实,具有非常重要的学术意义。

导致未来临床会出现更多、更复杂的状况,因此作为临床医生对各种治疗手段的追求也将是远无止境的。

## 4 参考文献

- 1 Hardison WG, Lee FI. Prognosis in acute liver disease of the alcoholic patient. *N Engl J Med* 1966; 275: 61-66
- 2 Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-137
- 3 Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 311-321
- 4 Lesesne HR, Bozymski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology* 1978; 74: 169-173
- 5 Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-199
- 6 Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, Benhamou JP. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507-512
- 7 Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685-690
- 8 Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, Sorrell M, Tamburro C, Weesner R, Zetterman R. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 311: 1464-1470
- 9 Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982; 23: 75-79
- 10 Depew W, Boyer T, Omata M, Redeker A, Reynolds T. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980; 78: 524-529
- 11 Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, Makopour H, Iber FL. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. With a note on published results in encephalopathic patients. *Am J Gastroenterol* 1978; 69: 443-449
- 12 Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, Phillips MM, Fessel JM, Conn HO. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 477-484
- 13 Campra JL, Hamlin EM Jr, Kirshbaum RJ, Olivier M, Redeker AG, Reynolds TB. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med* 1973; 79: 625-631
- 14 Gelfand EW, Abramson N, Segel GB, Nathan DG. Buffy-coat observations and red-cell antibodies in acquired hemolytic anemia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1250-1252
- 15 Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids

reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990; 113: 299-307

- 16 Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, Rueff B, Naveau S, Chaput JC, Poynard T. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36: 480-487
- 17 Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausk BA, Tamburro CH, Schiff ER, McClain CJ, Marsano LS, Allen JI. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993; 17: 564-576
- 18 Rambaldi A, Iaquineto G, Gluud C. Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease: a Cochrane review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1674-1681
- 19 Israel Y, Videla L, Macdonald A, Bernstein J. Metabolic alterations produced in the liver by chronic ethanol administration. Comparison between the effects produced by ethanol and by thyroid hormones. *Biochem J* 1973; 134: 523-529
- 20 Bernstein J, Videla L, Israel Y. Hormonal influences in the development of the hypermetabolic state of the liver produced by chronic administration of ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 192: 583-591
- 21 Israel Y, Kalant H, Orrego H, Khanna JM, Videla L, Phillips JM. Experimental alcohol-induced hepatic necrosis: suppression by propylthiouracil. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 1137-1141
- 22 Orrego H, Kalant H, Israel Y, Blake J, Medline A, Rankin JG, Armstrong A, Kapur B. Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979; 76: 105-115
- 23 Halle P, Pare P, Kaptein E, Kanel G, Redeker AG, Reynolds TB. Double-blind, controlled trial of propylthiouracil in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982; 82: 925-931
- 24 Rambaldi A, Gluud C. Meta-analysis of propylthiouracil for alcoholic liver disease-a Cochrane Hepato-Biliary Group Review. *Liver* 2001; 21: 398-404
- 25 Feher J, Cornides A, Romany A, Kartesz M, Szalay L, Gogl A, Picazo J. A prospective multicenter study of insulin and glucagon infusion therapy in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1987; 5: 224-231
- 26 Trinchet JC, Balkau B, Poupon RE, Heintzmann F, Callard P, Gotheil C, Grange JD, Vetter D, Pauwels A, Labadie H. Treatment of severe alcoholic hepatitis by infusion of insulin and glucagon: a multicenter sequential trial. *Hepatology* 1992; 15: 76-81
- 27 Bird G, Lau JY, Koskinas J, Wicks C, Williams R. Insulin and glucagon infusion in acute alcoholic hepatitis: a prospective randomized controlled trial. *Hepatology* 1991; 14: 1097-1101
- 28 Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1363-1368
- 29 Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C,

- Cervoni JP, Ichai P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleurot C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platak A, Lebrech D, Cadranet JF. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923-930
- 30 Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiat E, Bernuau J, Barriere E, Lebrech D, Valla DC, Moreau R. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 882-888
- 31 Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jimenez W, Arroyo V, Rodes J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-948
- 32 Trinchet JC, Beaugrand M, Callard P, Hartmann DJ, Gotheil C, Nussgens BV, Lapiere CM, Ferrier JP. Treatment of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized double blind trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1989; 13: 551-555
- 33 Akriviadis EA, Steindel H, Pinto PC, Fong TL, Kanel G, Reynolds TB, Gupta S. Failure of colchicine to improve short-term survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 811-818
- 34 McClain CJ, Cohen DA. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1989; 9: 349-351
- 35 Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, Logan G, Allen JL. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991; 13: 267-276
- 36 Hill DB, Marsano LS, McClain CJ. Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 576-580
- 37 Sheron N, Bird G, Koskinas J, Portmann B, Ceska M, Lindley I, Williams R. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 1993; 18: 41-46
- 38 Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, Fischer M, Egger H, Hadengue A. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002; 37: 448-455
- 39 Strieter RM, Remick DG, Ward PA, Spengler RN, Lynch JP 3rd, Larrick J, Kunkel SL. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 1230-1236
- 40 Zabel P, Schade FU, Schlaak M. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiology* 1993; 187: 447-463
- 41 Neuner P, Klosner G, Pourmojib M, Knobler R, Schwarz T. Pentoxifylline in vivo and in vitro down-regulates the expression of the intercellular adhesion molecule-1 in monocytes. *Immunology* 1997; 90: 435-439
- 42 Krakauer T. Pentoxifylline inhibits ICAM-1 expression and chemokine production induced by proinflammatory cytokines in human pulmonary epithelial cells. *Immunopharmacology* 2000; 46: 253-261
- 43 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
- 44 Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572-1573
- 45 Stewart S, Prince M, Bassendine M, Hudson M, James O, Jones D, Record C, Day C. A trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2002; 36(suppl.): 16
- 46 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
- 47 McClain CJ, Hill DB, Song Z, Chawla R, Watson WH, Chen T, Barve S. S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27: 185-192
- 48 Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, Seeff LB, Sorell M, Tamburro C, Zetterman R. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 213-218
- 49 Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985; 1: 141-151
- 50 Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, Sucher K, Gregory P. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102: 200-205
- 51 Nielsen K. Enteral nutrition and malnourished cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1192-1193
- 52 Cabre inverted question mark E, Rodr inverted question markiguez-Iglesias P, Caballer inverted question markia J, Quer JC, S inverted question markanchez-Lombrana JL, Par inverted question markes A, Papo M, Planas R, Gassull MA. 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
- 53 Diehl AM, Boitnott JK, Herlong HF, Potter JJ, Van Duyn MA, Chandler E, Mezey E. Effect of parenteral amino acid supplementation in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1985; 5: 57-63
- 54 Nasrallah SM, Galambos JT. Amino acid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet* 1980; 2: 1276-1277
- 55 Naveau S, Pelletier G, Poynard T, Attali P, Poirine A, Buffet C, Etienne JP, Chaput JC. A randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology*



- 1986; 6: 270-274
- 56 Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 871-875
- 57 Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1988; 7: 200-207
- 58 Mezey E, Caballeria J, Mitchell MC, Pares A, Herlong HF, Rodes J. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1991; 14: 1090-1096
- 59 Alvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zuniga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1375-1380
- 60 Wilmer A, Nevens F, Evenepoel P, Hermans G, Fevery J. The Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure: clinical results at the K.U. Leuven. *Liver* 2002; 22 Suppl 2: 52-55
- 61 Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 24-31
- 62 Bellamy CO, DiMartini AM, Ruppert K, Jain A, Dodson F, Torbenson M, Starzl TE, Fung JJ, Demetris AJ. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: long term follow-up and impact of disease recurrence. *Transplantation* 2001; 72: 619-626
- 63 Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, Abdulkader I, Forteza J, Bustamante M, Varo E. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36: 793-798
- 64 Day CP. Apoptosis in alcoholic hepatitis: a novel therapeutic target? *J Hepatol* 2001; 34: 330-333
- 65 Ziol M, Tepper M, Lohez M, Arcangeli G, Ganne N, Christidis C, Trinchet JC, Beaugrand M, Guillet JG, Guettier C. Clinical and biological relevance of hepatocyte apoptosis in alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2001; 34: 254-260
- 66 Jaeschke H, Fisher MA, Lawson JA, Simmons CA, Farhood A, Jones DA. Activation of caspase 3 (CPP32)-like proteases is essential for TNF-alpha-induced hepatic parenchymal cell apoptosis and neutrophil-mediated necrosis in a murine endotoxin shock model. *J Immunol* 1998; 160: 3480-3486

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 中国科学技术信息研究所情报方法研究中心关于 2005年世界华人消化杂志指标检索报告

本刊讯 2005年度《世界华人消化杂志》的总被引频次为2079, 位居全部1652种中国科技论文统计源期刊的第51位, 内科医学类28种期刊的第4位。2005年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.485, 位居全部1652种中国科技论文统计源期刊的第449位, 内科医学类28种期刊的第14位。《世界华人消化杂志》的即年指标0.070, 他引率0.66, 地区分布数26, 基金论文比0.43, 国际论文比0.02, 学科影响指标0.46。(世界胃肠病学杂志社2006-10-27)