

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.16.019

饮酒对慢性乙型病毒性肝炎进展为肝硬化的影响

周恩豪,杨 春[△]
(重庆医科大学附属第一医院感染科 400036)

[摘要] **目的** 探索饮酒量对慢性乙型病毒性肝炎(以下简称慢性乙肝)进展为肝硬化的影响,以及酒精与乙型肝炎病毒(HBV)对肝硬化进展的相互作用。**方法** 回顾性分析该院就诊的 90 例乙型肝炎肝硬化患者的临床资料,根据既往饮酒史分为不饮酒组、适量饮酒组和过量饮酒组。记录患者开始治疗时、治疗第 3、6 个月的肝纤谱[Ⅲ型胶原蛋白(PⅢNP)、Ⅳ型胶原蛋白(CⅣ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)],HBV DNA 载量,转氨酶[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)],乙型肝炎表面抗原(HBsAg)定量,Child 评分分级情况及并发症发生情况。**结果** 3 组各时间点肝纤谱指标、HBV DNA 载量、转氨酶水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且过量饮酒组水平最高;而适量饮酒组和不饮酒组上述指标水平在部分时间点无明显差异($P>0.05$)。3 组各时间点 Child 评分分级构成比较,差异均有统计学意义($P<0.001$),其中过量饮酒组中 Child C 级患者比例高于其余两组,不饮酒组中 Child A 级患者比例高于其余两组。治疗第 3、6 个月时,过量饮酒组 Child C 级患者比例较入组时无明显差异($P>0.05$)。3 组各时间点 HBsAg 水平无明显差异($P>0.05$)。**结论** 患有慢性乙肝并过量饮酒的患者可能通过激活 HBV DNA 增加肝脏炎症,加速肝硬化的进展,适量饮酒对慢性乙肝进展为肝硬化的影响可能不大。

[关键词] 乙型病毒性肝炎;饮酒;过度饮酒;肝硬化
[中图法分类号] R512.6+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)16-2787-07

Effect of drinking on progress of chronic viral hepatitis B to liver cirrhosis
ZHOU Enhao,YANG Chun[△]
(Department of Infectious Diseases,The First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University,Chongqing 400036,China)

[Abstract] **Objective** To explore the influence of alcohol consumption on the progression of chronic viral hepatitis B to liver cirrhosis, and how alcohol interacted with hepatitis B virus (HBV) to affect the progression of liver cirrhosis. **Methods** The clinical data of 90 cases of patients with hepatitis B liver cirrhosis treated in this hospital were retrospectively analyzed. The patients were divided into the non-drinking group, moderate drinking group and excessive drinking group according to the past drinking history. The levels of liver fiber spectrum (PⅢNP, CⅣ, LN and HA), HBV DNA load, transaminase (ALT, AST), HBsAg quantity, the number of patients in Child-Pugh scoring system rating and complication occurrence in each group were recorded at the treatment beginning and 3, 6 months after treatment. **Results** The levels of liver fiber spectrum indicators, HBV DNA loads, and levels of transaminase had statistically significant differences among the three groups at any time point ($P<0.05$), moreover the levels in the excessive drinking group were the highest; but the levels of above indicators at the partial time points had no statistically significant difference between the moderate drinking group and non-drinking group ($P>0.05$). The comparison of Child-Pugh score grade constituent showed statistically significant differences among the three groups at any time point ($P<0.001$), in which the proportion of patients with Child grade C in the excessive drinking group was higher than that in the other two groups, and the proportion of patients with the Child grade A in the non-drinking group was higher than that in the other two groups. At the 3, 6 months after treatment, the proportion of patients with the Child grade C in the excessive drinking group showed no statistically significant difference compared with that at the treatment beginning ($P>0.05$). The HBsAg level at each time point had no statistically significant difference among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Chronic viral hepatitis B and excessive drinking may increase liver inflammation by activating HBV DNA and accelerate the progression of liver cirrhosis. Whereas moderate alcohol consumption may have insignificant effect on the progression of chronic hepatitis B to cirrhosis.

[Key words] viral hepatitis type B; drinking; excessive drinking; cirrhosis of liver

乙型肝炎病毒(HBV)的清除是全球主要的公共卫生问题之一,目前约有 2.5 亿人感染了 HBV^[1]。长期感染 HBV 的并发症包括肝硬化和肝细胞癌(HCC),共造成每年超过 500 000 人的死亡^[2-3]。全世界 HBV 感染引起的肝硬化和 HCC 的比例分别约为 30%和 45%^[4-5],在中国 HBV 肝硬化和 HCC 的比例约为 60%和 80%^[6]。酗酒是另一个重要的公共卫生问题。世界卫生组织报告,过量饮酒可导致约 330 万人死亡,占全球死亡总数的 5.9%^[7]。特别是过量饮酒通常会导致进行性肝纤维化,从而进展为肝硬化,并最终发展为死亡。对于慢性乙型病毒性肝炎(以下简称慢性乙肝)患者而言,饮酒是否会促进慢性乙肝进展为肝硬化是公众关注的问题。人们尚未完全了解 HBV 与酒精相互作用对肝脏损伤的复杂机制。在既往研究中,酒精会增加 HBV DNA 的复制,增加氧化应激并削弱机体对 HBV 的免疫反应,这都可能导致肝硬化的进展^[8]。在酒精和 HBV 协同作用下,肝硬化的发生率是否增加仍存在争议。本次研究旨在探讨酒精是否会促进慢性乙肝进展为肝硬化,不同水平的酒精摄入量对肝纤维化甚至肝硬化进展的影响,以及酒精影响肝硬化进展的可能途径,以期为临床上慢性乙肝饮酒患者的随访管理提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性研究 2016 年 1 月至 2019 年 3 月在本院就诊的 90 例乙型肝炎肝硬化患者。入选标准:(1)年龄 20~80 岁;(2)在血清中检测到乙型肝炎表面抗原至少 6 个月;(3)通过医学影像学、B 超、病理活检和其他辅助检查确诊为乙型肝炎肝硬化。排除标准:(1)由自身免疫因素引起的肝硬化、非酒精性脂肪性肝硬化、寄生虫感染导致的肝硬化;(2)其他类型病毒同时感染,包括其他类型肝炎病毒(甲型、丙型、丁型、戊型)、人类免疫缺陷病毒、巨细胞病毒、EB 病毒等;(3)恶性肿瘤。根据《酒精性肝病防治指南(2018 年更新版)》^[9],结合患者饮酒史将纳入的所有患者分为不饮酒组、适量饮酒组、过量饮酒组,各 30 例。定义:适量饮酒指饮酒时间≤5 年,男性饮酒小于或等于 40 g/d 或女性饮酒小于或等于 20 g/d;过量饮酒指饮酒时间超过 5 年,男性饮酒大于 40 g/d,女性饮酒大于或等于 20 g/d。乙醇量=酒精消耗量(mL)×乙醇含量(%)×0.8。本研究通过本院伦理委员会审批[审查批号:2020 年科研伦理(2020-479)]。

1.2 方法

所有患者在确诊为乙型肝炎肝硬化后,根据个人的具体情况都采取了一系列治疗措施,包括抗病毒治疗、抗纤维化、常规护肝药的使用等。另外,适量饮酒组和过量饮酒组的患者在采取治疗措施的同时均进

行戒酒。分别在第 0、3、6 个月时监测并采集肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、胆红素[总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)]、HBV DNA 载量、肝纤谱[Ⅲ型胶原蛋白(PⅢNP)、Ⅳ型胶原蛋白(CⅣ)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)]和 HBV 表面抗原(HBsAg)等相关数据。

1.3 统计学处理

使用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。计量资料表示为 $\bar{x} \pm s$ 或中位数及其四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$],组间比较采用方差分析或者秩和检验;计数资料用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。在方差分析的基础上用 Turkey's HSD 方法进行组间两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

3 组年龄、清蛋白、TBil、DBil、HBsAg 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);3 组性别构成、ALT、AST、HBV DNA 和肝纤谱指标水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组各时间点 HBV DNA 载量分布比较

3 组各时间点 HBV DNA 载量分布有明显差异($P < 0.05$),且过量饮酒组血清高 HBV DNA 载量者百分比明显高于其余两组($P < 0.05$);不饮酒组和适量饮酒组血清 HBV DNA 载量分布无明显差异($P > 0.05$),见表 2。

2.3 3 组各时间点 AST 及 ALT 水平比较

3 组各时间点 AST、ALT 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且过量饮酒组 AST、ALT 水平最高;随着时间的推移,3 组患者 AST、ALT 水平均降低;适量饮酒组与不饮酒组在第 6 个月时 AST 水平无明显差异($P = 0.124$),在第 3 个月和第 6 个月时 ALT 水平无明显差异($P = 0.526, 0.134$),见表 3。

2.4 3 组各时间点肝纤谱指标水平比较

3 组各时间点 HA、LN、PⅢNP、CⅣ水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且过量饮酒组各肝纤谱指标水平最高。不饮酒组和适量饮酒组开始治疗时 LN、CⅣ水平,第 3 个月时 LN、CⅣ水平,以及第 6 个月时 PⅢNP 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。3 组各项肝纤谱指标水平在治疗后均明显下降。在接受治疗后从第 0 个月至 3 个月期间,不饮酒组的 HA、LN 和 CⅣ下降程度较其他两组更为明显,见表 4。

2.5 3 组各时间点 HBsAg 水平比较

所有患者在开始治疗时均有 HBsAg,3 组各时间点 HBsAg 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

2.6 3 组各时间点 Child 评分分级情况

3 组各时间点 Child 评分分级构成比较,差异均有统计学意义($P<0.001$),且过量饮酒组中 Child C 级患者比例高于其余两组,不饮酒组中 Child A 级患者比例高于其余两组,见表 6。治疗第 3、6 个月,过量饮酒组中 Child C 患者比例无明显差异($P=0.296$)。

表 1 3 组一般资料比较($n=30$)

指标	不饮酒组	适量饮酒组	过量饮酒组	Z/χ^2	P
年龄[$M(P_{25},P_{75})$,岁]	52.00(42.00,68.75)	48.00(39.75,59.00)	51.50(45.50,58.00)	350.633	0.118
性别(女/男, n/n)	13/17	1/29	5/25	6.334	0.012
清蛋白[$M(P_{25},P_{75})$,g/L]	36.00(28.00,40.00)	33.00(25.00,37.00)	33.00(27.00,40.25)	30.422	0.760
TBil[$M(P_{25},P_{75})$, μ mol/L]	34.00(15.15,68.18)	28.55(14.88,84.70)	47.40(25.32,157.62)	1.888	0.161
DBil[$M(P_{25},P_{75})$, μ mol/L]	14.55(7.60,34.30)	14.75(5.12,61.42)	21.25(7.68,130.22)	1.639	0.204
HBsAg[$M(P_{25},P_{75})$,log ₁₀ IU/mL]	1 483.29(561.81,3 486.35)	1 663.30(104.28,4 455.12)	1 131.74(565.23,1 787.60)	1.073	0.585
HA[$M(P_{25},P_{75})$,ng/mL]	378.40(318.72,427.90)	368.65(279.55,405.32)	532.55(358.98,708.62)	14.571	<0.001
LN[$M(P_{25},P_{75})$,ng/mL]	268.10(205.92,304.05)	187.26(127.97,217.65)	353.99(193.15,444.88)	17.950	<0.001
PIIINP[$M(P_{25},P_{75})$,ng/mL]	19.20(14.85,24.72)	21.10(17.35,30.58)	28.09(17.34,31.47)	4.046	0.021
CIN[$M(P_{25},P_{75})$,ng/mL]	283.80(233.02,309.42)	194.15(137.35,261.05)	299.72(157.98,408.89)	17.817	<0.001
AST[$M(P_{25},P_{75})$,IU/L]	65.00(52.25,82.25)	107.50(93.75,117.25)	261.00(184.75,305.25)	28.003	<0.001
ALT[$M(P_{25},P_{75})$,IU/L]	57.00(45.50,72.25)	77.50(61.75,83.25)	129.50(91.25,189.00)	38.504	<0.001
HBV DNA[%(n/n)] ^a				22.368	<0.001
<10 ³ copies/mL	20.00(6/30)	10.00(3/30)	6.67(2/30)		
10 ³ ~10 ⁵ copies/mL	66.67(20/30)	60.00(18/30)	23.33(7/30)		
>10 ⁵ copies/mL	13.33(4/30)	30.00(9/30)	70.00(21/30)		

^a:本研究共纳入 90 例患者,根据不饮酒、适量饮酒、过量饮酒分为 3 组,3 组患者再按照 HBV DNA 定量分层,采用出现的频次计算。

表 2 3 组各时间点 HBV DNA 载量分布比较($n=30,n$)

组别	开始治疗时(copies/mL)			第 3 个月(copies/mL)			第 6 个月(copies/mL)		
	<10 ³	10 ³ ~10 ⁵	>10 ⁵	<10 ³	10 ³ ~10 ⁵	>10 ⁵	<10 ³	10 ³ ~10 ⁵	>10 ⁵
不饮酒组	6	20	4	15	13	2	21	8	1
适量饮酒组	3	18	9	13	13	4	19	9	2
过量饮酒组	2	7	21	6	10	14	9	13	8
χ^2		22.368			16.841			14.279	
P		<0.001			0.002			0.006	
A vs. B		$P=0.242$			$P=0.807$			$P=0.830$	
A vs. C		$P<0.001$			$P<0.001$			$P<0.001$	
B vs. C		$P<0.001$			$P<0.050$			$P<0.050$	

A:不饮酒组;B:适量饮酒组;C:过量饮酒组。

表 3 3 组各时间点 AST 及 ALT 水平比较($n=30,\bar{x}\pm s$,IU/L)

组别	开始治疗时(IU/L)		第 3 个月(IU/L)		第 6 个月(IU/L)	
	AST	ALT	AST	ALT	AST	ALT
不饮酒组	67.73±20.31	59.67±18.37	37.13±9.01 ^a	36.63±8.44 ^a	26.57±5.17 ^{ab}	26.93±4.41 ^{ab}
适量饮酒组	103.43±17.39 ^c	74.70±12.78 ^c	53.33±10.70 ^{ac}	38.70±6.10 ^a	29.07±4.54 ^{ab}	24.80±4.05 ^{ab}
过量饮酒组	245.03±73.74 ^{cd}	138.10±48.45 ^{cd}	84.53±18.51 ^{acd}	55.07±11.61 ^{acd}	43.90±12.35 ^{abcd}	32.43±6.31 ^{abcd}
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.021

^a: $P<0.01$,与同组开始治疗时比较;^b: $P<0.01$,与同组第 3 个月时比较;^c: $P<0.01$,与相同时间不饮酒组比较;^d: $P<0.01$,与相同时间适量饮酒组比较。

2.7 3 组患者并发症发生情况

3 组并发症发生情况有明显差异($P<0.001$),不饮酒组无并发症患者比例高于适量饮酒组与过量饮

酒组,过量饮酒组并发症大于 2 项患者比例高于不饮酒组和适量饮酒组,见表 7。

表 4 3 组各时间点肝纤谱指标水平比较($n=30,\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	开始治疗时			
	HA	LN	PⅢNP	CIV
不饮酒组	385.04±77.03	261.85±63.85	19.51±5.53	268.72±53.01
适量饮酒组	357.98±108.75	186.63±73.94 ^c	23.50±8.58	191.44±73.34 ^c
过量饮酒组	557.64±269.69 ^{cd}	332.39±148.04 ^d	26.66±12.18	304.61±145.65 ^d
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.020	<0.001

组别	第 3 个月			
	HA	LN	PⅢNP	CIV
不饮酒组	261.37±71.11 ^a	176.31±46.26 ^a	16.25±3.39 ^a	188.03±50.45 ^a
适量饮酒组	258.71±87.05 ^a	133.72±51.39 ^{ac}	15.12±2.98 ^a	134.77±46.88 ^{ac}
过量饮酒组	479.89±218.51 ^{cd}	273.14±133.65 ^{cd}	22.39±7.82 ^{cd}	254.12±119.71 ^d
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	第 6 个月			
	HA	LN	PⅢNP	CIV
不饮酒组	161.51±31.58 ^{ab}	108.84±22.23 ^{ab}	11.18±2.48 ^{ab}	119.07±24.93 ^{ab}
适量饮酒组	191.99±70.34 ^a	105.93±37.66 ^a	13.55±2.57 ^{ac}	112.77±39.91 ^a
过量饮酒组	378.88±182.95 ^{acd}	200.27±88.22 ^{abcd}	19.48±4.91 ^{acd}	207.61±99.42 ^{acd}
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

^a: $P<0.01$,与同组开始治疗时比较;^b: $P<0.01$,与同组第 3 个月时比较;^c: $P<0.01$,与相同时间不饮酒组比较;^d: $P<0.01$,与相同时间适量饮酒组比较。

表 5 3 组各时间点 HBsAg 水平比较($n=30,M(P_{25},P_{75}),\log_{10}$ IU/mL)

组别	开始治疗时	第 3 个月	第 6 个月
不饮酒组	1 483.29(561.81,3486.35)	843.71(312.90,1 513.43)	415.68(157.91,898.75)
适量饮酒组	1 663.30(104.28,4 455.12)	1 044.30(109.77,2 928.93)	839.47(108.34,2 014.76)
过量饮酒组	1 131.74(565.23,1 787.60)	1 004.80(654.07,1 766.49)	909.99(542.68,1 539.26)
<i>P</i>	0.585	0.302	0.380

表 6 3 组 Child 评分分级情况($n=30,n$)

组别	开始治疗时			第 3 个月			第 6 个月		
	Child A	Child B	Child C	Child A	Child B	Child C	Child A	Child B	Child C
不饮酒组	24	2	4	23	4	3	23	6	1
适量饮酒组	6	21	3	8	20	2	11	18	1
过量饮酒组	0	4	26	0	4	26	0	8	22
<i>P</i>	<0.001			<0.001			<0.001		

表 7 3 组并发症发生情况($n=30,n$)

组别	无并发症	1 项	2 项	3 项	4 项	5 项
不饮酒组	12	10	5	2	1	0
适量饮酒组	4	11	9	4	2	0
过量饮酒组	0	5	8	12	4	1

3 讨 论

近年来,随着国内人群饮酒增多,慢性乙肝饮酒患者成为无法被忽视的群体。饮酒与 HBV 感染均会对肝脏造成慢性损伤。对于慢性乙肝饮酒患者,HBV DNA 在肝硬化甚至 HCC 的进展中起着重要作用。以往研究表明,高载量的血清 HBV DNA($\geq 10\ 000$

copies/mL)是肝硬化和肝癌疾病进展的最强独立预测因子^[10-11]。高载量 HBV DNA 可激活免疫系统靶向攻击感染的肝细胞,导致肝脏组织不断发生炎症和坏死。反复的机体免疫反应所致相关肝损伤会导致肝纤维化和 HCC 的进展^[12]。在动物实验中发现,酒精的摄入可以促进 HBV DNA 的复制。LARKIN 等^[13]在喂饲标准 Lieber-DeCarli 乙醇流质饮食的 HBV 转基因 CB-17 SCID 小鼠的实验中报道,实验组小鼠血清 HBV DNA 较对照小鼠(喂水)增加了 7 倍。但该研究局限于基础实验,目前鲜有临床研究深入讨论饮酒量在促进 HBV DNA 复制以加速乙型肝炎肝硬化进展中的作用。本研究结果显示,过量饮酒组 HBV DNA 高载量患者比例远高于适量饮酒组及不饮酒组,而不饮酒组与适量饮酒组 HBV DNA 载量分布无明显差异,表明过量饮酒可能会促进 HBV DNA 复制,而适量饮酒对 HBV DNA 的复制没有明显影响。一项回顾性队列研究对 966 例慢性乙肝患者随访 2.9~5.2 年,在 632 例重度饮酒(≥ 80 g/d, ≥ 5 年)慢性乙肝患者中,肝硬化甚至 HCC 发生率明显高于 132 例不饮酒的慢性乙肝患者^[14]。且该研究与 DONATO 等^[15]的研究结果一致。DONATO 等^[15]进一步量化了饮酒与 HBV 感染促进肝硬化甚至 HCC 发生的协同作用:当饮酒量大于 60 g/d 时,乙醇和 HBV 感染促进肝硬化甚至 HCC 发生的协同作用系数为 1.8,其相关机制可能是过量酒精会增加 preS1 和 preS2/S 启动子活性,从而增加 HBV 到共价闭合环状 DNA(cccDNA)的转录,但是其确切机制尚待进一步研究。

对慢性乙肝饮酒的患者,不仅 HBV 对肝脏产生慢性损伤,而且酒精在肝脏氧化过程中产生的乙醛也可以促使 Kupffer 细胞释放炎性物质(如肿瘤坏死因子)。酒精本身会引起肝脏炎症^[16-17],甚至会协同 HBV 加重肝脏炎症。以往的动物实验研究表明,用 25%乙醇液体喂养 12 周的 HBx 转基因小鼠的 ALT 水平较用水喂养的对照组明显升高,与单纯饮酒相比,HBV 与酒精协同作用可加速肝脏的组织学改变^[18]。在组织学评估中,用乙醇喂养的 HBx 转基因大鼠的肝脏比对照大鼠的肝脏显示出更明显的肝细胞增大和脂肪变性,提示 HBx 通过破坏抗氧化防御能力促进酒精对肝脏的损伤^[18]。本次研究从临床中发现,在开始治疗时和第 3、6 个月时,过量饮酒组血清 ALT 和 AST 水平最高。显然,过量饮酒更容易引起肝脏炎症。但是长期药物治疗后(包括抗病毒的核苷类似物、抗纤维化药物、常规护肝药等),过量饮酒者血清 ALT、AST 水平明显下降。通过横向对比转氨酶与 HBV DNA 载量可以发现,过量饮酒组中的 HBV DNA 载量在开始治疗时、第 3 个月时最高,同时过量饮酒组血清 AST、ALT 水平在开始治疗时、第 3 个月时也最高。因此,可以看出 HBV DNA 可能与

AST、ALT 引起肝炎有关。近年来,在一些横断面研究中报道细胞内 HBV cccDNA 水平与血清 ALT 水平和肝脏组织学炎症等级呈正相关^[19-20]。HBV DNA 整合入宿主 DNA 过程中产生的 cccDNA 是病毒 RNA 转录的模板,同时也作为病毒复制库长期存在于肝细胞核内^[21]。这意味着高 HBV DNA 载量很容易引起 AST、ALT 水平升高。正如之前的研究表明,血清 HBV DNA 载量升高($\geq 10\ 000$ copies/mL)是疾病进展为肝硬化甚至 HCC 的独立危险因素^[22-23]。其机制可能为当 HBV DNA 载量升高时,特异性细胞毒性 T 淋巴细胞处于较低水平,因此大多数 HBV 难以清除,并且只能通过非特异性 CD8⁺ 细胞清除 HBV,从而导致炎症的发生。而酒精本身会引起肝脏炎症,从而使 ALT、AST 水平升高;此外,过量饮酒会减弱细胞对病毒结构蛋白的免疫反应,从而使 HBV DNA 载量升高^[8,24]。免疫反应的减弱会导致人体处于免疫耐受状态,使 HBV 更难被免疫系统清除,导致持续的慢性炎症。

在 HBV 感染下,不同的酒精摄入量对肝纤维化进展具有不同的影响,过量饮酒可能会促进肝纤维化甚至肝硬化的发生。RIBES 等^[25]在一项前瞻性队列研究中追踪了 2 352 例 HBsAg 阳性患者,随访 20 年,发现终生饮酒者(> 60 g/d)的肝硬化和肝癌死亡风险增加了 6 倍。而适量饮酒可能对乙型肝炎肝硬化进展的影响较小。在韩国进行的一项前瞻性队列研究中,对 4 495 例 HBsAg 阳性和 433 239 例 HBsAg 阴性的男性进行了长达 10 年的观察,结果表明适量饮酒的 HBsAg 阳性患者较不饮酒者进展为肝硬化甚至 HCC 的风险没有明显提高^[26]。本研究结果显示,过量饮酒组肝纤谱各项指标在开始治疗时、第 3、6 个月时最高;在开始治疗时、第 3 个月时,适量饮酒组和不饮酒组在 HA、PⅢNP 水平无明显差异。表明过量的酒精摄入可能会加速肝纤维化进展,从而导致肝硬化的发生。纤维化的加速进展通常是多种因素综合作用的结果。而 HBV DNA 可能是最重要的一环,该研究结果支持这一观点。横向比较 HBV DNA 与肝纤谱,在开始治疗时、第 3、6 个月时过量饮酒组中高 HBV DNA 载量患者比例最高,并且过量饮酒组肝纤谱各项指标水平亦最高。持续性慢性肝脏炎症可能是肝纤维化快速进展的另一个因素,其机制可能通过诱导促纤维化的细胞因子/生长因子和其他激活纤维化下游效应子的中间细胞介质来驱动进行性的纤维生成[增强细胞外基质(ECM)的合成]^[27-32]。并且核因子- κ B 和活化素 1 进一步诱导 Kupffer 细胞促进星状细胞活化,从而产生过量的细胞外基质(主要是 I 型和 III 型胶原),并进一步促进肝纤维化、肝硬化,甚至发展为肝细胞肝癌^[33]。但酒精协同 HBV 促进肝硬化进展的具体机制,还需进一步研究。

本研究显示,在开始治疗时过量饮酒组乙型肝炎

肝硬化 Child C 级患者比例明显高于适量饮酒组与不饮酒组,而不饮酒组 Child A 级患者比例明显高于适量饮酒组与过量饮酒组。表明长期酗酒的慢性乙肝患者更容易处于肝硬化失代偿期,而不饮酒的慢性乙肝患者更多地处于代偿期。即长期过量饮酒可能会加重乙型肝炎肝硬化患者肝功能负担,加速其失代偿。该发现与既往研究结果一致^[34],研究表明 HBsAg 阳性患者过量饮酒与肝脏坏死性炎症变化增加有关。此外,本研究还发现经过 3~6 个月的治疗,过量饮酒组中 Child C 患者比例仍然很高,表明过量饮酒对慢性乙肝患者肝脏的损伤可能是持久的。而且,酗酒也可能削弱机体对慢性乙肝治疗的反应。过量饮酒的慢性乙肝患者很可能处于失代偿期,患者通常会因此而死亡。MARCELLIN 等^[35]发现,酒精的摄入量与慢性乙肝患者病死率具有明显的关联。

本次研究尚存在局限性,肝脏活检是检测肝纤维化的金标准^[36],但为有创检查,因此许多随访者无法接受此项检查。而肝脏瞬时弹性成像是评估肝纤维化和肝硬化的另一种有效方法。但是由于该研究是回顾性研究,一部分随访者没有定期进行此项检查,导致肝脏瞬时弹性成像数据不足,无法进行统计学分析。另外,本次研究的 90 例随访者中,3 组间 HBsAg 水平无明显差异。可能是由于 6 个月的随访时间较短,无法观察到 HBsAg 的变化。对于慢性乙肝患者而言,过量饮酒对肝硬化的进展具有重大影响,而适量饮酒对肝硬化的进展没有显著影响,这对慢性乙肝患者生活方式的干预提供了重要参考。本研究已初步定义在慢性乙肝发展为肝纤维化甚至肝硬化之前,可以加速乙型肝炎肝硬化进展的饮酒量,这为患者通过改变生活方式和采取干预措施来防止乙型肝炎肝硬化进展提供了依据。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report[R]. Geneva, Switzerland: WHO, 2017.
- [2] DATTA S, CHATTERJEE S, VEER V, et al. Molecular biology of the hepatitis B virus for clinicians[J]. J Clin Exp Hepatol, 2012, 2(4): 353-365.
- [3] ROMANELLI R G, STASI C. Recent advancements in diagnosis and therapy of liver cirrhosis[J]. Curr Drug Targets, 2016, 17(15): 1804-1817.
- [4] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [5] GOLDSTEIN S T, ZHOU F, HADLER S C, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact[J]. Int J Epidemiol, 2005, 34(6): 1329-1339.
- [6] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [7] World Health Organization. Global status report on alcohol and health[R]. Geneva, Switzerland: WHO, 2014.
- [8] IIDA-UENO A, ENOMOTO M, TAMORI A, et al. Hepatitis B virus infection and alcohol consumption[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(15): 2651-2659.
- [9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 170-176.
- [10] KLAIR J S, VANCURA J, MURALI A R. PRO: patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase should be treated[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2020, 15(1): 21-24.
- [11] MANNE V, GOCHANOUR E, KOWDLEY K V. Current perspectives into the evaluation and management of hepatitis B: a review[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2019, 8(4): 361-369.
- [12] TANG L S Y, COVERT E, WILSON E, et al. Chronic hepatitis B Infection: a review[J]. JAMA, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [13] LARKIN J, CLAYTON M M, LIU J, et al. Chronic ethanol consumption stimulates hepatitis B virus gene expression and replication in transgenic mice[J]. Hepatology, 2001, 34(4 Pt 1): 792-797.
- [14] LIN C W, LIN C C, MO L R, et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. J Hepatol, 2013, 58(4): 730-735.
- [15] DONATO F, TAGGER A, GELATTI U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women[J]. Am J Epidemiol, 2002, 155(4): 323-331.
- [16] WANG L Y, YOU S L, LU S N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette

- smoking; a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan[J]. *Cancer Causes Control*, 2003, 14(3):241-250.
- [17] XIAO C, ZHOU F, ZHAO M, et al. Chicken breast muscle hydrolysates ameliorate acute alcohol-induced liver injury in mice through alcohol dehydrogenase (ADH) activation and oxidative stress reduction[J]. *Food Funct*, 2018, 9(2):774-784.
- [18] HA H L, SHIN H J, FEITELSON M A, et al. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(48):6035-6043.
- [19] TAVIS J E, ZOIDIS G, MEYERS M J, et al. Chemical approaches to inhibiting the hepatitis B virus Ribonuclease H[J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5(5):655-658.
- [20] XIE H P, LIU Z P, ZHANG J S, et al. Traditional Chinese medicine syndrome patterns and their association with hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:7482593.
- [21] CHO W R, HUNG C H, CHEN C H, et al. Ability of the post-operative ALBI grade to predict the outcomes of hepatocellular carcinoma after curative surgery[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):7290.
- [22] LEE H W, KIM E H, LEE J, et al. Natural history of untreated HBeAg-positive chronic HBV infection with persistently elevated HBV DNA but normal alanine aminotransferase[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(3):e00140.
- [23] JEON M Y, KIM B K, LEE J S, et al. Negligible risks of hepatocellular carcinoma during biomarker-defined immune-tolerant phase for patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(2):295-304.
- [24] GANESAN M, EIKENBERRY A, POLUEKTOVA L Y, et al. Role of alcohol in pathogenesis of hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(9):883-903.
- [25] RIBES J, CLÈRIES R, RUBIÁ A, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(3):687-694.
- [26] JEE S H, OHRR H, SULL J W, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(24):1851-1856.
- [27] LIU C, PEI H, TAN F. Matrix stiffness and colorectal cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:2747-2755.
- [28] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2020, 9(4):875.
- [29] DOLIN C E, ARTEEL G E. The matrisome, inflammation, and liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2020, 40(2):180-188.
- [30] GERUSSI A, LUCÀ M, CRISTOFERI L, et al. New therapeutic targets in autoimmune cholangiopathies[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:117.
- [31] ALHARTHI J, LATCHOUMANIN O, GEORGE J, et al. Macrophages in metabolic associated fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(16):1861-1878.
- [32] KLEPFISH M, GROSS T, VUGMAN M, et al. LOXL2 inhibition paves the way for macrophage-mediated collagen degradation in liver fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:480.
- [33] SUHAIL M, ABDEL-HAFIZ H, ALI A, et al. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(35):12462-12472.
- [34] STICKEL F, DATZ C, HAMPE J, et al. Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: update 2016[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(2):173-188.
- [35] MARCELLIN P, PEQUIGNOT F, DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(2):200-207.
- [36] SIRINAWASATIEN A, TECHASIRIOANGKUN T. Sofosbuvir-based regimens in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection: real-world efficacy in Thailand[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2):e0229517.