

主 编 Donald M. Jensen

主 译 郑明华

肝脏病学热点辩论 专 家 点 评

Controversies in Hepatology: the Experts Analyze Both Sides



人民卫生出版社

肝脏病学热点辩论

专家点评

Controversies in Hepatology

The Experts Analyze Both Sides

主 编 Donald M. Jensen

主 译 郑明华

副主译 周永海 施可庆

主 审 陈永平 周蒙滔

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈恩强 (四川大学华西医院)

杜 凡 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)

范玉琛 (山东大学齐鲁医院)

顾广祥 (中山大学附属第一医院)

李 婕 (山东省立医院)

彭晓荣 (浙江大学医学院附属第一医院)

施可庆 (温州医科大学附属第一医院)

谭文婷 (中国人民解放军第三军医大学西南医院)

尧 颖 (昆明医科大学附属延安医院)

赵光举 (温州医科大学附属第一医院)

郑明华 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)

周永海 (温州医科大学附属育英儿童医院)

人民卫生出版社

The original English language work has
been published by SLACK, INC.
Thorofare, New Jersey, U.S.A
Copyright © 2011. All rights reserved.

敬告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时国内普遍接受的标准。但医学在不断地发展,随着科学研究的不断探索,各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新。强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时,认真研读使用说明,尤其对于新的产品更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致事故与损失负责。

本着忠实于原著的精神,译者在翻译时尽量不对原著内容做删节。然而由于著者所在国与我国的国情不同,因此一些问题的处理原则与方法,尤其是涉及宗教信仰、民族政策、伦理道德或法律法规时,仅供读者了解,不能作为法律依据。读者在遇到实际问题时应根据国内相关法律法规和医疗标准进行适当处理。

图书在版编目(CIP)数据

肝脏病学热点辩论:专家点评/(美)詹森(Jensen,D.M.)

主编;郑明华译. —北京:人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-20345-6

I. ①肝… II. ①詹…②郑… III. ①肝疾病-诊疗

IV. ①R575

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第041448号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数 据库服务,医学教育资 源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

图字:01-2014-8248

肝脏病学热点辩论:专家点评

主 译:郑明华

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京市安泰印刷厂

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:10

字 数:243千字

版 次:2015年3月第1版 2015年3月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-20345-6/R·20346

定 价:45.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主 编 简 介

Donald M. Jensen 博士是芝加哥大学医学中心肝病中心的教授和主任。Jensen 博士分别在伊利诺伊大学厄尔班纳分校以及芝加哥大学取得学士和博士学位。他的实习医师和住院医师生涯是在芝加哥 Rush-Presbyterian-St. Luke 医学中心度过的,并担任了住院总医生一职。在完成 Rush 医学中心胃肠病学一年的研究员工作后,Jensen 博士前往伦敦国王学院医院,在 Roger Williams 教授指导下进行肝脏病研究工作。在返回芝加哥后,Jensen 医生成为了 Rush 医学中心消化病组的一员,从事临床肝脏病学工作。1992 年他成为该中心肝脏病组的负责人,并于 1999 年成为 Richard B. Capps 医学教授。在 2005 年,Jensen 医生取得了他目前在芝加哥大学的职务。他具有内科及胃肠病学资格认证。

Jensen 的研究兴趣为丙型肝炎的新疗法。他的临床兴趣广泛,包括:病毒性肝炎、自身免疫性肝炎,尤其是肝癌。他以第一作者或共同第一作者发表了 74 篇论著,18 篇综述及述评,参编了 23 章书并主编了 2 本书。他是 3 本杂志的编委。他已经成为美国肝脏基金会(ALF)国家理事会成员;ALF 伊利诺伊分会主席;新近成为美国肝脏病研究学会(AASLD)的财务和管理董事会成员。

Jensen 医生已经获得了很多教学荣誉,包括在 Rush 大学和芝加哥大学获得的三个 *Teacher of Year* 奖以及在 ALF 获得的 *Physician of the Year* 奖。在过去的 12 年中,他均被芝加哥杂志评为 *Top Doctor*,并被列入 *Who's Who in the World*。Jensen 的业余爱好很多,包括竞技跑、游泳和骑车,他已经参加了 6 次马拉松比赛,12 次三项全能比赛以及半项铁人竞赛。他的妻子为 Donna Hanlon 博士,他们有两个孩子,名字叫 Colin 和 Emily。

编者介绍

Tarek I. Abu-Rajab Tamimi, MD (Chapter 16)
Department of Gastroenterology
Metrohealth Medical Center
Cleveland, Ohio

Payam Afshar, MD (Chapter 5)
Division of Gastroenterology/Hepatology
Scripps Clinic
San Diego, California

Parul Dureja Agarwal, MD (Chapter 11)
Transplant Hepatology Fellow
Division of Gastroenterology and
Hepatology
University of Wisconsin School of
Medicine and Public Health
Madison, Wisconsin

Joseph Ahn, MD, MS (Chapter 10)
Assistant Professor of Medicine
Medical Director, Liver Transplant
Loyola University Medical Center
Maywood, Illinois

Andrew Aronsohn, MD (Chapter 8)
Assistant Professor of Medicine
University of Chicago Medical Center
Center for Liver Diseases
Chicago, Illinois

Ashley Barnabas, MD (Chapter 14)
Specialist Registrar
John Radcliffe Hospital
Headington, Oxford, United Kingdom

Ami Shah Behara, MD, MS (Chapter 17)
Gastroenterology and Hepatology Fellow
Division of Gastroenterology and
Hepatology
Rush University Medical Center
Chicago, Illinois

Boris Blechacz, MD, PhD (Chapter 15)
Instructor in Medicine
Division of Gastroenterology and
Hepatology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Robert S. Brown Jr, MD, MPH (Chapter 3)
Frank Cardile Professor of Medicine
Chief, Center for Liver Disease &
Transplantation
Columbia University College of Physicians
& Surgeons
New York, New York

Thomas A. Brown, MD (Chapter 16)
Department of Gastroenterology
Metrohealth Medical Center
Cleveland, Ohio

James R. Burton Jr, MD (Chapter 9)
Medical Director of Liver Transplantation
Division of Gastroenterology and
Hepatology
University of Colorado Denver
Aurora, Colorado

Andres F. Carrion, MD (Chapter 6)
Department of Medicine
University of Miami
Miami, Florida

Roger W. Chapman, MD, FRCP (Chapter 14)
John Radcliffe Hospital
Translational Gastroenterology Unit,
Headington, Oxford, United Kingdom

Stanley Martin Cohen, MD (Chapter 10)
Director, Section of Hepatology
Associate Professor of Medicine
Loyola University Medical Center
Maywood, Illinois

Neil Crittenden, MD (Chapter 1)
Department of Medicine
University of Louisville School of
Medicine
Louisville, Kentucky

Brett E. Fortune, MD (Chapter 9)
Fellow, Division of Gastroenterology and
Hepatology
University of Colorado Denver
Aurora, Colorado

Guadalupe Garcia-Tsao, MD (Chapter 13)
Yale University School of Medicine
Digestive Diseases Section
New Haven, Connecticut

Leila Gobejishvili, PhD (Chapter 1)
Assistant Professor
Division of Gastroenterology, Hepatology,
and Nutrition
Alcohol Research Center; Department of
Medicine
University of Louisville School of Medicine
Louisville, Kentucky

Tyrilee Goo, MD (Chapter 7)
Cedars-Sinai Medical Center
Department of Medicine
Los Angeles, California

Gregory J. Gores, MD (Chapter 15)
Reuben R. Eisenberg Professor of Medicine
Chair, Division of Gastroenterology and
Hepatology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

JS Halliday, MBBS (Hons.), FRACP (Chapter 14)
John Radcliffe Hospital
Translational Gastroenterology Unit
Headington, Oxford, United Kingdom

A. James Hanje, MD (Chapter 2)
Assistant Professor of Medicine
The Ohio State University Medical Center
Columbus, Ohio

Vandana Khungar, MD, MSc (Chapter 7)
Fellow, David Geffen School of Medicine at
UCLA
Division of Gastroenterology
Los Angeles, California

Carmen Landaverde, MD (Chapter 4)
Baylor University Medical Center
Division of Hepatology
Dallas, Texas

Cynthia K. Lau, MD (Chapter 17)
Gastroenterology and Hepatology Fellow
Division of Gastroenterology and
Hepatology
Rush University Medical Center
Chicago, Illinois

William M. Lee, MD (Chapter 2)
Professor of Internal Medicine
University of Texas Southwestern Medical
Center at Dallas
Clinical Professor
The Ohio State University Medical Center
Columbus, Ohio

AnnMarie Liapakis, MD (Chapter 3)
Fellow, Division of Gastroenterology and
Hepatology
New York Presbyterian Weill Cornell Medical
Center
New York, New York

Michael Ronan Lucey, MD (Chapter 11)
Professor of Medicine
Chief, Division of Gastroenterology and
Hepatology
University of Wisconsin School of Medicine
and Public Health
Madison, Wisconsin

Paul Martin, MD (Chapter 6)
University of Miami
Division of Hepatology
Miami, Florida

Alvaro Martinez-Camacho, MD (Chapter 9)
Fellow, Division of Gastroenterology and
Hepatology
University of Colorado Denver
Aurora, Colorado

Craig J. McClain, MD (Chapter 1)
Associate Vice President for Translational
Research
Departments of Medicine and Pharmacology
& Toxicology
Louisville, Kentucky

Anthony Michaels, MD (Chapter 2)
Assistant Professor of Medicine
The Ohio State University Medical Center
Columbus, Ohio

Arjmand R. Mufti, MD, MRCP (Chapter 8)
Fellow, Department of Gastroenterology
University of Chicago Medical Center
Chicago, Illinois

Kevin D. Mullen, MD (Chapter 16)
MetroHealth Medical Center
Gastroenterology Division
Cleveland, Ohio

Hector Nazario, MD (Chapter 4)
Baylor University Medical Center
Division of Hepatology
Dallas, Texas

Neehar D. Parikh, MD (Chapter 12)
Division of Gastroenterology and Hepatology
Northwestern University Feinberg School of
Medicine
Chicago, Illinois

Robert Perrillo, MD (Chapter 3)
Baylor University Medical Center
Division of Hepatology
Dallas, Texas

Anjana Pillai, MD (Chapter 10)
Assistant Professor of Medicine
Loyola University Medical Center
Maywood, Illinois

Paul J. Pockros, MD (Chapter 5)
Division of Gastroenterology/Hepatology
Scripps Clinic and
Scripps Translational Science Institute
San Diego, California

Fred Poordad, MD (Chapter 7)
Chief, Hepatology
Cedars-Sinai Comprehensive Transplant
Center
Los Angeles, California

Nataliya Razumilava, MD (Chapter 15)
Fellow, Division of Gastroenterology and
Hepatology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Nancy Reau, MD (Chapter 8)
Associate Professor of Medicine
University of Chicago Medical Center
Department of Hepatology, Center for Liver
Diseases
Chicago, Illinois

Mary E. Rinella, MD (Chapter 12)
Division of Gastroenterology and
Hepatology
Northwestern University Feinberg School of
Medicine
Chicago, Illinois

Cristina Ripoll, MD (Chapter 13)
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón, CIBERehd
Madrid, Spain

Seth N. Sclair, MD (Chapter 6)
Resident, Internal Medicine
Jackson Memorial Hospital
University of Miami Miller School of
Medicine
Miami, Florida

Puneeta Tandon, MD (Chapter 13)
Division of Gastroenterology
University of Alberta
Edmonton, Alberta, Canada

David Hoffman Van Thiel, MD (Chapter 17)
Professor of Medicine/Surgery
Medical Director of Liver Transplantation
Rush University Medical Center
Chicago, Illinois

Lisa VanWagner, MD (Chapter 12)
Fellow, Division of Gastroenterology and
Hepatology
Northwestern University
Chicago, Illinois

Julia Wattacheril, MD, MPH (Chapter 3)
Transplant Hepatology fellow
Columbia University Medical Center
New York, New York

Jeffrey Weissman, MD (Chapter 5)
Division of Gastroenterology/Hepatology
Scripps Clinic
San Diego, California

原 书 序

作为肝脏病学家,我们经常会探讨本领域仍存在的很多争议和困惑。毫无疑问,也正是这些激烈的讨论促使我们进一步思考我们所做临床决策的意义。有创新精神的医生在进行临床评估时会借助专家述评或有效的循证医学证据。当我们不能确定该怎么做的时候,我们就做我们知道的事情(或认为知道的事情),直到获得更有说服力并且更确定的信息。无论是早已声名远播的肝脏病学家,还是后起之秀,我们都能从《肝脏病学热点辩论:专家点评》睿智而简明的讨论内容中有所收获。

《肝脏病学热点辩论:专家点评》一书中主编和作者们所选的话题十分新颖、热门。大多数肝脏病学家一看题目就能想起大家就此话题讨论的场景。本书精心筛选 17 个热议话题,邀请来辩论的双方都是在该领域经验丰富的资深专家。每个观点都有专门的和相关的文章进行佐证。通过阅读这些文章,我们不仅能大致了解自己哪些方面有所进步,也能确定哪些方面仍需改进甚至重新设计。本书编辑合理,排版质量也属上乘。

在处理各类肝脏疾病的临床问题时,我们所做的许多决定将会产生重要的后果。我们都曾遇到过这样的问题:何时或是否继续切除疑似或已确诊的肝脏良性肿瘤?对于大量饮酒且又患有酒精性肝硬化的患者在列入肝移植候选者名单前是否应延长戒酒时间(通常半年),仍存在较大的争议;经常激烈讨论糖皮质激素在重度酒精性肝病中的作用;而原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎与肝性脑病的治疗方案的选择还有待商榷。上述临床棘手问题的根源在于我们临床上遇到的许多问题都没有有效的治疗方案。该书的后续章节也将涉及慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎的治疗。目前,慢性病毒性肝炎的治疗进展迅速,抗病毒治疗的新方案也层出不穷,这将把慢性病毒性肝炎的治疗带入新时代,同时也将给患者带来新的希望、为我们创造新的机遇。《肝脏病学热点辩论:专家点评》将逐一探讨并解答各类热议话题。我觉得本书内容十分精彩,也非常期待在下一版出版时有些争议话题已有定论,而新的话题又将应运而生。

Willis C. Maddrey, MD

内科学教授

德克萨斯大学西南医学中心

达拉斯,德克萨斯

原 书 前 言

肝脏病领域充满争议和困惑。在日常诊疗过程中常会遇到这些有争议和比较困惑的问题,我们将尽可能借助循证医学证据进行正确的临床决策。但是,即使我们收集的医学信息再全面、文献资料再新颖,在肝脏病领域仍有很多有争议性的话题无法达成一致意见。这些争议问题一方面考验了我们的临床诊疗水平,而从另一方面来说,其从不确定到确定的过程也进一步推动了肝脏病学科的进步。我们都熟知这些争议的内容,也就此在学术圈内进行过探讨。或许您也想知道,遇到同样的临床争议性问题时内行的专家们会怎么做。本书就肝脏病领域的 17 个热门话题与您分享专家观点,看看他们是如何从正反两方面举证,权衡利弊后作出决策的。

《肝脏病学热点辩论:专家点评》遵循学术辩论的原则,每名专家先邀请两名实习生(或低年资同事)分别就某一话题做双边举证,再归纳双方辩论要点,最后总结陈词。让我印象深刻的是每场辩论从节奏控制到框架设计都层层递进、热情洋溢。每每读到此处,我不时会为专家们捏一把汗,双方辩手各据一方、据理力争,结论实在难以抉择。

在准备本书素材的过程中,我已尽可能选择那些新颖且参考文献已及时更新过的话题。然而,时代在进步,或许今日的热门话题将来就有了定论;又或许有些话题几年以后仍无进展,但新的研究结果又为该话题增添了一些变化。通常情况下,那些持续很长时间的话题大多涉及伦理学上的争议,而不是学术上的误解,但二者都值得我们引起重视,进行深入探讨。

本书分为以下几个章节:急性肝病、慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎、肝脏肿瘤,以及其他慢性肝病、肝硬化。本书各章节撰写专家的临床能力、教学水平过硬,在学术领域也颇有建树。此外,为了发表的结果尽可能符合当前的临床实际,专家与他们的低年资同事撰写书稿内容时都有相当严格的时间限制。可敬的是他们都按时完成了任务。

本书有哪些读者群呢?很明显,肝脏病学家与相关的培训人员会发现这些争议话题很适合做进一步探讨,甚至在某些特定的领域还能激发科研创新。消化科医生在日常工作中仅需快速阅读每一章节的简介、表格和“要点”部分,就可对每个争议主题有个大概了解。全科医生阅读此书也将大有裨益,并熟记慢性肝病和肝癌是五十岁以上男性的十大死因之一。最后,医学教育工作者也可以书中基于循证医学证据的讨论为最佳例子,教会准医生们权衡证据、得出结论的重要技巧。

《肝脏病学热点辩论:专家点评》内容深刻、妙趣横生,影响力别具一格。诚邀您共享,但愿您读过之后也有同感。

致 谢

在过去的三十年里,成千上万的同事、医师以及学生在走廊和会议室里进行了大量的模拟讨论。受益于此,本书才能得以完成。医学教学使人受益匪浅,当老师被视为智慧的化身时,则充满了挑战。然而,我们“专家”仅仅维持着原有的水准。谨以此书献给那些维持了我们声誉的学生们。

感谢芝加哥大学肝脏病中心的朋友和同事,他们在本书的审校和方向调整方面做了大量的工作。在这里要特别感谢医生 Nancy Reau、Helen Te、Gautham Reddy、Andrew Aronsohn、Arjimand Mufti 以及 Smruti Mohanty。

最后,感谢 SLACK 的 Carrie Kotlar 以及他的同事,他们为本书的及时出版付出了巨大努力。Carrie 提出了本书的最终设想和标题,我致以崇高的谢意。

本书由

2014 年度浙江省科协育才工程项目资助出版

The publication of this book was funded by the Project of Talent Nurturing, Zhejiang Association for Science and Technology.

目 录

第一部分 急性肝病	1
第 1 章 酒精性肝炎:己酮可可碱还是类固醇	3
第 2 章 N- 乙酰半胱氨酸是否对非对乙酰氨基酚所引起的急性肝衰竭病例都有效?	10
第 3 章 成人急性肝衰竭要考虑活体肝移植吗?	17
第二部分 慢性乙肝与丙肝	29
第 4 章 所有的慢性乙型肝炎患者治疗前都需要进行纤维化评估吗?	31
第 5 章 失代偿期丙肝肝硬化患者是否需要进行抗病毒治疗?	40
第 6 章 慢性肾脏疾病合并丙型肝炎患者先治疗肝炎还是先肾移植?	46
第 7 章 严重复发性丙肝患者和聚乙二醇干扰素 / 利巴韦林治疗失败患者的再次肝移植.....	54
第 8 章 在 72 周时出现的持续病毒学应答能否代表慢性丙型肝炎的治愈?	65
第三部分 肝肿瘤	73
第 9 章 超出米兰标准的肝癌患者是否该选择活体肝移植?	75
第 10 章 无临床症状的肝腺瘤,手术切除还是随访观察?	83
第四部分 其他慢性肝病与肝硬化	91
第 11 章 近期有酗酒史的肝移植候选者是否需要严格遵守“戒酒 6 个月规则”?	93
第 12 章 所有非酒精性脂肪性肝病患者均应进行肝组织活检?	99
第 13 章 使用 β - 受体阻断剂预防静脉曲张出血,是否应该连续测量肝静脉契压?	109
第 14 章 熊去氧胆酸治疗原发性硬化性胆管炎,用还是不用?	116
第 15 章 原发性硬化性胆管炎发生胆管癌的年度筛查:磁共振胰胆管造影术和 CA-199?	126
第 16 章 治疗肝性脑病的一线药物:乳果糖还是利福昔明?	133
第 17 章 自身免疫性肝炎:病情缓解后是维持治疗还是终止治疗?	138

第一部分

急性肝病

酒精性肝炎

己酮可可碱还是类固醇

Leila Gobejishvili, PhD; Neil Crittenden, MD; Craig J. McClain, MD

酒精性肝病 (ALD) 目前仍是美国乃至全世界肝病相关性死亡的首要病因。美国退伍军人管理局的研究发现, 合并酒精性肝炎 (AH) 的肝硬化患者 4 年内的死亡率高达 60%, 且大部分病例均在诊断后第 1 个月内死亡^[1]。因此, 酒精性肝病的预后可能还不如许多常见类型的肿瘤, 如乳腺癌、胰腺癌和结肠癌等。不幸的是, 目前治疗酒精性肝病的药物尚未获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准, 或得到专家的认可。己酮可可碱 (PTX) 和类固醇, 这两种药物均无治疗酒精性肝炎的适应证, 但它们却经常被用于治疗酒精性肝炎。关于这两种药物的使用目前还存在很多争议。

正方观点

己酮可可碱 / 磷酸二酯酶抑制剂: 治疗酒精性肝炎的可能机制

Leila Gobejishvili, PhD

在肝损伤的发病机制和酒精性肝炎临床和生化学的异常中, 炎症因子特别是肿瘤坏死因子 (TNF) 有显著作用^[2]。本文作者和其他研究人员已经报道了血浆 TNF 水平的升高、单核细胞 TNF 产量的升高、肝脏组织免疫组化中 TNF 的增加均与酒精性肝炎的严重程度和病死率有关^[3,4]。酒精性肝炎患者通常有内毒素血症^[5]。内毒素血症可以激活氧化应激敏感的转录因子 NF- κ B, 从而促进许多黏附分子和炎症因子的合成, 其中就包括了 TNF^[6]。

在酒精性肝病的发病机制中, 抗炎因子特别是 IL-10 的作用已逐渐引起大家的重视^[7]。IL-10 是一种关键的抗炎因子, 它可以抑制自身免疫反应和炎症反应^[8]。有报道称, 单核细胞 IL-10 合成的抑制可以促进酒精性肝病中 TNF 的产量增加, 从而引起肝损伤^[9]。另外, IL-10 还有抗肝纤维化的作用。它的机制是通过肝星形细胞抑制胶原蛋白基因的转录和促进胶原蛋白酶的表达^[10]。

己酮可可碱(PTX)是一种非选择性的磷酸二酯酶抑制剂。环化的核苷酸磷酸二酯酶(PDE)在不同的组织和细胞中普遍存在。它们的功能是水解 3',5' - 环腺苷酸(cAMP)和 3',5' - 环鸟苷酸(cGMP),同时维持这些重要第二信使的稳态。PDE 包括 11 种不同的基因家族(PDE1 到 PDE11)。每个家族还包括多种不同的基因。使用 PTX 可增加细胞内 cAMP 和 cGMP 的浓度,从而抑制炎症因子 TNF 的表达,促进抗炎因子 IL-10 的表达。

虽然在酒精性肝病的疾病进展中,TNF 的关键性作用已经得到公认。但是乙醇到底是通过何种途径促进 TNF 的表达,特别是单核巨噬细胞,目前尚未有定论。研究人员用酒精长期刺激单核巨噬细胞,然后用脂多糖(LPS)诱导单核巨噬细胞中的 TNF 表达。通过检测不降解且具有细胞渗透性的 cAMP 类似物(dbcAMP),研究人员测定了细胞中 cAMP 的表达水平。研究发现,长期的乙醇刺激会使单核巨噬细胞中的 cAMP 基线和诱导表达水平下降,促进对经过乙醇和 LPS 处理后的细胞合成 TNF- α 。

通过不停地喂养乙醇,研究人员建立了酒精性肝病的大鼠模型。从这些大鼠上得到的 Kupffer 细胞与对照组相比,具有较低的 cAMP 水平和较高的 TNF 水平,这与体外的实验结果相一致^[11]。

促进 cAMP 表达的药物有 dbcAMP 和 PDE4 特异性抑制剂,如 Rolipram。在体内研究中,这些物质常被用作 LPS 和酒精诱导肝炎的保护剂^[12,13]。这些研究表明,在激活的巨噬/Kupffer 细胞中 cAMP 的升高会抑制 TNF- α 的产生,从而为损伤的肝脏提供部分保护作用。另外,cAMP 疗法可以减轻肝脏脂肪的储量,改变乙醇喂养动物肝脏内的脂肪酸构成,部分抑制乙醇诱导的 CYP2E1 蛋白^[13]。

在 LPS 诱导 TNF 表达的过程中,磷酸二酯酶 4B(PDE4B)具体扮演什么样的角色呢?Conti 教授实验室的研究人员对此进行了深入的研究^[14]。通过使用 PDE4B 基因缺陷小鼠,他们发现 PDE4B 基因的激活是 LPS 激活 TNF 表达不可缺少的一部分。PDE4B 基因的缺失可以保护小鼠不出现 LPS 诱导的休克。

更重要的是,目前的实验表明,鼠源和人源的单核巨噬细胞经过长期的乙醇刺激后,细胞内 LPS 诱导的 PDE4B 表达增加,从而增强 NF- κ B 的表达和转录水平,最后引爆单核巨噬细胞 TNF 的表达^[15]。使用 PTX 可以抑制 PDE,增加 cAMP 表达。这应该是 PTX(或其他更特异的抑制剂)治疗酒精性肝炎的可能机制,并已经得到实验数据的支持。

PTX 治疗酒精性肝炎的临床试验

通过一项前瞻性随机双盲的临床试验,Akriviadis 等研究人员评估了 PTX 治疗重症酒精性肝炎(DF $\geq$ 32)的临床效果^[16]。该研究中,PTX 治疗组有 49 例患者(口服 400mg PTX,每天 3 次),安慰剂组有 52 例患者。这项研究共持续了 4 周。研究的主要终点变量为患者的生存率和肝肾综合征的进展情况。结果显示,PTX 治疗组患者的生存率明显较高。PTX 治疗组的患者中有 12 例(24.5%)死亡,安慰剂组的患者中有 24 例(46%)死亡($P=0.037$,相对危险值为 0.59)。使用 PTX 也可以降低肝肾综合征相关的死亡率。PTX 治疗组的患者中有 6 例(50%)死于肾衰竭,而安慰剂组有 22 例患者(92%)死于肾衰竭。

第二个研究来自印度,比较了 PTX 和泼尼松的疗效。该研究为为期 28 天的随机双盲对照临床试验^[17]。28 天后,该研究最终转变为开放标签的试验。在 3 个月时,PTX 治疗组

患者的生存率明显较高,34例患者只有5例死亡。而泼尼松组的34例患者有12例死亡。同样,在28天时,PTX组患者的终末期肝病(MELD)评分较低。PTX还表现出较强的肾脏保护作用。

上述研究表明,PTX的疗效要好于安慰剂和泼尼松。但第三个试验表明由泼尼松改用PTX治疗的患者并没有明显的临床获益。这些患者在使用类固醇治疗1周后,宣告失败(类固醇抵抗患者),从而改用PTX治疗^[18]。

关 键 点

- 两个临床随机试验支持PTX(400mg,每天3次)治疗重症酒精性肝炎。
- PTX具有肾脏保护效应,可以降低肝肾综合征的死亡率。
- PTX具有抗炎和抗纤维化的作用,可长期服用。
- 对于类固醇药物抵抗的患者,改用PTX治疗未见明显临床获益。

反方观点

类固醇治疗酒精性肝炎的作用机制

Neil Crittenden, MD

类固醇是糖皮质激素的主要成分,是一种具有抗炎和免疫抑制作用的内源性激素。这类激素目前广泛用于治疗各种慢性炎症性疾病。而且他们对Kupffer细胞、单核细胞和内皮细胞的作用机制已经得到了广泛的研究。糖皮质激素对抗炎基因和促炎基因有双重调节作用,对部分分子还有转录后调控的作用^[19-21]。糖皮质激素可以穿过细胞膜,与细胞浆中的糖皮质激素受体(GR)结合,从而激活糖皮质激素受体,使其与分子伴侣(如热休克蛋白90)分离,进入细胞核。在细胞核中,糖皮质激素受体形成同源二聚体,结合到糖皮质激素反应元件(GREs)上。这些元件位于糖皮质激素反应基因的启动子区域,负责基因表达的开启和关闭。通过抑制转录因子如NF- κ B和AP1,糖皮质激素可以抑制许多酒精性肝炎中的关键性炎症因子^[19]。糖皮质激素受体还可以召集组蛋白乙酰化酶-2(HDAC2)来调节这种抑制作用。糖皮质激素对特定的细胞因子有转录后调控的作用,如TNF- α 。TNF- α 的mRNA不稳定,容易被RNA酶降解,需要结合特定的炎症介质才能保持稳定。糖皮质激素可以抑制这一结合的过程,从而促进了TNF- α mRNA的降解(因此抑制了促炎因子的合成)。

有一部分患者存在糖皮质激素抵抗(通常在30%左右)。糖皮质激素抵抗的产生机制是多重的。其中有部分患者是因为组蛋白乙酰化酶-2(HDAC-2)的表达活性受到抑制^[19,20]。酒精性肝炎中常见的氧化和硝化应激会抑制HDAC2的活性。部分患者是由于巨噬细胞的迁移抑制因子(MIF)。这是一种促炎细胞因子,具有抗糖皮质激素的效应^[22]。还有一些患者是由于GR β 的表达水平升高。这是一种选择性剪切的GR,具有显著的糖皮质激素抑制作用^[19-21]。目前,我们对糖皮质激素的作用机制和耐药机制已有了深入的了解。这些知识是酒精性肝炎患者使用糖皮质激素治疗的理论基础,也有助于提高类固醇早期(1周)治疗失败患者的类固醇治疗效果。