

中西医治疗酒精性肝病的研究进展

房雨晨, 沈楠, 喻晓, 潘洁露, 缪虹雨, 王睿清, 张海燕, 邢练军*

上海中医药大学附属龙华医院脾胃病二科, 上海

收稿日期: 2022年6月1日; 录用日期: 2022年6月30日; 发布日期: 2022年7月13日

摘要

酒精性肝病(ALD)是中国主要的肝脏疾病之一, 多由长期大量饮酒引起, 初起多表现为脂肪肝、肝炎, 随着肝脏纤维化加重, 有可能会发展为肝硬化甚至肝癌。西医治疗ALD缺乏特效药物, 目前临床上治疗原则以保肝为主, 但疗效并不十分显著。近年来, 中医药治疗ALD的研究进展不断更新, 单味中药及复方的研究证实中医药在治疗ALD的显著成效。本文总结了ALD的危险因素、发病机制以及目前中西药治疗ALD的现有数据, 以期为临床应用提供参考。

关键词

酒精性肝病, 中医, 西医, 研究进展

Research Progress of TCM and Western Medicine Treatment of Alcoholic Liver Disease

Yuchen Fang, Nan Shen, Xiao Yu, Jieli Pan, Hongyu Miao, Ruiqing Wang, Haiyan Zhang, Lianjun Xing*

Second Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: Jun. 1st, 2022; accepted: Jun. 30th, 2022; published: Jul. 13th, 2022

Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) is one type of the main liver disorders in China caused by chronic heavy alcoholic drinking, appearing as fatty liver, hepatitis in the first stage, with the aggravation

*通讯作者。

文章引用: 房雨晨, 沈楠, 喻晓, 潘洁露, 缪虹雨, 王睿清, 张海燕, 邢练军. 中西医治疗酒精性肝病的研究进展[J]. 中医学, 2022, 11(4): 604-613. DOI: 10.12677/tcm.2022.114085

of liver fibrosis, then may develop into cirrhosis, or even liver cancer. At present, the western clinical treating principle of alcoholic liver disease is mainly protecting the liver, which doesn't attain an obvious curative effect resulted from the lack of specific medicine. Recently, the research focused on single herb and formulations affirms the remarkable effect of treating ALD by TCM, leading to the advances update. The article is expected to be available for clinical consultation by summarizing ALD's risk factors, pathogenesis, as well as treatment based on TCM and western medicine of ALD.

Keywords

Alcoholic Liver Disease, Traditional Chinese Medicine, Western Medicine, Recent Advances

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在社会经济快速发展的现代社会, 随着人们的物质生活逐渐丰富, 饮酒者的数量日益增多。在全球范围内, 每年约有 300 万人因酒精死亡, 占 15~49 岁人群死亡数量的 10% [1]。据世界卫生组织统计, 全球死于酒精的人群中以中国男性情况最为严峻, 饮酒死亡数量位居全球第一[2]。过量的酒精摄入几乎可以对身体的每个器官都产生负面影响[3]。其中, 肝脏作为酒精代谢的主要场所则遭受了最广泛的组织学创伤, 继而引发酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD), 初期表现为肝细胞脂肪变性, 接着可进展为酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌, 成为了酒精导致的主要死亡原因之一[4]。ALD 也可以叠加在其他常见的肝病上, 包括非酒精性脂肪性肝病和病毒性肝病, 加剧了它们的流行和发病严重性[5]。ALD 的发病机制尚未完全明确, 治疗以戒酒、营养支持、保肝、抗炎为主。而中医药从清利湿热、化痰导浊、疏肝利胆以及健脾和胃等方面对该病辨证施治, 取得较好疗效。笔者通过总结 ALD 的危险因素、发病机制, 将近年来西医、中医、中西医结合治疗 ALD 的研究进展以综述形式进行论述。

2. ALD 的危险因素和发病机制

2.1. ALD 的危险因素

饮酒、性别、种族、肥胖、肝炎病毒感染、遗传因素、营养状况等都可在不同程度上影响 ALD 的发生与发展。

2.1.1. 饮酒

酒精所造成的肝损伤存在阈值效应, 即达到一定饮酒量或饮酒年限, 肝损伤的风险就会大幅度增加。然而, 饮酒量的风险体现在个体上的差异较大, 即便在同一种族同一地区群体之间也存在着个体差异[6]。目前市场上的酒精饮料品种丰富, 何志勇等[7]用市场上不同酒精浓度的酒精饮料对小鼠进行了灌胃, 结果提示高浓度酒精饮料对肝脏伤害性可能更大。

2.1.2. 性别

女性摄入酒精导致 ALD 的发生率比男性更高。有研究显示, 每日饮酒量大于 10 个单位(每单位包含 14 g 乙醇)、持续 15 年以上的、同处在 40 岁阶段男性和女性相比, 肝硬化的发生率分别是 3.1%和 4.7% [8]。

女性易感 ALD 和我们既往的认知不尽相同，其作用机制目前尚未完全阐明。

2.1.3. 种族

不同种族中 ALD 的流行病学及相关死亡率有明显差异。最近有国外学者发现西班牙裔美国人由酒精性肝硬化导致的死亡风险要高于非洲裔、非西班牙裔白人美国人[9]。汉族人群 ALD 易感基因 ADH2、ADH3、ALDH2 等的等位基因频率及其基因型分布不同于西方国家，这可能是造成我国嗜酒人群 ALD 发病率低于西方国家的原因之一[10]。云南元江少数民族 ALD 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% [11]。种族差异与地域环境、生活习惯密切相关，还需更进一步的研究阐明其复杂性。

2.1.4. 遗传因素

遗传因素也影响 ALD 的易感性。影响酒精中毒易感性的基因中存在神经传递调节剂(乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)、乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)等)控制基因。近年来的大型全基因组关联研究表明，含 Patatin 样磷脂酶域 3 (PNPLA3)可能是决定 ALD 罹患风险和严重程度的主要遗传因素[12]。

2.1.5. 其他因素

肥胖是重度饮酒者中肝硬化最重要的环境危险因素之一，酗酒时间超过十年的肥胖酗酒者发生肝硬化的风险增加 1 倍[13]。酗酒和慢性肝炎病毒感染并存，使肝损伤的速度加快，增加了酒精性肝硬化的发生率，并发肝癌的可能性也更大。吸烟在酗酒人群中也很常见，它加剧了酒精诱发 ALD 发生，也促进了酒精性肝硬化患者向肝癌进展[14]。ALD 晚期患者中，铁积累也被认为和酒精性肝纤维化及肝硬化死亡率有关[15]。在 ALD 患者中常见的营养缺乏包括维生素 A、维生素 B12、叶酸、维生素 D 和锌，营养不良对 ALD 患者的死亡率有着影响[16]。

2.2. ALD 的发病机制

ALD 的发病机制复杂，之前的研究多认为其主要与乙醇及其代谢产物的毒性、氧化应激的激活、肠道菌群失衡、免疫系统紊乱等有关，且这些机制之间还相互影响，相互促进[17]。近年来对铁过载影响 ALD 发展的相关研究也越来越多。

2.2.1. 乙醇代谢

乙醇的肝脏毒性可通过产生代谢产物如乙醛、乙酸等介导，也可以通过激活氧化应激产生。乙醇被摄入人体，超过 90%会在人体内循环并最终通过门静脉输送到肝脏[18]。在肝脏中，乙醇通过氧化和非氧化途径代谢，以氧化途径为主。第一步是 ADH 将乙醇氧化为乙醛，过程中生成活性氧(reactive oxygen species, ROS)，ROS 会导致蛋白质、DNA 损伤，促进纤维生成。第二步涉及乙醛在 ALDH 的作用下快速转化为乙酸，乙酸随后在外周组织中被代谢为二氧化碳、脂肪酸和水[19]。最新研究表明，过量乙醛与微管蛋白共价结合，导致细胞内正常分泌的蛋白质滞留，引发肝细胞肿胀[20]。而乙醛代谢为乙酸后，过量乙酸导致线粒体氧化，进一步产生 ROS。ROS、脂质过氧化物等还会刺激肝脏 Kupffer 细胞分泌多种细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、干扰素、趋化因子等促进肝脏炎症、肝细胞损伤或死亡[21]。

2.2.2. 肠道菌群

饮酒可直接影响肠道菌群的组成，进而对人类健康产生影响[22]。肠道菌群的失衡，如小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)参与了 ALD 的发生与发展[23]。酒精性肝硬化患者中的 SIBO

的发生率约为 30% [20]。酒精导致的 SIBO 还会引起肠道通透性增加、肠道动力下降以及宿主免疫功能改变。SIBO 还可以产生内源性乙醇, 进一步增加肠道通透性、破坏肠道菌群平衡, 导致肝脏炎症[24]。此外还需认识到, 肠道微生物环境不仅限于细菌, 但目前关于酒精对细菌之外微生物的影响研究还较少。

2.2.3. 免疫反应

机体中免疫反应失衡及促炎细胞因子、趋化因子的增加与 ALD 的发展也紧密相关。研究发现促炎细胞因子的水平例如 TNF- α , IL-1 β 和白细胞介素-8 (IL-8)等在 ALD 患者体内上调[25]。乙醇代谢产物不但通过激活 TLR4 信号传导途径促进 Kupffer 细胞分泌如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-17 (IL-17)等加剧肝脏炎症, 而且还可能影响适应性免疫, 破坏 T 细胞和 B 细胞活化所必需的抗原呈递过程[17]。另外, 酒精引起肠道菌群失衡后使病原相关的分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)增加, 介导激活 Kupffer 细胞产生 TNF- α , 由此参与 ALD 的发展[26]。最新研究进展提示, 肝脏与其他器官的串扰将炎症细胞或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs)递呈到肝脏, 同样影响了 ALD 发生[27]。

2.2.4. 铁过载

近年动物和 ALD 患者的研究证据表明, 铁过载是 ALD 的常见标志。过量乙醇不仅通过诱导氧化应激和促进促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)的产生导致铁调素的表达下降, 还使转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR)表达增加, 最终促进铁的吸收。铁过载促进肝脏 Kupffer 细胞和肝星状细胞的活化, 从而造成细胞损伤, 并诱导程序性铁依赖性细胞死亡, 即铁死亡[28]。此外, 乙醇代谢过程中 ROS 的生成增加肝细胞的流动性膜并促进细胞质铁过载[29], 加速脂质过氧化, 最终导致大量肝细胞死亡。

3. 西医治疗

ALD 治疗目标是通过戒酒防止组织进一步损伤, 改善已存在的继发性营养不良和对症治疗酒精性肝硬化及其并发症[30]。

3.1. 一般治疗

完全戒酒是 ALD 最主要和基本的治疗措施。戒酒可改善预后及肝损伤的组织学、降低门静脉压力、延缓纤维化进程、提高所有阶段 ALD 患者的生存率。通过适当的心理、药物干预, 戒酒的成功率达到 20%~40% [31] [32]。ALD 患者需良好的营养支持, 应在戒酒的基础上注意高蛋白、低脂饮食, 并补充维生素及叶酸[30]。

3.2. 药物治疗

皮质类固醇有效减轻肝脏炎症反应, 可作为目前治疗重症 AH 的一线药物[33]。己酮可可碱可抑制 TNF- α 的活性[34], 并有降低肾损伤和因肝肾综合征导致死亡风险的可能性[35]。N-乙酰半胱氨酸可补充肝细胞中的谷胱甘肽贮存, 以减轻氧化应激造成的损伤[36]。美他多辛可加速酒精从血清中清除, 有助于改善酒精中毒症状、酒精依赖以及行为异常。S-腺苷蛋氨酸、甘草酸制剂、水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱、双环醇等药物有不同程度的抗氧化、抗炎、保肝等作用[30]。

3.3. 肝移植

早期的肝移植可以提高患者的生存率, 但要求患者肝移植前戒酒 3~6 个月, 并且无其他脏器的严重酒精性损伤[30]。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分大于 17 或存在对药物治疗

不耐受的并发症患者可考虑肝移植[37]。

4. 中医治疗

根据 ALD 的发病特点及症状体征,常被归为中医“伤酒”“酒疸”“酒癖”“酒臌”“胁痛”“积证”等范畴[38]。过量饮酒之后,病位首先在脾胃,继则为肝胆,日久累及肾。酒毒湿热之邪蕴积中焦,肝郁脾虚,聚湿生痰,日久化热,痰、湿、热三者蕴结,气机不畅,血运受阻,渐则气滞血瘀,气、血、痰、湿、热相互搏结,病程日久则气血耗损、阴阳两虚[39]。

4.1. 分期治疗

根据 ALD 的临床特点和中医学的治疗思路,并参考现代多位学者的观点,总结认为 ALD 可依据“酒痞、酒癖、酒鼓”分期,进行“分期论治”[40]。早期多属“酒痞”阶段。饮酒过度,湿热之邪伤及脾胃,痰、湿、热蕴结,停于脘腹或阻于胁下,累及肝胆;中期多属“酒癖”阶段。病延日久或治不得法,酒湿浊毒聚而成痰,气、血、痰与酒热湿毒相互搏结,聚而成痞,停于胁下。此期多属本虚标实之证;晚期多属“酒臌”阶段。肝、脾、肾三脏皆伤,三焦气化不利,津液输布异常,湿聚水生,难以消散[39]。赵文霞[41]认为 ALD 初期宜以清利湿热、化痰健脾、疏肝利胆为主。方选龙胆泻肝汤、丹栀逍遥散、二陈汤加减;中期治宜清肝利胆退黄、化痰散结、健脾和胃,方选茵陈蒿汤、膈下逐瘀汤加减;晚期治宜调补脾肾、养正消积利水。方选参苓白术散、一贯煎、真武汤加减。

4.2. 分型治疗

分型与分期治疗的思路虽有不同,但都是基于 ALD 患者自身症状辩证治疗,同样可取得显著疗效。陈永灿[42]认为治疗 ALD 的关键是化痰导浊、理肝气、健脾胃、清酒湿。化痰导浊主要用导痰汤、温胆汤、二陈汤化裁;理肝气则选柴胡疏肝散;健脾胃取四君子汤、参苓白术散之类;清酒湿用田基黄、鸡骨草、葛花、叶下珠、垂盆草、鬼针草、枳椇子、虎杖等。

王邦才[43]认为酒精性肝纤维化、肝硬化的临床治疗可分为以下 4 种证型:酒湿瘀积、肝脾失调型,治以丹栀逍遥散加葛根、连翘、赤小豆等;湿热毒瘀、肝络受损型,可予自拟清化痰毒方(桃仁、制大黄、土鳖虫、炙鳖甲、赤小豆、生山栀、生地黄)等治疗;肝阴亏损、瘀毒内积型,可用自拟柔肝解毒方(女贞子、旱莲草、麦冬、生地黄、赤芍、赤小豆、茜草、泽兰、白茅根、炙鳖甲)等治疗;水瘀互结、脾肾阳虚型,以茵陈术附汤加大腹皮、赤小豆、猪苓、泽兰、茜草等治疗。

4.3. 单味中药

近年来越来越多的研究都着眼于研究单味中药的药理学,目前已有不少药理实验表明一些单味中药在改善 ALD 方面有良好效果。

4.3.1. 三七

现代研究表明三七有活血化瘀、消肿止痛、调节免疫、抗炎、抗纤维化等作用。吴黎艳等[44]发现三七能够通过抑制 ALD 大鼠 CYP2E1 的表达和肝脏的脂质过氧化反应来减轻 ALD 的发展。庾少梅等[45] [46]发现三七总皂苷(PNS)对实验性酒精肝硬化大鼠具有保护作用,可能与引起肝星状细胞蛋白质表达差异有关。

4.3.2. 葛根

葛根的主要成分葛根素能够通过促进乙醇代谢、抗氧化应激、抑制炎症反应、降低内毒素水平等治疗 ALD [47]。但葛根素水溶性和脂溶性较小,口服给药临床应用受到限制。ZHAO 等[48]通过剂型改造,开发出以聚乙二醇脂质体为载体的葛根素靶向给药系统,以增强葛根素对 ALD 的靶向治疗。

4.3.3. 枳椇子

枳椇子具有解酒、护肝、抗纤维化、抗肿瘤、抗衰老及镇静、镇痛等多种药理作用[49]。张楠等[50]研究发现枳椇子可通过调节三羧酸循环、氨基酸代谢、磷脂代谢、能量代谢等通路起到预防 ALD 的作用。另外,许皖[51]在研究中发现葛花-枳椇子(2:1)组对酒精诱导的肝脏脂肪变性和氧化应激具有较好的保护作用。

4.3.4. 五味子

五味子具有较好的护肝降酶、抗炎、抗氧化的作用[52]。Jang 等[53]研究发现用五味子提取物(SCE)预处理可使大鼠叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的氧化性肝损伤发生率降低。

4.3.5. 姜黄素

姜黄素可通过抑制乙醛酸、丙酮酸代谢和脂肪酸的生物合成,预防酒精性脂肪肝的发展[54]。陆春风[55]研究证实,姜黄素可通过激活肝细胞内 Nrf2 改善酒精诱导的肝细胞脂肪变性及坏死性凋亡等来抑制 ALD 发展。

4.3.6. 余甘子

有研究发现余甘子提取物及其所含活性成分可以抑制脂质过氧化、降低炎症反应、抗肝细胞凋亡、调节脂质代谢、维持肝星状细胞稳态及促肝癌细胞凋亡[56]。刘晓丽等[57]发现余甘子多酚通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路抑制酒精性肝细胞损伤。

4.4. 中药复方

中国古代文献包含许多治疗 ALD 的中药复方,有些复方效用卓越,流传至今。此外,近现代医家也总结出一些效果显著的时方用于 ALD 的防治。

4.4.1. 葛花解醒汤

葛花解醒汤由李东垣创立,古人多以其为治疗伤酒病的专方。翁卫东[58]运用该方加减治疗 ALD 患者 60 例,治疗组在肝功能、肝纤维化指标及 CT 肝脾比值的改善方面均优于对照组($P < 0.05$)。邹尚亮[59]发现葛花解醒汤原方可加快急性酒精中毒小鼠的酒精代谢速度,对出现的醉酒症状等有改善作用。

4.4.2. 茵陈蒿汤

茵陈蒿汤来源于《伤寒论》,是清利肝胆湿热的著名方剂,现代药理研究发现其对多种类型肝损伤具有改善作用。关瑜[60]发现茵陈蒿汤改善酒精性肝损伤小鼠肝功能指标,实验表明其可能通过脂质过氧化来发挥保护作用。杨焘等[61]认为茵陈蒿汤减轻 ALD 大鼠肝脏组织损伤的机制可能与调控 SIRT1/AMPK 信号通路、减轻肝细胞氧化应激和脂质蓄积相关。还有一系列研究提示茵陈蒿汤在抗大鼠酒精性肝纤维化方面,可能与抑制 pERK/eIF2 α 信号通路,内质网应激介导的肝细胞凋亡,GRP78、eIF-2 α 、Caspase-12 的活性有关[62] [63] [64]。王磊等[65]研究发现,该方剂不仅能够减轻 ALD 大鼠肝细胞脂肪变及肝纤维化,降低血清 GGT 活性,还能改善酒精造成的小肠黏膜损伤。

4.4.3. 清肝活血汤

清肝活血方可以抗脂质过氧化,调节肝脏脂质代谢、免疫功能,抗肝纤维化,促进肝细胞内酒精代谢[66]。有研究提示清肝活血方降低血清 ALT 和 AST 水平可能与调节 CD14、TLR、NF- κ B、ERK 和 TNF- α 水平以及改善病理方面变化有关[67]。潘洁露等[68]通过对 35 例酒精性肝硬化患者运用清肝活血方治疗后发现患者临床症状、肝酶水平、LSM 均较对照组有所改善(P 均 < 0.05)。陈珺明等[69]发现清肝活血方治疗酒精性肝纤维化的作用机制可能与调控 MMP-2、9 有关。

4.4.4. 健脾活血方

健脾活血方在改善肠道通透性、保护酒精性肝损伤和肠道损伤有良好效果。至今多项研究都已证实, 中药可通过改善肠道菌群结构以治疗代谢相关疾病[70]。成扬等[71]研究发现健脾活血方干预酒精性脂肪肝大鼠后血清 ALT、AST 显著降低, 并能部分恢复肠道菌群的正常构成。周梅月[72]认为健脾活血方可能通过肠-肝轴机制, 减轻 ALD 小鼠肠道屏障功能损伤, 降低血浆内毒素及 TNF- α 水平, 进而减轻肝损伤。

4.4.5. 王氏保赤丸

叶松[73]发现在急性酒精性肝损伤小鼠模型中, 王氏保赤丸可以增强 ADH 活性及表达, 缩短小鼠的醒酒时间。在慢性 ALD 小鼠模型中, 本方除增强 ADH 活性和表达以外, 还可减少肝脏脂肪堆积。

5. 中西医结合治疗

在中西医结合治疗 ALD 的临床研究中, 多以保肝药物搭配清利湿热、活血化淤的方剂进行治疗, 效果优于单纯使用保肝药物。何义华等[74]将 120 例 ALD 患者分为对照组(水飞蓟宾)和治疗组(对照组基础上加用二至解醒汤), 结果治疗组在临床疗效、肝功能(AST、TBil、GGT)、脂肪衰减度(controlled attenuation parameters, CAP)、肝脏硬度度(liver stiffness measurement, LSM)均较对照组改善更显著($P < 0.01$)。王春吉[75]将 120 例肝胆湿热型 AH 患者分为对照组(思美泰 + 复方甘草酸苷)和治疗组(对照组基础上加用自拟茵柴汤), 结果治疗组在部分肝功能(GGT、ALP、MDA、TNF- α)、中医证候改善方面、临床疗效总有效率显著高于对照组($P < 0.01$)。王映林等[76]将 80 例 AH 患者分为对照组(多烯磷脂酰胆碱)和观察组(对照组基础上加用牛黄参胶囊), 结果表明观察组在肝功能(ALT、AST、GGT、TBil)、总有效率明显高于对照组($P < 0.01$)。肝脏 B 超结果观察组的患者肝脏弥漫性损伤表现明显减轻的概率高于对照组($P < 0.05$)。目前中西医结合治疗 ALD 大多都是中药方剂与西药保肝药物的联合用药, 中医辨证论治具有个性化、灵活化的特点, 辅以保肝药改善患者肝功能, 中西医治疗相辅相成更为全面。

6. 小结

目前现代医学对 ALD 的发病机制尚未完全阐明, 其治疗手段较多, 但仍缺乏针对性治疗, 是当前普遍存在的问题。如今单味中药和中药复方治疗 ALD 的研究已取得一定成果, 但是由于中药有效成分复杂、现代实验手段难以检测、作用机制尚未研究透彻、有效成分生物利用度低、毒副作用不良反应不明确等问题, 还需要进行进一步研究。并且, 关于 ALD 的中医方面还未达成辨证分型及治法方药的统一共识, 对现代中医研究的标准化推进有一定难度。但总的来说, 中医药资源丰富, 合理运用中医中药, 与西医结合相互补足, 将是 ALD 治疗的未来方向。

基金项目

上海市科学技术委员会(19ZR1458100), 上海市卫生技术委员会(2018LP033), 上海中医药大学后备卓越中医人才(人事[2020] 012 号)。

参考文献

- [1] Collaborators, G.A. and Rahman, M.A. (2018) Alcohol Use and Burden for 195 Countries and Territories, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, **392**, 1015-1035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2)
- [2] 黄颖. 刺梨解酒口服液研发及功能性评价[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州大学, 2020.
- [3] Axley, P.D., Richardson, C.T. and Singal, A.K. (2019) Epidemiology of Alcohol Consumption and Societal Burden of

- Alcoholism and Alcoholic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, **23**, 39-50. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.011>
- [4] 孟文文, 刘慧茹, 张文光, 马智慧, 邓志鹏, 赵东升, 等. 中药防治酒精性肝病作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(3): 868-881.
- [5] Dunn, W. and Shah Vijay, H. (2016) Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, **20**, 445-456. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.004>
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会全科医学分会, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会, 消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 酒精性肝病基层诊疗指南(2019年) [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 36(1): 36-40.
- [7] 何志勇, 黄先菊. 不同种类酒精饮料与小鼠酒精性肝病的关系研究[J]. 绿色科技, 2019(14): 214-215+220.
- [8] Delacôte, C., Bauvin, P., Louvet, A., Dautrecque, F., Ntandja Wandji, L.C., Lassailly, G., et al. (2020) A Model To identify Heavy Drinkers at High Risk for Liver Disease progression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2315-2323, e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.041>
- [9] Choudhary, N.S. and Duseja, A. (2021) Genetic and Epigenetic Disease Modifiers: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Alcoholic Liver Disease (ALD). *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 1-17. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.09.06>
- [10] Méndez, C. and Rey, M. (2015) Characterization of Polymorphisms of Genes ADH2, ADH3, ALDH2 and CYP2E1 and Relationship to the Alcoholism in a Colombian Population. *Colombia Médica*, **46**, 176-182. <https://doi.org/10.25100/cm.v46i4.1668>
- [11] 姚锦慧, 赵秋冬, 熊鹏芬, 何冬梅, 姚丽仙, 朱艳平, 等. 云南元江少数民族酒精性肝病流行病学调查[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20(12): 1137-1139.
- [12] Singal, A.K., Bataller, R., Ahn, J., Kamath, P.S. and Shah, V.H. (2018) ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 175-194. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469>
- [13] Hart, C.L., Morrison, D., Batty, G.D., Mitchell, R.J. and Davey Smith, G. (2010) Effect of Body Mass Index and Alcohol Consumption on Liver Disease: Analysis of Data from Two Prospective Cohort Studies. *BMJ*, **340**, Article No. c1240. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1240>
- [14] Seitz, H.K., Bataller, R., Cortez-Pinto, H., Gao, B., Gual, A., Lackner, C., et al. (2018) Alcoholic Liver Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>
- [15] Nahon, P., Nuraldeen, R., Rufat, P., Sutton, A., Trautwein, C. and Strnad, P. (2016) In Alcoholic Cirrhosis, Low-Serum Hcpidin Levels Associate with Poor Long-Term Survival. *Liver International*, **36**, 185-188. <https://doi.org/10.1111/liv.13007>
- [16] Styskel, B., Natarajan, Y. and Kanwal, F. (2019) Nutrition in Alcoholic Liver Disease: An Update. *Clinics in Liver Disease*, **23**, 99-114. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.012>
- [17] 许蓬娟, 蔡青, 谭俊珍. 酒精性肝病发生机制的研究进展[J]. 海南医学, 2021, 32(12): 1600-1604.
- [18] Ceni, E., Mello, T. and Galli, A. (2014) Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: Role of Oxidative Metabolism. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 17756-17772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17756>
- [19] Hyun, J., Han, J., Lee, C., Yoon, M. and Jung, Y. (2021) Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5717. <https://doi.org/10.3390/ijms22115717>
- [20] Kourkoumpetis, T. and Sood, G. (2019) Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: An Update. *Clinics in Liver Disease*, **23**, 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.006>
- [21] Kong, L.Z., Chandimali, N., Han, Y.H., Lee, D.-H., Kim, J.-S., Kim, S.-U., et al. (2019) Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2712. <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>
- [22] Woodhouse, C.A., Patel, V.C., Singanayagam, A. and Shawcross, D.L. (2018) Review Article: The Gut Microbiome as a Therapeutic Target in the Pathogenesis and Treatment of Chronic Liver Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **47**, 192-202. <https://doi.org/10.1111/apt.14397>
- [23] Colakoglu, M., Xue, J. and Trajkovski, M. (2020) Bacteriophage Prevents Alcoholic Liver Disease. *Cell*, **180**, 218-220. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.034>
- [24] Albhaisi, S.A.M., Bajaj, J.S. and Sanyal, A.J. (2020) Role of Gut Microbiota in Liver Disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **318**, G84-G98. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00118.2019>
- [25] Gao, B., Ahmad, M.F., Nagy, L.E. and Tsukamoto, H. (2019) Inflammatory Pathways in Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, **70**, 249-259. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.023>
- [26] Kawaratani, H., Moriya, K., Namisaki, T., Uejima, M., Kitade, M., Takeda, K., et al. (2017) Therapeutic Strategies for

- Alcoholic Liver Disease: Focusing on Inflammation and Fibrosis (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **40**, 263-270. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3015>
- [27] Shim, Y.R. and Jeong, W.I. (2020) Recent Advances of Sterile Inflammation and Inter-Organ Cross-Talk in Alcoholic Liver Disease. *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 772-780. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0438-5>
- [28] Li, L.X., Guo, F.F., Liu, H. and Zeng, T. (2022) Iron Overload in Alcoholic Liver Disease: Underlying Mechanisms, Detrimental Effects, and Potential Therapeutic Targets. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04239-9>
- [29] Salehi, E., Mashayekh, M., Taheri, F., Gholami, M., Motaghinejad, M., Safari, S., *et al.* (2021) Curcumin Can Be Acts as Effective agent for Prevent or Treatment of Alcohol-Induced Toxicity in Hepatocytes: An Illustrated Mechanistic Review. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **20**, 418-436.
- [30] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪肝肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 939-946.
- [31] Meroni, M., Longo, M. and Dongiovanni, P. (2019) Alcohol or Gut Microbiota: Who Is the Guilty? *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 4568. <https://doi.org/10.3390/ijms20184568>
- [32] Arnedt, J.T., Cardoni, M.E., Conroy, D.A., Graham, M., Amin, S., Bohnert, K.M., *et al.* (2022) Telemedicine-Delivered Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia in Alcohol Use Disorder (AUD): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **23**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05898-y>
- [33] 张志雄, 刘春芳, 孔庆辉. 酒精性肝病的中西医结合治疗进展[J]. 光明中医, 2020, 35(19): 3137-3138+封3-封4.
- [34] Yan, J., Nie, Y., Luo, M., Chen, Z. and He, B. (2021) Natural Compounds: A Potential Treatment for Alcoholic Liver Disease? *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 694475. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.694475>
- [35] Yang, Y.M., Cho, Y.E. and Hwang, S. (2022) Crosstalk between Oxidative Stress and Inflammatory Liver Injury in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No.774. <https://doi.org/10.3390/ijms23020774>
- [36] Morley, K.C., Baillie, A., Van Den Brink, W., Chitty, K.E., Brady, K., Back, S.E., *et al.* (2018) N-Acetyl Cysteine in the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients with Liver Disease: Rationale for Further Research. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **27**, 667-675. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1501471>
- [37] Singal, A.K. and Mathurin, P. (2021) Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA*, **326**, 165-176. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7683>
- [38] 庞树朝, 郭卉. 中医药治疗酒精性肝病研究述评[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(1): 140-142+145.
- [39] 周文伟, 王邦才. 中医药治疗酒精性肝病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(2): 118-121.
- [40] 张慧珍, 卢秉久. 卢秉久辨治酒精性肝病经验[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(4): 692-695.
- [41] 刘江凯. 赵文霞分期辨治酒精性肝病经验介绍[J]. 新中医, 2021, 53(18): 201-204.
- [42] 白钰. 陈永灿治疗慢性肝病临证治法举要[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1409-1411.
- [43] 方子燕, 王邦才. 王邦才辨治酒精性肝硬化经验[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(9): 703-705.
- [44] 吴黎艳, 陈芝芸, 严茂祥, 何蓓晖. 三七对酒精性肝病大鼠肝组织 CYP2E1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(6): 1395-1398.
- [45] 庾少梅, 周伟青, 林锐珊, 苏宁, 刘坤东. 三七总皂苷对实验性酒精性肝硬化大鼠的保护作用研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(6): 779-781.
- [46] 庾少梅, 周伟青, 林锐珊, 苏宁. 三七总皂苷对酒精性肝硬化大鼠肝星状细胞蛋白组学的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(7): 1004-1007.
- [47] 赵月蓉, 侯碧玉, 张莉, 杜冠华, 管淑玉. 葛根素对实验性肝损伤的治疗作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 1005-1010.
- [48] Zhao, Y.-Z., Zhang, L., Gupta Pardeep, K., Tian, F.R., Mao, K.L., Qiu, K.Y., *et al.* (2016) Using PG-Liposome-Based System to Enhance Puerarin Liver-Targeted Therapy for Alcohol-Induced Liver Disease. *AAPS PharmSciTech*, **17**, 1376-1382. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0427-5>
- [49] 余选良, 朱肖冯, 冯舒婷. 枳椇子治疗酒精性肝病现状[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(4): 342-344.
- [50] 张楠, 杨欢欢, 严秀莺, 赵婧陶, 陈飞, 赵云丽, 等. 枳椇子预防大鼠酒精性肝损伤的肝脏代谢组学[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(11): 1003-1008.
- [51] 许皖. 葛花、枳椇子及其配伍对急性酒精性肝损伤小鼠保护作用的实验研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.

- [52] 都梦帆, 向汝, 胥冰, 郭东艳, 李涛, 史晓燕, 等. 五味子及其活性成分治疗酒精性肝损伤研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(3): 429-433.
- [53] Jang, H.I., Do, G.-M., Lee, H.M., Ok, H.M., Shin, J.H., Kwon, O., *et al.* (2014) Schisandra Chinensis Baillon Regulates the Gene Expression of Phase II Antioxidant/Detoxifying Enzymes in Hepatic Damage Induced Rats. *Nutrition Research and Practice*, **8**, 272-277. <https://doi.org/10.4162/nrp.2014.8.3.272>
- [54] Guo, C., Ma, J., Zhong, Q., Zhao, M., Hu, T., Chen, T., *et al.* (2017) Curcumin Improves Alcoholic Fatty Liver by Inhibiting Fatty Acid Biosynthesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **328**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.001>
- [55] 陆春风. 姜黄素逆转酒精性肝纤维化的作用及机理研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [56] 尹可欢, 罗晓敏, 丁翼, 阙涵韵, 谭睿, 李大鹏, 等. 余甘子及其活性成分肝保护作用及机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(1): 295-307.
- [57] 刘晓丽, 杨冰鑫, 陈柳青, 范宇婷, 吴克刚, 于泓鹏. 余甘子多酚对体外酒精性肝损伤的保护作用[J]. 中国食品学报, 2021, 21(10): 108-115.
- [58] 翁卫东. 葛花解醒汤治疗酒精性肝病的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(6): 1226-1227.
- [59] 邹尚亮. 葛花解醒汤及其拆方对酒精性肝损伤模型鼠的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 黑龙江中医药大学, 2017.
- [60] 关瑜. 茵陈蒿汤主要体内直接作用物质联合治疗酒精性肝损伤作用的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 黑龙江中医药大学, 2015.
- [61] 杨焘, 宋厚盼, 陈哲, 刘恒铭, 李佳妮, 冯瑶, 等. 基于 SIRT1/AMPK 信号通路探讨茵陈蒿汤治疗急性酒精性肝损伤的效应及机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 36-40.
- [62] 魏媛媛, 张贵贤, 李木松, 陈晖, 秦维. 蒿汤对酒精性肝纤维化大鼠肝功能和 pERK/eI F2a 信号通路的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(19): 1461-1465+1470.
- [63] 李木松, 张贵贤, 陈晖, 秦维, 魏媛媛. 茵陈蒿汤对酒精性肝纤维化模型大鼠内质网应激介导肝细胞凋亡相关分子的影响[J]. 上海中医药杂志, 2019, 52(6): 75-79.
- [64] 李木松, 张贵贤, 魏媛媛, 秦维, 陈晖. 茵陈蒿汤对酒精性肝纤维化大鼠肝组织 Caspase-12 通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(6): 571-574+617.
- [65] 王磊, 王惠娟, 吴凯, 胡冬青. 茵陈蒿汤改善酒精性肝病大鼠肝脏及小肠病变的组织病理学研究[J]. 环球中医药, 2015, 8(11): 1329-1332.
- [66] 季光, 王育群, 曹承楼, 姜鲁峰, 张玮, 邢练军, 等. 清肝活血方治疗酒精性肝病的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(1): 13-16.
- [67] Wu, T., Liu, T., Zhang, L., Xing, L.J., Zheng, P.Y. and Ji, G. (2014) Chinese Medicinal Formula, Qinggan Huoxue Recipe Protects Rats from Alcoholic Liver Disease via the Lipopolysaccharide-Kupffer Cell Signal Conduction Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **8**, 363-370. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1740>
- [68] 潘洁露, 邢练军, 张济, 喻晓, 张海燕. 清肝活血方治疗酒精性肝硬化湿热瘀结证的随机对照临床试验[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(8): 579-584.
- [69] 陈珺明, 王磊, 邢练军, 郑培永, 季光. 清肝活血方对酒精性肝纤维化大鼠基质金属蛋白酶的调控作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(11): 1538-1544.
- [70] 张欢, 孙劲晖. 基于肠道微生态探索“调肝理脾”法治疗酒精性肝病的新思路[J]. 中国医药导报, 2020, 17(9): 123-126.
- [71] 成扬, 汪海慧, 胡义扬, 彭景华, 平键, 陈高峰. 健脾活血方对 Lieber-DeCarli 酒精性脂肪肝大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(1): 73-79.
- [72] 周梅月. 健脾活血方修复酒精性肝病小鼠肠粘膜损伤的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [73] 叶松. 王氏保赤丸预防酒精性肝病的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [74] 何义华, 罗建君, 文安怡, 程志生, 余志映, 吴舒婷. 二至解醒汤治疗酒精性肝病临床研究[J]. 中医学报, 2018, 33(6): 1099-1102.
- [75] 王春吉. 茵陈汤治疗肝胆湿热型酒精性肝炎疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [76] 王映林, 肖明中, 李青叶. 牛黄参胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝炎 40 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(4): 241-242.