

酒精性肝硬化与乙型肝炎后肝硬化患者的临床特征对比分析

包超楠, 李春艳, 孟 华, 白托娅, 石 悦

(大连医科大学附属第一医院 消化内科, 辽宁 大连 116011)

[摘要] **目的** 探讨酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis, AC)与乙型肝炎后肝硬化(hepatitis B cirrhosis, HBC)及酒精合并乙型肝炎后肝硬化(AC+HBC)在临床表现、实验室检查结果及并发症等方面的差异。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2017 年 12 月于大连医科大学附属第一医院住院首次诊断的 356 例肝硬化患者的临床资料,其中男 292 例,女 64 例,年龄(56.33±10.89)岁。按病因分为 AC 组 81 例,HBC 组 220 例,AC+HBC 组 55 例。分析比较三组肝硬化患者一般情况、临床表现、肝功能指标及并发症发生情况。**结果** AC 组患者腹胀、肝掌、蜘蛛痣、黄疸、腹水、腹壁静脉曲张的发生率均高于 HBC 组,而右上腹痛的发生率低于 HBC 组($P<0.05$)。AC+HBC 组患者腹水、腹壁静脉曲张的发生率均低于 AC 组($P<0.05$)。AC+HBC 组患者蜘蛛痣、黄疸的发生率均高于 HBC 组($P<0.05$)。AC 组和 AC+HBC 组患者的天冬氨酸转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)及天冬氨酸转移酶/丙氨酸转移酶(AST/ALT)比值均较 HBC 组高,而白蛋白(ALB)均较 HBC 组低($P<0.05$)。AC+HBC 组患者 AST 较 AC 组高($P<0.05$)。AC 组患者上消化道出血的发生率高于 HBC 组($P<0.05$),HBC 组和 AC+HBC 组患者肝细胞癌的发生率均高于 AC 组($P<0.05$)。**结论** AC 和 HBC 患者在临床表现、肝功能指标等方面均存在一定差异,应该根据各自的特点采取相应的防治措施。

[关键词] 酒精性肝硬化;乙型肝炎后肝硬化;临床表现;并发症

[中图分类号] R575.2 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2022)03-0207-06

Comparative analysis of the clinical characteristics between the patients with alcoholic cirrhosis and hepatitis B cirrhosis

BAO Chaonan, LI Chunyan, MENG Hua, BAI Tuoya, SHI Yue

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the differences in clinical manifestations, laboratory findings and complications among alcoholic cirrhosis (AC), hepatitis B cirrhosis (HBC) and combined alcoholic and hepatitis B cirrhosis (AC+HBC). **Methods** The clinical data of 356 patients with cirrhosis who were diagnosed for the first time in the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from January 2013 to December 2017 were collected, including 292 males and 64 females, with a mean age of (56.33±10.89) years old. There were 81 cases in AC group, 220 cases in HBC group and 55 cases in AC+HBC group. The general conditions, clinical manifestations, liver function indexes and complications of the patients in the three groups were analyzed and compared. **Results** The incidence of abdominal distention, palm of liver, spider nevus, jaundice, ascites and abdominal wall varices were higher in the AC group than those in the HBC group, while the incidence of right upper abdominal pain was lower than that in the HBC group (all $P<0.05$). The incidence of ascites and abdominal varices were lower in the AC+HBC group than those in the AC group (both $P<0.05$). The incidence of spider nevus and jaundice were higher in the AC+HBC group than those in the HBC group (both $P<0.05$). Aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), total bile acid (TBA) and as-

partate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT) ratio were higher in the AC and AC+HBC groups than those in the HBC group, while albumin (ALB) was lower in both groups (all $P<0.05$). AST was higher in the AC+HBC group than that in the AC group ($P<0.05$). The incidence of upper gastrointestinal bleeding was higher in the AC group than that in the HBC group ($P<0.05$), but the incidence of hepatocellular carcinoma was higher in the HBC and AC+HBC groups than that in the AC group (both $P<0.05$). **Conclusion** There are some differences in clinical manifestations and liver function indexes between patients with AC and HBC, and corresponding prevention and treatment measures should be taken according to their characteristics.

[Keywords] alcoholic cirrhosis; hepatitis B cirrhosis; clinical manifestations; complications

肝硬化是我国的常见病和主要病死原因之一,最常见的引起肝硬化的病因是肝炎病毒感染和酒精中毒。肝硬化早期阶段通过采取一定的防治措施,可以延缓病情进展,一旦病情进入终末期阶段,则极易发生多种并发症,治疗非常困难,大大增加了家庭和社会的经济负担^[1]。因此,对不同病因肝硬化患者进行早期诊断、及时准确的病情评估,并根据病因积极防治并发症,可有效改善预后。本研究收集于大连医科大学附属第一医院住院首次诊断的酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis, AC)和乙型肝炎后肝硬化(hepatitis B cirrhosis, HBC)及酒精合并乙型肝炎后肝硬化(AC+HBC)患者的临床资料,对比分析两种常见肝硬化的近年来发病趋势、临床表现、肝功能指标、并发症等特点,旨在提高对AC和HBC的认识,为不同病因的肝硬化患者的预防和早期诊治提供针对性的指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2013年1月至2017年12月于大连医科大学附属第一医院住院首次诊断的肝硬化患者共554例,其中356例被纳入研究,男292例,女64例,年龄(56.33 ± 10.89)岁。按病因分为AC组81例,HBC组220例,AC+HBC组55例。该研究经大连医科大学附属第一医院伦理委员会批准。批件号:PJ-KS-KY-2022-126。

1.2 诊断标准

AC的诊断依据中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会于2018年对酒精性肝病推行的标准^[2]:有长期饮酒史,折合乙醇量男性 ≥ 40 g/d,女性 ≥ 20 g/d,超过5年,或2周内有大量饮酒史,折合乙醇量 > 80 g/d;有肝功能减退及门脉高压症表现;影像学检查提示肝硬化;除外其他原因引起的肝硬化。

HBC的诊断依据中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学会于2019年对HBC执行的标准^[3]:HBsAg阳性,或HBsAg阴性、抗HBc阳性且

有慢性HBV感染史;肝活检病理学符合肝硬化表现或符合以下5项中的2项及以上,并除外非肝硬化性门静脉高压:(1)影像学检查显示肝硬化和/或门静脉高压征象;(2)内镜检查显示食管胃底静脉曲张;(3)肝脏硬度值测定符合肝硬化;(4)白蛋白(ALB) < 35 g/L和/或凝血酶原时间(PT)较对照延长 > 3 s;(5)血小板(PLT) $< 100 \times 10^9$ /L;除外饮酒及其他原因引起的肝硬化。

AC+HBC的诊断标准:既有酒精因素(有长期饮酒史,折合乙醇量男性 ≥ 40 g/d,女性 ≥ 20 g/d,超过5年;或2周内有大量饮酒史,折合乙醇量 > 80 g/d)参与又有乙型肝炎病毒感染所致的肝硬化,并除外其他原因引起的肝硬化。

1.3 研究方法

收集AC组、HBC组、AC+HBC组三组患者的病历资料,对比分析三组患者的基本资料情况以及临床症状及体征,包括腹胀、右上腹痛、乏力、纳差、肝病面容、口鼻及皮下出血、肝掌、蜘蛛痣、黄疸、脾大、腹水、腹壁静脉曲张情况。对比分析三组患者肝功能指标包括丙氨酸转移酶(ALT)、天冬氨酸转移酶(AST)、AST/ALT、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)、ALB的差别。对比分析三组患者并发症(上消化道出血、肝细胞癌、肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征)的发生情况。

1.4 统计学方法

用SPSS 26.0统计软件进行分析,计量资料符合正态分布的,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析,不符合正态分布的,以中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以频数和构成比 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组肝硬化患者的一般资料、临床症状及体征比较

三组肝硬化患者均以男性居多,但AC组与

AC+HBC组男性患者所占比例明显高于 HBC 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而 AC 组与 AC+HBC 组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组肝硬化患者年龄相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

三组肝硬化患者乏力、纳差、肝病面容、口鼻及皮下出血、脾大表现方面相比, 差异均无统计学意义

($P > 0.05$), 而 AC 组患者腹胀、肝掌、蜘蛛痣、黄疸、腹水、腹壁静脉曲张的发生率均较 HBC 组高, 而右上腹痛的发生率低于 HBC 组; AC+HBC 组患者腹水、腹壁静脉曲张的发生率低于 AC 组; AC+HBC 组患者蜘蛛痣、黄疸的发生率高于 HBC 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组肝硬化患者的临床症状、体征对比

Tab. 1 Comparison of clinical symptoms and signs among the three groups of patients with cirrhosis

项目	AC 组($n=81$)	HBC 组($n=220$)	AC+HBC 组($n=55$)	χ^2/F	P
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	57.91 ± 8.98	56.01 ± 11.87	55.24 ± 9.12	1.704	0.186
性别, $n(\%)$				37.134	<0.001
男	79(97.5)	159(72.3)	54(98.2)		
女	2(2.5)	61(27.7)	1(1.8)		
乏力, $n(\%)$	43(53.1)	93(42.3)	27(49.1)	3.075	0.215
腹胀, $n(\%)$	49(60.5) ¹⁾	97(44.1)	30(54.5)	7.051	0.029
右上腹痛, $n(\%)$	16(19.8) ¹⁾	81(36.8)	16(29.1)	8.168	0.017
纳差, $n(\%)$	40(49.4)	84(38.2)	20(36.4)	3.534	0.171
肝病面容, $n(\%)$	27(33.3)	51(23.2)	19(34.5)	4.826	0.090
口鼻及皮下出血, $n(\%)$	13(16.0)	36(16.4)	13(23.6)	1.754	0.416
肝掌, $n(\%)$	35(43.2) ¹⁾	48(21.8)	18(32.7)	13.939	0.001
蜘蛛痣, $n(\%)$	31(38.3) ¹⁾	38(17.3)	19(34.5) ¹⁾	17.404	<0.001
黄疸, $n(\%)$	42(51.9) ¹⁾	57(25.9)	25(45.5) ¹⁾	20.787	<0.001
脾大, $n(\%)$	47(58.0)	137(62.3)	36(65.5)	0.821	0.663
腹水, $n(\%)$	56(69.1) ¹⁾²⁾	99(45.0)	24(43.6)	14.944	0.001
腹壁静脉曲张, $n(\%)$	19(23.5) ¹⁾²⁾	9(4.1)	3(5.5)	23.616	<0.001

注: 1) 与 HBC 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 AC+HBC 组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 三组肝硬化患者的肝功能指标比较

AC 组与 AC+HBC 组患者的 AST、GGT、TBIL、TBA 及 AST/ALT 比值均较 HBC 组高, 而 ALB 均较 HBC 组低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AC+HBC 组患者 AST 较 AC 组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而两组间 GGT、TBIL、TBA、ALB 及 AST/ALT 比值相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HBC 组与 AC+HBC 组患者 ALT 较 AC 组高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而 HBC 组与 AC+HBC 组患者 ALT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组肝硬化患者 ALP 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 三组肝硬化患者的并发症发生情况比较

AC 组患者上消化道出血的发生率高于 HBC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而 AC 组及 HBC 组与 AC+HBC 组的上消化道出血发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HBC 组和 AC+HBC 组患者均以并发肝细胞癌的比例最高, HBC 组和 AC+HBC 组肝细胞癌发生率高于 AC 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); HBC 组与 AC+HBC 组之间比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$)。肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征的发生率在 3 组患者之间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 三组肝硬化患者的肝功能指标对比

Tab. 2 Comparison of liver function indexes among the three groups of patients with cirrhosis

[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	AC 组 ($n=81$)	HBC 组 ($n=220$)	AC+HBC 组 ($n=55$)	Z	P
ALT/(U/L)	32.0(20.0,46.5) ¹⁾²⁾	46.5(29.0,88.5)	46.0(35.0,72.0)	24.576	<0.001
AST/(U/L)	64.0(44.0,118.5) ¹⁾²⁾	51.0(33.0,94.8)	97.0(66.0,120.0) ¹⁾	27.089	<0.001
AST/ALT	2.3(1.7,3.3) ¹⁾	1.1(0.8,1.5)	1.8(1.3,2.4) ¹⁾	114.248	<0.001
GGT/(U/L)	188.0(77.5,450.0) ¹⁾	66.0(35.3,137.0)	103.0(70.0,311.0) ¹⁾	43.645	<0.001
ALP/(U/L)	108.0(77.0,147.5)	101.0(76.0,152.5)	123.0(84.0,170.0)	2.400	0.301
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	37.6(20.3,69.0) ¹⁾	22.8(15.4,38.3)	35.0(20.2,45.1) ¹⁾	19.460	<0.001
TBA/($\mu\text{mol/L}$)	35.7(17.3,62.6) ¹⁾	19.4(9.0,40.6)	37.4(14.6,57.0) ¹⁾	16.270	<0.001
ALB/(g/L)	31.1(25.9,35.7) ¹⁾	34.6(29.1,38.7)	29.9(23.0,35.2) ¹⁾	24.149	<0.001

注:1)与 HBC 组比较, $P<0.05$;2)与 AC+HBC 组比较, $P<0.05$ 。

表 3 三组肝硬化患者的并发症发生情况对比

Tab. 3 Comparison of complications among the three groups of patients with cirrhosis

[$n(\%)$]

项目	AC 组 ($n=81$)	HBC 组 ($n=220$)	AC+HBC 组 ($n=55$)	χ^2	P
上消化道出血	15(18.5) ¹⁾	17(7.7)	5(9.1)	7.521	0.023
肝细胞癌	10(12.3) ¹⁾²⁾	64(29.1)	24(43.6)	16.782	<0.001
肝性脑病	4(4.9)	5(2.3)	0(0)	2.833	0.225
自发性细菌性腹膜炎	2(2.5)	6(2.7)	5(9.1)	4.580	0.095
肝肾综合征	1(1.2)	3(1.4)	0(0)	0.473	1.000

注:1)与 HBC 组比较, $P<0.05$;2)与 AC+HBC 组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

近年来,随着我国饮酒人群的增加,AC 的发病率不断升高。一项对我国南方地区肝硬化患者的大型研究发现,2001 年至 2010 年间,前后 5 年相比,在肝硬化的所有病因中,HBC 占比由 81.9%降至 74.6%,AC 由 5.3%增至 5.9%^[4]。说明近年来我国采取的阻断乙肝病毒传播预防措施以及抗乙肝病毒药物研发应用已经取得成效。与此同时,酗酒对人们健康造成的危害日益严重,应该引起足够重视。有文献报道,酒精与肝炎病毒感染有协同作用,酒精可增加肝炎病毒复制及肝功损伤^[5]。因此,应积极鼓励健康的生活方式,加强医学卫生知识宣传教育,节制饮酒,重视乙型肝炎病毒的预防措施。

有文献研究表明,AC 与 HBC 患者的好发年龄为 49~59 岁,且均以男性多发^[6]。本研究中,AC、HBC、AC+HBC 三组患者的平均年龄分别为(57.91±8.98)岁、(56.01±11.87)岁、(55.24±9.12)岁,与上述研究结果大致一致,表明 50~60 岁

男性是 AC 和 HBC 的高发人群,应该重视对该年龄组有饮酒和/或患乙型病毒性肝炎群体的定期体格检查,加强慢性肝脏疾病的筛查力度,促进早期诊断,延缓肝硬化的形成和并发症的发生。

在临床表现方面,AC 患者更多出现腹胀,可能与长期饮酒引起的胃肠功能紊乱有关。AC 患者肝掌、蜘蛛痣的发生率高于 HBC 患者,一方面与长期饮酒者体内的芳香化酶活性增加,使雄性激素转化为雌激素增加有关;另一方面,可能是因为酒精可直接损伤肝实质细胞,使肝脏清除和灭活雌激素功能下降^[7]。另有文献报道,酒精可以诱导引起血管扩张和新血管形成的血管内皮生长因子的产生,这与蜘蛛痣的出现有着密切的联系^[8]。本组数据统计结果显示,与 HBC 患者相比,AC 患者更易发生腹壁静脉曲张,这可能与酒精作用于窦周间隙的星状细胞,导致血窦内血流阻力增加有关,这也是消化道出血为什么经常发生在酗酒后的原因^[9]。本研究中 AC 患者合并腹水及发生黄疸的比例要高于 HBC 患者,而 HBC 患者则多表现为右上腹痛,这可能与

HBC 患者肝细胞癌的发生率高有关。不同病因的肝硬化临床症状、体征方面表现存在着一定差别,其机制不完全清楚,积极关注 AC 和 HBC 患者临床表现上的差异,对推断肝硬化的病因有一定作用。

AST/ALT >2 是反映酒精性肝损害的重要指标,且比值越大提示肝损害越严重。酒精可直接损伤肝细胞线粒体,使线粒体中大量的 AST 释放到血液中,同时由于酒精中毒时 ALT 活化辅助因子 5-磷酸吡哆醇的缺乏,导致肝脏中 ALT 含量降低^[10]。AC 患者 AST 升高更明显,AST/ALT 比值升高。本研究中,AC 患者的 AST/ALT 比值为 2.3,较 HBC 患者显著升高,与上述数据相符。

GGT 是一种主要存在于肝细胞微粒体和胆管上皮细胞中的酶,酒精既能损伤肝细胞导致 GGT 自肝细胞释放入血,又能诱导肝微粒体酶导致肝细胞合成 GGT 增多^[11]。本研究中 AC 组患者 GGT、TBIL、TBA 水平高于 HBC 组患者,而 ALP 水平在两组间无差别,提示 GGT 较 ALP 更敏感地反映酒精对肝细胞的损伤。TBIL 和 TBA 都是反映肝内胆淤积情况的指标,相比于 HBC,AC 患者 TBIL、TBA 升高更显著,黄疸体征也更为多见。酒精的代谢产物乙醛能够与微管结合引起微管功能损害,微管是细胞骨架的重要组成部分,细胞骨架在胆汁分泌中起着关键作用,所以酒精性肝病导致胆汁分泌减少,进一步导致胆汁淤积^[12]。

在并发症发生方面,本研究显示 AC 患者最常出现的并发症是上消化道出血。酒精是导致小静脉曲张发展到大静脉曲张的主要因素之一,少量饮酒会增加肝静脉压力梯度和门静脉侧支血流量^[13]。尽管对于饮酒是否会增加胃十二指肠溃疡的发病率存在争议,但 Auroux 等^[14]的研究表明,近期饮酒促进了胃十二指肠糜烂的发生。综上,AC 患者可能有更严重的静脉曲张、更高的肝静脉压力梯度和更多的胃十二指肠糜烂,从而导致上消化道出血的发病率更高。因此,对于 AC 患者,应该早期积极行胃镜检查并且定期随诊观察,如发现食管胃底静脉曲张应积极干预,实施疾病的三级预防措施,减少上消化道出血的发生,以降低死亡率。在本研究中,HBC 患者最常见的并发症是肝细胞癌。据报道,慢性乙型肝炎病毒感染占全球所有肝细胞癌病例的 50%以上,占亚洲和非洲的 70%^[15]。另一项大规模研究也提示 HBC 是肝细胞癌发展的独立危险因素^[16]。虽然乙型肝炎病毒感染导致肝细胞癌的确切机制目前还不清楚,但大量的体外和体内实验已经证明乙型肝炎病毒感染在肝细胞癌发生中发挥重

要作用^[17]。因此,对于 HBC 患者应尽早抗病毒治疗,并定期复查腹部超声、腹部 CT,早发现、早干预,阻止病情持续进展。临床有研究报道,与单一一种因素导致的肝硬化患者相比,乙型肝炎病毒感染和酒精两种因素合并导致的肝硬化患者发生肝细胞癌的病程可能会缩短 10 年,认为与酒精和乙肝病毒的肝损伤协同作用有关^[18]。本研究中,AC+HBC 患者肝细胞癌的发生率为 43.6%,明显高于 AC 组(12.3%),尽管与 HBC 组(29.1%)比较无统计学差异,但是表现出了升高的趋势,也表明 HBC 患者肝细胞癌的发生尚有其他因素的参与。因此,在今后的临床工作中,更应该加强对酒精和乙型肝炎病毒感染共存的肝硬化患者的关注,应鼓励患者尽早戒酒及抗病毒治疗,并积极进行肝癌的早期筛查。

综上所述,AC 患者和 HBC 患者各自具有不同的临床特点。虽然肝活检仍然是评估肝纤维化的金标准,但由于其有创性,并且有出现出血、胆道穿孔等并发症的风险,导致其在临床中的应用受限,因此通过比较 AC 及 HBC 的临床表现及实验室指标,对早期准确地判断病情、采取有效的治疗措施、延缓疾病的进展至关重要。

参考文献:

- [1] Tonon M, Piano S. Alcohol-related cirrhosis: the most challenging etiology of cirrhosis is more burdensome than ever[J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(1): 94-96. DOI:10.3350/cmh.2020.0305.
- [2] 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 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 188-194.
- [3] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(12): 711-736. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.12.003.
- [4] Wang X, Lin SX, Tao J, et al. Study of liver cirrhosis over ten consecutive years in Southern China[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37): 13546-13555. DOI:10.3748/wjg.v20.i37.13546.
- [5] 张国顺,刘斌,方正亚,等. HBV 感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(22): 3422-3427.
- [6] 单晓辉,郝书理,孙颖,等. 酒精性肝硬化与乙型肝炎肝硬化、丙型肝炎肝硬化及自身免疫性肝硬化临床特点对比分析[J]. 传染病信息, 2013, 26(5): 279-283.
- [7] 伍洁,王维,白鸿远,等. 男性肝硬化患者血清雌二醇和睾酮水平变化及其与三联征的关系[J]. 实用肝脏病

- 杂志, 2009, 12(3): 195-197. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5069. 2009. 03. 010.
- [8] Vedamurthy M, Vedamurthy A. Spider nevi: a presenting feature of chronic liver disease[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008, 74(4): 397-398. DOI: 10. 4103/0378-6323. 42921.
- [9] Lucey MR. Alcohol-associated cirrhosis[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(1): 115-126. DOI: 10. 1016/j. cld. 2018. 09. 013.
- [10] Gough G, Heathers L, Puckett D, et al. The utility of commonly used laboratory tests to screen for excessive alcohol use in clinical practice[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2015, 39(8): 1493-1500. DOI: 10. 1111/acer. 12780.
- [11] Kubota R, Hayashi N, Kinoshita K, et al. Inhibition of γ -glutamyltransferase ameliorates ischaemia-reoxygenation tissue damage in rats with hepatic steatosis [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(22): 5195-5207. DOI: 10. 1111/bph. 15258.
- [12] Jünger C, Berg T, Cheng J, et al. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(10): 1069-1083. DOI: 10. 1111/eci. 12128.
- [13] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(9): 2086-2102. DOI: 10. 1111/j. 1572-0241. 2007. 01481. x.
- [14] Auroux J, Lamarque D, Roudot-Thoraval F, et al. Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients[J]. Dig Dis Sci, 2003, 48(6): 1118-1123. DOI: 10. 1023/a: 1023772930681.
- [15] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: globocan 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917. DOI: 10. 1002/ijc. 25516.
- [16] Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A, et al. Hepatocellular carcinoma in the Asia Pacific region[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(3): 346-353. DOI: 10. 1111/j. 1440-1746. 2009. 05784. x.
- [17] Muroyama R, Kato N, Yoshida H, et al. Nucleotide change of Codon 38 in the X gene of hepatitis B virus genotype C is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2006, 45(6): 805-812. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2006. 07. 025.
- [18] Liu ZQ, Jiang YF, Yuan HB, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention[J]. J Hepatol, 2019, 70(4): 674-683. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2018. 12. 001.

(收稿日期:2022-03-27;修回日期:2022-05-16)

本刊关于参考文献引用及著录格式的要求

参考文献只选最主要的引用,最好引用近3~5年内的新文献。未公开发表的资料请勿引用。文献序号按文中出现的先后顺序编排,在文中引用处之末尾右上角用方括号注明角码。如果引文写出原著者,则序号需标注在著者的右上角。如:某某某等^[3]报道…。

参考文献在文末的著录格式需按国家标准(GB/T 7714—2015)《文后参考文献著录规则》编排。作者不超过3位时,全部列出;超过3位时,只列出3位,后面加“等”字或相应的外文,作者姓名间用“,”分开,外国人姓名一律采用姓前名后,名缩写。

例如:引用期刊、书卷、论文集的情况分别如下:

[序号]作者.文题[J].刊名,年份,卷(期):起页—止页.DOI:.

[序号]作者.书名[M].版次(初版略).出版地:出版者,出版年:起页—止页.

[序号]作者.文题[C].主编.论文集名.出版地:出版者,出版年.起页—止页.