

酒精性肝病肝移植的研究进展

段方方 成军 杨松

【摘要】 肝移植是酒精性肝病（ALD）相关终末期肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌（肝癌）与重症酒精性肝炎患者重要的治疗手段。本文从 ALD 肝移植的手术指征、受者生存情况、受者饮酒管理、受者全身疾病管理等方面综述最新研究进展，为临床更好管理 ALD 肝移植受者提供参考。

【关键词】 酒精性肝病；酒精性肝炎；肝移植；酒精；肝硬化；肝细胞癌；终末期肝病；疾病管理

【中图分类号】 R617, R657.3+1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 03-0016-06

Research progress on liver transplantation for alcoholic liver disease Duan Fangfang, Cheng Jun, Yang Song. Second Department of Liver Disease, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Yang Song, Email: sduyangsong@163.com

【Abstract】 Liver transplantation is a major treatment for patients with alcoholic liver disease (ALD)-related end-stage cirrhosis, liver failure, hepatocellular carcinoma (HCC) and severe alcoholic hepatitis. In this article, the latest research progress on liver transplantation in ALD patients was summarized from the aspects of surgical indications, survival status, alcohol-drinking management and systemic disease management of the recipients, aiming to provide reference for better clinical management of ALD recipients undergoing liver transplantation.

【Key words】 Alcoholic liver disease; Alcoholic hepatitis; Liver transplantation; Alcohol; Liver cirrhosis; Hepatocellular carcinoma; End-stage liver disease; Disease management

根据 2018 年世界卫生组织报道，过量饮酒每年会造成全球范围内 330 万人死亡，占有死亡人数的 5.9%^[1]。2015 年我国大陆地区约有 16 万人死于酒精性肝病（alcoholic liver disease, ALD）^[2]。对于 ALD 相关终末期肝病、重症酒精性肝炎（severe alcoholic hepatitis, SAH）及 ALD 相关肝细胞癌（肝癌）患者而言，肝移植是重要的治疗手段之一。在欧美国家，ALD 已成为肝移植的首位适应证^[3]。随着我国病毒性肝炎的控制，ALD 在我国肝移植受者中所占比例必定会逐渐提高。近年来对于 ALD 肝移植的适应证、生存情况、饮酒管理及全身疾病管理等均有大量研究

进展，现就该领域进展综述如下。

1 ALD 肝移植的手术指征

一般而言，ALD 患者需要进行肝移植主要有 3 种情况，即 ALD 相关终末期肝病、ALD 相关肝癌与 SAH^[4-5]。ALD 相关终末期肝病主要为 ALD 相关失代偿期肝硬化与肝衰竭。患者多处于 Child-Pugh C 级，终末期肝病模型（model for end-stage liver disease, MELD）-Na 评分多在 21 分以上，多出现顽固性腹腔积液、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、食管胃底静脉曲张破裂出血等肝功能失代偿期表现^[6]。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.03.016

基金项目：北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划（2015-3-108）；吴阶平医学基金会临床科研专项（LDWJPMF-105-201701）

作者单位：100015 首都医科大学附属北京地坛肝病二科

作者简介：段方方，女，1998 年生，硕士，医师，研究方向为酒精性肝病相关肝移植，Email: 827938030@qq.com

通信作者：杨松，男，1981 年生，博士，主任医师，研究方向为酒精性肝病发病机制与诊疗，Email: sduyangsong@163.com

ALD 相关肝癌患者肝移植指征与其他病因引起的肝癌肝移植指征相同。米兰标准是肝癌肝移植的经典标准,在米兰标准基础上不同研究团队试图有所突破,提出了加州大学旧金山分校(University of California at San Francisco, UCSF)标准、“累计不超过 7 cm (Up-to-Seven)”标准等^[7]。我国学者提出了肝癌肝移植的杭州标准,并根据患者肿瘤负荷及甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平进行分型,在扩大肝癌适应证的同时也保证了移植受者的生存^[8]。

既往对于 ALD 患者要求在移植前戒酒至少 6 个月方可行肝移植,即“6 月规则”。6 月规则最早在 1997 年由美国移植医师协会与美国肝脏病研究会联合召开的会议确立。其初衷是敦促 ALD 患者戒酒 6 个月,明确患者肝功能能否在戒酒期间改善而不再需要肝移植;另一方面是希望患者能够在移植前彻底戒酒,减少移植后再次饮酒的风险^[9]。但现实情况是很多 ALD 相关终末期肝病患者的生存期少于 6 个月,可能在等待移植期间死亡,特别是 SAH 患者,如糖皮质激素(激素)治疗无应答则病死率可高达 50%~75%。Mathurin 等^[10]开创了对于 SAH 患者在激素治疗无应答后行肝移植的先河,研究者摒弃了 6 月规则,综合评价患者临床、戒酒及精神心理状态制定了筛选规则,结果证实入选肝移植的患者 6 个月生存率显著优于未行肝移植患者[(77±8)%比(23±8)%, $P<0.001$]。后续不断有研究验证了这一结果^[11-12]。基于这些研究,目前对于 SAH 患者肝移植指征的一般要求:SAH 首次发作,激素治疗无应答,精神科医师评价患者再次饮酒风险较低且无其他精神疾病,建议多学科评估此类患者是否适合行肝移植。

实际上,对于 SAH、ALD 相关终末期肝病及肝癌患者,欧美指南均废除了必须戒酒 6 个月才能行肝移植的要求^[1,6,13]。国内张敏等^[14]初步研究结果也提示 ALD 肝移植中,术前戒酒时间<6 个月受者移植后生存情况良好,且术前戒酒时间与受者再次饮酒无相关。基于现有数据,我们建议相关指南调整对于我国 ALD 患者术前戒酒 3~6 个月的要求^[15]。除此之外,ALD 患者多合并营养不良,肌少症,急、慢性肾损伤,酒精性相关的神经系统疾病,心血管系统疾病与精神疾病如抑郁症等,在移植前需要对患者进行系统评估^[16]。

2 ALD 肝移植受者的生存情况

ALD 肝移植已有大量的生存数据,总体而言无

论是酒精性肝硬化、ALD 相关肝癌及 SAH 患者术后生存情况均良好,但移植术后再次大量饮酒可显著影响患者生存情况。Burra 等^[17]分析了欧洲肝移植注册系统中 1988 年至 2005 年肝硬化肝移植受者的随访数据,其中包括 9 880 例 ALD 相关肝硬化肝移植受者与 10 943 例病毒性肝炎肝硬化肝移植受者等。结果提示 ALD 相关肝硬化肝移植受者术后 1、3、5、10 年生存率分别为 84%、78%、73%、58%,优于丙型肝炎肝硬化肝移植受者,与其他病因肝硬化肝移植受者相当。同样也有研究提示,ALD 相关肝癌肝移植受者生存情况与其他病因肝癌行肝移植受者生存情况无显著性差异^[6]。

肝移植是激素治疗无应答的 SAH 患者关键治疗手段之一,SAH 患者肝移植术后生存情况是临床关注的热点。Lee 等^[11]关于 147 例 SAH 患者早期肝移植(戒酒时间中位数 54 d)的多中心研究提示,术后 1 年和 3 年生存率分别为 94% 和 84%。Hong 等^[18]关于韩国 220 例肝移植受者的单中心研究中指出,SAH 肝移植受者术后 1 年和 3 年生存率分别为 90.7% 和 82.1%,与对照组乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝移植组无显著性差异。Marot 等^[12]对 11 项研究总计 325 例 SAH 肝移植受者的生存情况进行荟萃分析,结果提示术后 6 个月累积生存率为 85%,与戒酒 6 个月以上的 ALD 相关肝硬化肝移植受者相当。

另外从手术方式来讲,既往 ALD 肝移植多为尸体供肝肝移植。近年来 ALD 活体供肝肝移植数据不断积累。Braun 等^[19]报道 22 例接受活体供肝的 ALD 肝移植受者术后 1 年和 5 年累积生存率分别为 94.7% 和 78.9%,与其他原因行活体供肝肝移植的受者相当。Choudhary 等^[20]也报道了 39 例原发病为 SAH 的受者与原发病为 ALD 相关肝硬化等的受者活体供肝肝移植术后生存情况相当。

国内张敏等^[14]对 435 例终末期肝病肝移植受者的研究中指出,13 例以 ALD 为首要移植原因的受者术后 8 年生存率为 100%;68 例以 ALD 为次要移植原因的受者 8 年生存率为 85.3%;354 例非 ALD 肝移植受者术后 8 年生存率为 81.4%。ALD 肝移植受者的生存情况与其他病因肝移植相当。

3 ALD 肝移植受者的饮酒管理

饮酒情况评估是 ALD 患者肝移植前评估的关键因素之一。目前欧美指南均提出不能绝对要求必须戒

酒6个月,而应综合评价患者肝病生存情况、戒酒情况、合并精神疾病情况及社会家庭支持情况等综合判定可否行肝移植。现有证据已证实戒酒时间<6个月的ALD患者与戒酒时间 \geq 6个月的ALD患者肝移植后不仅生存情况相当,移植术后再次饮酒的发生率也相当。Al-Saeedi等^[21]对6项共计1091例ALD肝移植受者的生存及戒酒情况进行荟萃分析,结果提示SAH患者与戒酒时间 \geq 6个月的ALD相关肝硬化患者肝移植术后1、3、5年累积生存率相当,患者再次饮酒的发生率相当。Deltenre等^[22]对戒酒时间<6个月的SAH肝移植受者术后生存与戒酒情况进行荟萃分析也得到类似结果。

ALD肝移植术后长期大量饮酒显著影响受者生存。Erard-Poinsot等^[23]报道了56例ALD肝移植术后再次饮酒的受者随访11年期间,32%(18/56)受者进展至酒精性肝硬化。Wigg等^[24]报道87例ALD肝移植受者术后平均随访50个月,结果提示肝移植术后危险饮酒显著增加受者死亡风险[风险比(hazard ratio, HR)3.2, 95%可信区间(confidence interval, CI)1.1~9.7, $P=0.041$]。Kodali等^[25]对7项ALD相关肝硬化肝移植长期随访研究进行荟萃分析,结果提示此类受者肝移植术后再次饮酒,发生脂肪肝、酒精性肝炎、肝硬化风险显著升高。肝移植术后再次饮酒的受者10年病死率较未饮酒者升高3倍。

鉴于ALD肝移植术后再次饮酒对患者生存的影响,移植前识别再次饮酒高危患者具有重要意义。Chuncharunee等^[26]通过Meta分析发现合并精神疾病、移植前戒酒时间<6个月、无配偶及吸烟是移植术后再次饮酒的危险因素。Askgaard等^[27]回顾性分析了丹麦1990年至2013年期间56例ALD肝移植的数据,结果提示移植年龄越小,肝移植术后再次饮酒机会越大;退休人员较在职人员再次饮酒风险增加。Zeair等^[28]分析了波兰ALD肝移植人群,结果提示青年女性较男性再次饮酒风险增加。Gong等^[29]对ALD肝移植术后饮酒的研究进行了系统回顾,提出戒酒时间<6个月、有酗酒家族史、共同生活人员饮酒、有吸毒及其他药物成瘾情况是肝移植术后再次饮酒的危险因素。可见ALD肝移植受者术后再次饮酒受戒酒时间、精神疾病情况、社会经济情况等多种因素影响。单纯依靠某一指标如戒酒时间来预测或评价患者饮酒情况是不合理的,综合多个因素构建ALD肝移植受者术后饮酒的模型是新的研究方向。Lee等^[30]整合了

以下4个指标构建了SALT评分模型:(1)首次住院饮酒量>11个饮酒单位/日(4分);(2)曾多次尝试戒酒(4分);(3)曾有饮酒相关犯罪记录(2分);(4)既往有吸毒或成瘾性物质使用(1分)。结果提示SALT评分 \geq 5分患者肝移植术后再次饮酒的阳性预测值为25%(95%CI 10%~47%)。如SALT评分<5分,移植后再次饮酒的阴性预测值为95%(95%CI 89%~98%)。此外,高危酗酒复发(high-risk alcoholism relapse, HRAR)评分也是临床常用的用于ALD肝移植术后再次饮酒风险评估的评分系统^[31]。Lombardo-Quezada等^[32]报道309例有酒精使用障碍并行肝移植的受者,术后平均随访68个月,23%的受者再次饮酒。采用HRAR评分对受者移植术后再次饮酒风险进行评价,结果表明HRAR评分 \geq 3分是受者肝移植术后再次饮酒的独立危险因素[比值比(odds ratio, OR)2.39, 95%CI 1.02~5.56, $P=0.04$]。在移植前戒酒时间<6个月的受者中,HRAR评分 \geq 3分受者肝移植术后1、3、5年再次饮酒风险分别为20.0%、36.7%、47.0%;而HRAR评分<3分受者肝移植术后1、3、5年再次饮酒风险分别为6.8%、12.4%、27.0%。此外,还有再次饮酒风险评估系统(alcohol relapse risk assessment, ARRA)、斯坦福整合移植心理社会评估系统(Stanford integrated psychosocial assessment for transplantation, SIPAT)、密歇根大学酗酒预后评分系统(University of Michigan alcoholism prognosis score, UMAPS)等模型用于ALD肝移植受者再次饮酒风险评估^[33-35]。

ALD肝移植术后再次饮酒的评价需要明确患者真实的饮酒量。一般情况下,当医务人员询问患者饮酒情况时,患者可能会否认或少报饮酒情况。对此可向患者家属等多方征询患者饮酒情况,并整合相关检验指标来评估患者饮酒情况。临床与研究中常用的饮酒评估指标包括 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、血液酒精浓度、糖缺失性转铁蛋白(carbohydrate-deficient transferrin, CDT)、乙基葡萄糖醛酸(ethyl glucuronide, EtG)、硫酸乙酯(ethyl sulfate, EtS)与磷脂酰乙醇(phosphatidylethanol, Peth)等^[36]。EtG与PEth检测用于患者饮酒情况评估是近年来的研究热点。Beckmann等^[37]报道70例ALD肝移植术后自诉未饮酒的受者,采用头发EtG检测明确27例(39%)受

者近期有饮酒情况。Andresen-Streichert 等^[38]报道取血液 PEth 临界值为 20 ng/mL, 检测肝移植术后再次饮酒的灵敏度为 1.00 (95%CI 0.79~1.00), 特异度为 0.96 (95%CI 0.91~0.99)。这些检测方法在 ALD 诊断及肝移植术后戒酒管理中的应用值得探索。

基于 ALD 肝移植受者术后再次饮酒的危害, 有研究探索如何降低其发生率。现有研究提示需要多学科团队 (包括肝病内科、肝移植科、精神科及患者家属) 来共同管理肝移植受者术后再次饮酒的问题^[39-40]。在这个过程中, 专业的精神科戒酒管理至关重要, 肝移植术前评估患者饮酒风险, 术后给予精神心理干预措施, 并酌情给予戒酒药物治疗^[41], 可通过现在便捷的通讯手段, 如定期信息推送等手段督促患者戒酒, 减少再次饮酒风险^[42]。

4 ALD 肝移植受者的全身疾病管理

长期有害饮酒与机体至少 200 种疾病损伤有关, 对于 ALD 拟行肝移植的患者除了评价其肝脏及饮酒情况外, 还要系统评价患者全身躯体及精神心理疾病情况。首先 ALD 患者多合并蛋白质热能营养不良、锌离子及多种维生素缺乏、骨质疏松及肌少症等情况, 这些情况也影响患者肝移植术后的生存情况, 需要在移植前尽可能纠正^[16, 43-44]。长期大量饮酒患者可合并酒精性周围神经病变、酒精相关认知功能障碍、酒精性心肌病、酒精性胰腺炎等疾病; ALD 患者还可合并吸烟、吸毒及不同程度的精神疾病等情况。这些疾病和不良情况的筛查是移植指征评价的重要环节^[16]。

ALD 肝移植患者术后管理除了注意肝病管理外, 还应注意肿瘤疾病与心血管疾病的筛查。现有证据显示, 与其他肝病肝移植受者相比, ALD 肝移植受者罹患恶性肿瘤的发生率升高 1.5~2.0 倍^[45]。ALD 肝移植术后受者要注意戒烟, Renaud 等^[46]报道 147 例 ALD 肝移植受者术后如果继续吸烟, 则术后 5 年和 10 年肺癌累积发生率分别为 20.6% 和 42.6%, 提示 ALD 肝移植受者术后应加强戒烟管理并注意肿瘤筛查。此外, 与病毒性肝炎肝移植受者相比, ALD 肝硬化肝移植受者术后发生心血管疾病风险也会有不同程度的增加^[17]。

5 小结

肝移植是 ALD 相关终末期肝硬化、肝癌与 SAH 患者重要的治疗手段。总体而言, ALD 肝移植受者

生存情况与其他肝病肝移植受者无显著差异, 甚至更优。ALD 肝移植受者术后再次饮酒的问题是临床关注热点, 现有证据提示 ALD 肝移植术后受者会有相当概率再次饮酒。再次饮酒与术前戒酒时间、合并精神疾病等多种因素有关, 但单纯限定肝移植前戒酒时间 ≥ 6 个月并不能完全区分术后再次饮酒受者, 故而欧美国家已弃用移植前必须戒酒 6 个月标准。对照欧美国家 ALD 肝移植相关研究, 关于中国人群的方面研究尚不多见。有必要建立我国 ALD 肝移植受者队列, 明确受者肝移植术后生存、再次饮酒等情况, 为我国相关指南制定提供依据, 为临床更好管理 ALD 肝移植受者提供参考。

参考文献:

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):154-181. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
- [2] SARIN SK, KUMAR M, ESLAM M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(2):167-228. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30342-5.
- [3] KLING CE, PERKINS JD, CARITHERS RL, et al. Recent trends in liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(36):1315-1321. DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1315.
- [4] MARTIN P, DIMARTINI A, FENG S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1144-1165.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 433-485. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
- [6] CRABB DW, IM GY, SZABO G, et al. Diagnosis and treatment of alcohol-related liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2020, 71(1):306-333. DOI: 10.1002/hep.30866.
- [7] BURRA P, ZANETTO A, GERMANI G. Liver transplantation for alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(2):E46. DOI: 10.3390/cancers10020046.
- [8] XU X, LU D, LING Q, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria[J]. *Gut*,

- 2016, 65(6):1035-1041. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308513.
- [9] LUCEY MR, BROWN KA, EVERSON GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Transplantation*, 1998, 66(7):956-962.
- [10] MATHURIN P, MORENO C, SAMUEL D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(19):1790-1800. DOI: 10.1056/NEJMoa1105703.
- [11] LEE BP, MEHTA N, PLATT L, et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2):422-430. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.009.
- [12] MAROT A, DUBOIS M, TRÉPO E, et al. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: a systematic review with Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0190823. DOI: 10.1371/journal.pone.0190823.
- [13] SINGAL AK, BATALLER R, AHN J, et al. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(2):175-194. DOI: 10.1038/ajg.2017.469.
- [14] 张敏, 向轶, 丁晋彪, 等. 酒精相关性肝病肝移植术后再饮酒与生存分析[J]. *肝脏*, 2014, 19(9):647-649. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2014.09.001.
- ZHANG M, XIANG Y, DING JB, et al. Alcohol relapse and survival analysis after liver transplantation for alcohol-related liver disease[J]. *Chin Hepatol*, 2014, 19(9): 647-649. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2014.09.001.
- [15] 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]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5):939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.
- Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Study Group of Branch of Hepatology of Chinese Medical Association, Expert Committee on Fatty Liver Disease of Chinese Medical doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: a 2018 update[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5):939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.
- [16] ADDOLORATO G, BATALLER R, BURRA P, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease[J]. *Transplantation*, 2016, 100(5):981-987. DOI: 10.1097/TP.0000000000001156.
- [17] BURRA P, SENZOLO M, ADAM R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry) [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(1):138-148. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02869.x.
- [18] HONG SK, YI NJ, KIM HS, et al. Korean patients undergoing deceased donor liver transplantation for alcoholic liver disease have non-inferior survival outcomes than for hepatitis B virus: a real-world experience without minimum abstinence before transplantation[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(6): 919-925. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.6.919.
- [19] BRAUN HJ, ASCHER NL. Living donor liver transplantation for alcoholic liver disease[J]. *Alcohol Alcohol*, 2018, 53(2):178-183. DOI: 10.1093/alcal/agx099.
- [20] CHOUDHARY NS, SAIGAL S, GAUTAM D, et al. Good outcome of living donor liver transplantation for severe alcoholic hepatitis not responding to medical management: a single center experience of 39 patients[J]. *Alcohol*, 2019, 77:27-30. DOI: 10.1016/j.alcohol.2018.07.009.
- [21] AL-SAEEDI M, BAROUT MH, PROBST P, et al. Meta-analysis of patient survival and rate of alcohol relapse in liver-transplanted patients for acute alcoholic hepatitis[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2018, 403(7):825-836. DOI: 10.1007/s00423-018-1720-z.
- [22] DELTENRE P, MAROT A, DUBOIS M, et al. Assessment of the risk of alcohol relapse following liver transplantation for alcoholic hepatitis using a Meta-analysis approach[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6):1322-1323. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.020.
- [23] ERARD-POINSOT D, GUILLAUD O, HERVIEU V, et al. Severe alcoholic relapse after liver transplantation: what consequences on the graft? a study based on liver biopsies analysis[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(6):773-784. DOI: 10.1002/lt.24425.
- [24] WIGG AJ, MANGIRA D, CHEN JW, et al. Outcomes and predictors of harmful relapse following liver transplantation for alcoholic liver disease in an Australian population[J]. *Intern Med J*, 2017, 47(6):656-663. DOI: 10.1111/imj.13431.
- [25] KODALI S, KAIF M, TARIQ R, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis-impact on liver graft and patient survival: a Meta-analysis[J]. *Alcohol Alcohol*, 2018, 53(2):166-172. DOI: 10.1093/alcal/agx098.
- [26] CHUNCHARUNEE L, YAMASHIKI N, THAKKINSTIAN A, et al. Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1):150. DOI: 10.1186/s12876-019-1050-9.
- [27] ASKGAARD G, TOLSTRUP JS, GERDS TA, et al.

- Predictors of heavy drinking after liver transplantation for alcoholic liver disease in Denmark (1990-2013): a nationwide study with competing risks analyses[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(2):225-235. DOI: 10.3109/00365521.2015.1067903.
- [28] ZEAIR S, CYPARYS S, WI NIEWSKA H, et al. Alcohol relapse after liver transplantation: younger women are at greatest risk[J]. *Ann Transplant*, 2017, 22:725-729. DOI: 10.12659/AOT.905335.
- [29] GONG A, MINUK GY. Predictors of alcohol relapse following liver transplantation for alcohol-induced liver failure. consideration of "A-D" selection criteria[J]. *Ann Transplant*, 2018, 23:129-135.
- [30] LEE BP, VITTINGHOFF E, HSU C, et al. Predicting low risk for sustained alcohol use after early liver transplant for acute alcoholic hepatitis: the sustained alcohol use post-liver transplant score[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4):1477-1487. DOI: 10.1002/hep.30478.
- [31] DIMARTINI A, MAGILL J, FITZGERALD MG, et al. Use of a high-risk alcohol relapse scale in evaluating liver transplant candidates[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000, 24(8):1198-1201.
- [32] LOMBARDO-QUEZADA J, COLMENERO J, LÓPEZ-PELAYO H, et al. Prediction of alcohol relapse among liver transplant candidates with less than 6 months of abstinence using the high-risk alcoholism relapse score[J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(8):1142-1154. DOI: 10.1002/lt.25460.
- [33] RODRIGUE JR, HANTO DW, CURRY MP. The alcohol relapse risk assessment: a scoring system to predict the risk of relapse to any alcohol use after liver transplant[J]. *Prog Transplant*, 2013, 23(4):310-318. DOI: 10.7182/pit2013604.
- [34] MALDONADO JR, DUBOIS HC, DAVID EE, et al. The Stanford Integrated Psychosocial Assessment for Transplantation (SIPAT): a new tool for the psychosocial evaluation of pre-transplant candidates[J]. *Psychosomatics*, 2012, 53(2):123-132. DOI: 10.1016/j.psym.2011.12.012.
- [35] IM GY, CAMERON AM, LUCEY MR. Liver transplantation for alcoholic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(2):328-334. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.007.
- [36] JARVIS M, WILLIAMS J, HURFORD M, et al. Appropriate use of drug testing in clinical addiction medicine[J]. *J Addict Med*, 2017, 11(3):163-173. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000323.
- [37] BECKMANN M, PASLAKIS G, BÖTTCHER M, et al. Integration of clinical examination, self-report, and hair ethyl glucuronide analysis for evaluation of patients with alcoholic liver disease prior to liver transplantation[J]. *Prog Transplant*, 2016, 26(1):40-46. DOI: 10.1177/1526924816632120.
- [38] ANDRESEN-STREICHERT H, BERES Y, WEINMANN W, et al. Improved detection of alcohol consumption using the novel marker phosphatidylethanol in the transplant setting: results of a prospective study[J]. *Transpl Int*, 2017, 30(6):611-620. DOI: 10.1111/tri.12949.
- [39] ATTILIA ML, LATTANZI B, LEDDA R, et al. The multidisciplinary support in preventing alcohol relapse after liver transplantation: a single-center experience[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(5): e13243. DOI: 10.1111/ctr.13243.
- [40] MASSON S, MARROW B, KENDRICK S, et al. An 'alcohol contract' has no significant effect on return to drinking after liver transplantation for alcoholic liver disease[J]. *Transpl Int*, 2014, 27(5): 475-481. DOI: 10.1111/tri.12283.
- [41] DOM G, PEUSKENS H. Addiction specialist's role in liver transplantation procedures for alcoholic liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(17):2091-2099. DOI: 10.4254/wjh.v7.i17.2091.
- [42] DEMARTINI KS, SCHILSKY ML, PALMER A, et al. Text messaging to reduce alcohol relapse in prelisting liver transplant candidates: a pilot feasibility study[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2018, 42(4):761-769. DOI: 10.1111/acer.13603.
- [43] ENGLÉSBE MJ, PATEL SP, HE K, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation[J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 211(2):271-278. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039.
- [44] HANDZLIK-ORLIK G, HOLECKI M, WILCZYŃSKI K, et al. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016, 7(3):128-135. DOI: 10.1177/2042018816641351.
- [45] SAMPAIO MS, CHO YW, QAZI Y, et al. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database[J]. *Transplantation*, 2012, 94(10):990-998. DOI: 10.1097/TP.0b013e318270bc7b.
- [46] RENAUD L, HILLERET MN, THIMONIER E, et al. De novo malignancies screening after liver transplantation for alcoholic liver disease: a comparative opportunistic study[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(12):1690-1698. DOI: 10.1002/lt.25336.

(收稿日期: 2020-02-01)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)