



酒精相关性肝病

王华

安徽医科大学第一附属医院肿瘤科, 安徽医科大学炎症免疫性疾病安徽省实验室, 合肥 230032

E-mail: wanghua@ahmu.edu.cn

2022-12-13 收稿, 2023-03-09 修回, 2023-03-14 接受, 2023-03-14 网络版发表

国家杰出青年科学基金(82225008)资助

摘要 “酒逢知己千杯少”, 酒文化在中国源远流长. 无酒不成席, 酒与国民生活密不可分, 深刻影响着政治、文化和经济. “酒桌文化”背后可能隐藏着巨大的健康威胁, 即酒精相关性肝病(alcohol-related liver disease, ALD). 随着生活水平的提高, 包括ALD在内的代谢性肝病的患病率不断上升, 最终导致了终末期肝病(肝功能衰竭、肝硬化、肝癌)的病例增多. 在过去的30年里, 一些国家为肝脏学领域的基础/临床研究、免疫接种以及药物发现和开发提供了强有力的激励措施. 中国也做了诸多的努力, 在全国范围内启动肝病预防措施, 建立全球伙伴关系, 并为年轻的肝病医生提供指导计划. 国家自然科学基金的持续支持促进了中国几乎所有肝脏病学研究方向的蓬勃发展. 本文总结近些年来国内外ALD患病现状及相关研究的基金资助情况, 并综述ALD发病机制和治疗的研究进展.

关键词 酒精相关性肝病, 肝脏免疫, 肝损伤炎症, 肝再生修复

酒精相关性肝病(alcohol-related liver disease, ALD)是由于酒精依赖成瘾和长期过量饮酒所致的一类肝脏疾病^[1]. ALD包括酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)、酒精性脂肪性肝炎(alcoholic steatohepatitis, ASH)和肝硬化及其并发症. AFL的特征是单纯的肝细胞脂肪变性(甘油三酯的积累), 而ASH的特征除肝细胞脂肪变性外, 还伴有肝细胞损伤和炎症细胞浸润. ASH通常进展缓慢, 持续的慢性肝损伤和炎症导致肝脏发生纤维化和硬化, 最终可能推动肝细胞癌(hepatocellular cancer, HCC)的发生. 据估计, 全世界ALD患病人数约为数百万^[2], 但具体的患病人数仍不清楚, 部分原因是在诊断实践中缺乏诊断ALD的参数化标准. 每天摄入40 g纯酒精(相当于375 mL 13%(vol)的葡萄酒或1 L 5%(vol)的啤酒), 持续一段时间(数年)会导致ALD^[3]. 然而, 也有分析表明, 与不饮酒的人相比, 即使长期每天饮酒12~24 g, 也会增加肝硬化(ALD的晚期阶段)的风险^[4]. 因此, ALD风险阈值水平可能相当低. 目

前还没有关于酗酒会增加ALD风险的具体阈值数据. 尽管先前有研究假定了低或中度饮酒对健康有益, 如降低心肌梗死风险、缺血性卒中和2型糖尿病, 但最近的一项全球性研究揭示, 当前的酒精安全使用门槛需要降低, 甚至可能本身不存在“安全酒精剂量”^[5]. 尽管ALD的疾病进展模式和致病机理已经为人所知^[6], 但导致肝脏脂质代谢异常、胰岛素抵抗、肝细胞损伤、细胞凋亡纤维化以及器官间串扰的详细分子机制仍有待阐明. 目前, 仍缺乏有效阻碍ALD发展的新型治疗靶点.

1 ALD发病现状及相关研究的基金资助情况

在全球范围内, 酒精消费导致每年约300万人死亡. 尽管饮酒的诸多后果是可以预防的, 但关于如何防控酒精相关性危害的公共卫生讨论仍较少. 酒精消费水平和酒精导致的疾病负担与国家的收入分配、文化规

引用格式: 王华. 酒精相关性肝病. 科学通报, 2023, 68: 2606–2618

Wang H. Alcohol-related liver diseases (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 2606–2618, doi: 10.1360/TB-2022-1202

范、宗教、性别、年龄和健康状况密切相关。酒精使用障碍(alcohol use disorder, AUD)是指对酒精摄入失去控制、强迫性饮酒,以及不饮酒时的消极情绪状态^[7]。2016年, AUD影响全球约8.6%的男性和1.7%的女性^[7]。AUD的患病率在高收入国家(8.4%)和中高收入国家(5.4%)中最高^[7],而中东区域国家的AUD患病率最低^[8]。非洲(如尼日利亚和赤道几内亚)、亚洲(如老挝)和拉丁美洲(如乌拉圭)若干国家的人均酒精消费量(alcohol per capita consumption, APC)也相对较高^[8]。在中东地区和一些其他地区的国家(如尼日尔、印度尼西亚和阿塞拜疆),其APC水平较低。与APC水平的情况类似,不健康的酒精使用造成了严重的疾病和伤害负担,包括传染病、非传染性疾病和器官功能障碍。流行病学方面,因酒精使用导致肝硬化的伤残调整生命年(disability-adjusted life years, DALYs)在印度最高,其次是美国、中国、尼日利亚和印度尼西亚^[8]。最低国家是文莱达鲁萨兰国、冰岛、科威特、卡塔尔和阿曼。肝癌方面,酒精使用导致的DALYs中国最高(501.4),其次是越南(62.4)、俄罗斯(53.0)、泰国(40.5)和印度(38.5)^[8]。文莱达鲁萨兰国、圣多美和普林西比、吉布提和卡塔尔的与酒精使用有关的肝癌DALYs最低(均低于0.25)。这些DALYs的地理分布与APC和AUD的流行分布并不严格一致,这可能是由其他健康和社会经济因素共同影响造成的。在大多数国家,ALD的患病率和负担与经济地位呈正相关,因此需要政府通过具有成本效益的政策进行积极控制。迄今为止,世界卫生组织向其成员国推荐了3种最具成本效益的干预措施(“最合宜的购买”),即税收和价格监管、规范实物供应和限制酒类营销。与其他流行的肝脏疾病(如病毒性肝炎和非酒精性脂肪肝)相比,在大多数西方国家和中国,政府对ALD研究的支持一直很迟缓,导致过去几十年在基础和临床研究方面都缺乏突破。研究人员对ALD研究的兴趣与日俱增,这与该疾病对个人健康和社会日益加深的影响相称。

中国的肝病研究依赖于国家稳定的集中投资,这得益于几十年的经济增长。自1986年以来,中国肝病的基础和临床研究就被作为国家自然科学基金(National Natural Science Foundation of China, NSFC)优先资助的领域^[2]。近年来,NSFC的项目数量和资助金额均有大幅增长。1986~2017年,NSFC资助的肝脏研究项目总数达到8587项,资助总额达36.7亿元,其中ALD占1.22%^[8]。相比之下,美国国立卫生研究院共批准肝脏相关研究

资助4902项,其中与ALD相关的资助达470项(9.60%)。在大多数财政年度,ALD的资助金额占有所有肝脏相关资助的6%~20%。而在其他国家,ALD相关拨款占有所有肝脏相关拨款的比例远低于美国国立卫生研究院(日本, 0.97%; 澳大利亚, 1.31%; 德国, 0.88%; 英国, 0.91%; 法国, 0.93%; 西班牙, 2.30%),大多数财政年度的资助金额水平通常低于2%。

2 ALD风险因素

饮酒量和ALD的患病风险之间存在关系^[9]。绝大多数(90%~100%)的慢性重度饮酒者会发展为AFL。然而,只有10%~20%的慢性重度饮酒者发展为晚期ALD。因此,其他因素可能会改变疾病的进程,如遗传和环境等。同时,性别也是一个因素,女性对酒精更敏感。与男性相比,女性患ALD所需的饮酒量更少,时间更短^[10]。其机制可能与女性机体总含水量较低、女性胃酒精代谢能力较低以及酒精介导的血清雌激素升高有关。超重和肥胖者的肝脏也更容易受到酒精的毒性作用^[11]。此外,其他潜在的肝脏疾病也会增加发生ALD的风险,如乙型病毒性肝炎(viral hepatitis B)、丙型病毒性肝炎(viral hepatitis C)、遗传性血色素沉着症、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)^[1]。饮酒也会增加乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染以及与NASH相关的HCC风险。某些药物或维生素(如对乙酰氨基酚、异烟肼和甲氨蝶呤; β -胡萝卜素和维生素A)与酒精一起摄入会加剧肝损伤^[12]。吸烟也会使患ALD的风险增加3倍^[13]。近年来,我国社会老龄化日益加深,衰老逐渐成为促进ALD发生不可忽视的风险因素。动物模型中,中年(12~14月龄)和老年(>16月龄)小鼠比幼龄(8~12周龄)小鼠,更容易发生酒精诱导的肝损伤、炎症和氧化应激以及肝纤维化^[14]。其机制是中老年小鼠的肝细胞和肝星状细胞sirtuin 1(SIRT1)蛋白表达下调,促进了酒精诱导的肝细胞损伤以及肝星状细胞激活增加^[14]。尽管也有一些证据表明,饮酒可能在某些情况下带来一定益处^[15,16]。如啤酒、葡萄酒和白酒中的生物活性风味化合物可具有抗氧化作用,这些作用可能会抵消乙醇代谢引起的氧化应激。且不同的酒类其含有的生物活性风味化合物种类和量不同,可能对肝脏的影响各自不同。虽然实验室研究显示了生物活性风味化合物对肝脏的抗氧化作用,但其相对较低的丰度是否能超过酒精成分的氧化应激

和毒性作用仍是未知数。

3 ALD动物模型

在过去的几十年里,研究者积极探索ALD的动物模型,试图模拟酒精性肝病患者饮酒模式。这些模型囊括了ALD不同阶段的一些特征,被广泛用于研究ALD的发病机制和测试治疗药物/成分。然而,目前仍然没有最具模拟人类ALD发展的动物模型。本文介绍并讨论这些模型的区别和改进喂养的方法(表1)。

急性酒精灌胃模型虽已被多数实验室用于研究酒精性肝损伤的发病机制^[17],但急性酒精灌胃模型通常只导致小鼠血清ALT和AST的轻微升高,并不伴有肝细胞脂肪变性等病理改变,因此限制其被广泛使用。慢性酒精喂养模型(Lieber-DeCarli模型)是在Lieber等人^[18]研究开发的一种营养良好的液体饮食模型中加入高浓度酒精。这种模型建模方法简单,因其易于使用和能够改变饲料成分而成为研究ALD的广泛应用模型。该模型能够诱导显著的肝损伤^[19-22]。然而,该模型只诱导血清ALT水平轻度升高、轻度脂肪变性和炎症,并无纤维化。为了克服啮齿动物对酒精饮食的厌恶和达到较高的血液酒精水平,Tsukamoto等人^[23]开发一种可用于小鼠和大鼠的胃内喂养模型(Tsukamoto-French模型),这种模型能够在保证必要营养物质的同时,精确控制动物摄入液体饮食的量。该模型能够诱导小鼠肝脏脂肪变性、局灶性坏死和炎症,血清ALT和AST水平显著升高,并在一定条件下能够诱导出肝纤维化和肝硬化。然而,对于胃内喂养模型,由于技术难度大、需

要重症监护和设备,尚未得到广泛应用^[24]。为了规避胃内喂养模型没有采用口服暴露途径和没有模拟人类饮酒方式,研究人员还开发出“二次打击”模型来研究晚期的ALD^[25]。第二次打击主要使用营养添加、药物制剂、激素、Toll受体配体以及病毒感染等。鉴于临床上肝纤维化和显著炎症不是由单纯慢性饮酒引起的,这种“二次打击”或“多次打击”模型主要适用于酒精性肝纤维化和严重肝脏炎症的研究,且需注意所得结果是酒精喂养,还是“二次打击”所引起的。

许多酒精性肝炎患者都有慢性饮酒史,并在最近一段时间存在过度饮酒或酗酒,而前述几种模型均无法再现这种人群的饮酒方式。因此,早在2013年,美国国立卫生研究院酒精滥用和酒精中毒研究所肝脏疾病实验室Gao Bin团队^[26]开发了一个慢性酒精喂养加急性酒精灌胃模型(即NIAAA模型,又称为Gao-Binge模型)。Gao-Binge模型的操作流程:先用液体对照饲料喂养5 d,然后改用含5%液体酒精饲料连续喂养10 d,最后在喂养的第11天,一次性给予5 g/kg体重的酒精灌胃。该模型时间短,且非常贴近人类的饮酒模式,能够诱导血清ALT水平显著升高、肝脏脂肪变性、炎症以及中性粒细胞浸润^[26,27]。此外,该模型喂养方案还可将慢性酒喂养时间延长至8~12周,随后给予一次或者多次的酒精灌胃,此方法可产生更为严重的肝损伤和肝纤维化^[14]。尽管如此,Gao-Binge模型所引起的肝细胞损伤和炎症是仍是中度的,可能只是模拟人类早期酒精性脂肪性肝炎。诱导更严重的酒精性脂肪性肝炎,需要更为长期的慢性喂养和多次酒精灌胃。近年来,多种混合

表1 酒精性肝病常用动物模型

Table 1 Commonly used animal models for alcoholic liver diseases

模型	病理特征	特点
急性酒精灌胃模型	血清ALT轻度升高,并不伴有肝细胞脂肪变性	操作简单
Lieber-DeCarli模型	血清ALT水平轻度升高,轻度脂肪变性和炎症,无纤维化	建模方法简单
Tsukamoto-French模型	肝脏脂肪变性、局灶性坏死和炎症;血清ALT水平显著升高;在一定条件下能够诱导肝纤维化和肝硬化	精确控制动物摄入液体饮食的量;技术难度大、需要重症监护和设备
“二次打击”或“多次打击”模型	肝纤维化和严重的肝脏炎症	存在非酒精因素的作用,与单纯酒精引起的机制有一定的区别
Gao-Binge模型	中度的肝损伤和炎症	建立方法简单;模拟人类早期酒精性脂肪性肝炎
慢性酒精性肝病和肝纤维化模型	更为严重的肝脏脂肪变性、肝损伤和肝纤维化,肝脏中性粒细胞浸润更为弥散	时间久
高脂饮食(HFD)加多次酒精暴饮模型	显著肝脏脂肪变性、肝损伤和炎症	强调在肥胖/超重对酗酒的风险,造模期间小鼠死亡率高

喂养模型被开发用于识别不同叠加因素所诱导的不同程度酒精性脂肪性肝炎的发病机制。大量证据表明, 饮酒方式和肥胖对ALD的发展具有显著的影响^[28]。临床研究显示, 肥胖是加重ALD的危险因素。在大量酒精性肝炎患者中, 体重指数是疾病严重程度的独立预测因子^[29]。基于这一因素, Gao Bin团队^[30]在2015年开发了一种高脂饮食(high-fat diet, HFD)加多次酒精暴饮模型, 该混合模型与临床相关, 强调了在肥胖/超重的个体中, 即便是一次酗酒也有肝损伤的风险。但需注意的是, 对于该模型, 多次5 g/kg酒精灌胃会显著减少小鼠对HFD的摄入, 导致小鼠体重显著低于单纯的HFD喂养小鼠, 且会带来近50%的死亡率。

4 ALD致病机制

4.1 肝细胞

早期研究表明, 在肝细胞中, 酒精通过乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)代谢为乙醛, 乙醛通过乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)进一步代谢为乙酸^[31](图1)。固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)是一个核转录因子家族, 由3个亚型组成: SREBP1a、SREBP1c和SREBP2。饮酒可上调肝细胞SREBP1c的表达, 促进脂肪生成酶脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)的转录, 增加脂肪酸的合成^[33]。酒精也能够诱导肝细胞SREBP2的表达, 促进胆固醇合成途径关键酶3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR)的转录, 增加胆固醇的合成^[34]。最近, Sun等人^[35]发现, 肝细胞 β -arrestin2

(ARRB2)能够促进酒精诱导的肝细胞SREBP1c、FASN、SREBP2和HMGCR表达, 激活了肝细胞AMP依赖的蛋白激酶(5'-AMP-activated protein kinase, AMPK)通路, 加重酒精诱导的脂质代谢失调升高。酒精摄入会增加肝细胞中还原烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/氧化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH/NAD⁺)的比例, 破坏线粒体脂肪酸 β -氧化。NADH/NAD⁺水平增加还可促进SIRT1核质穿梭, 抑制肝脏中SIRT1的表达和活性(图1和2)。肝细胞SIRT1表达和功能的抑制会降低AMPK活性, 促进脂肪变性的发展^[36]。

长期饮酒诱导了肝细胞色素P450 2E1(cytochrome P450 2E1, CYP2E1)的表达。CYP2E1进一步促进了酒精代谢为乙醛, 这一过程产生了大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[1]。CYP2E1还能将一些药物(如扑热息痛或异烟肼)代谢为有毒代谢物, 促进致癌物(如亚硝酸胺)的形成, 将视黄醇和视黄酸降解为凋亡极性中间产物, 可诱导肝细胞死亡。所有这些途径都可能进一步导致肝损伤。此外, ROS可与蛋白质结合并产生新抗原, 新抗原是经过修饰的宿主蛋白质, 可诱导宿主免疫反应。ROS还可导致脂质过氧化, 产生脂质过氧化产物, 如4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)或丙二醛(malondialdehyde, MDA)。这两种化合物都能与DNA碱基结合形成致癌的外环乙烯-DNA加合物。ROS还能刺激肝星状细胞, 导致纤维化。

此外, 酒精可导致过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR α)失活, PPAR α 是一种核激素受体, 控制一系列与自由脂肪酸运输和氧化有关基因的转录。有证据表明, 酒精能够通过代谢物乙醛直接改变*Srebfl*(编码SREBP1c)和*Ppara*(编

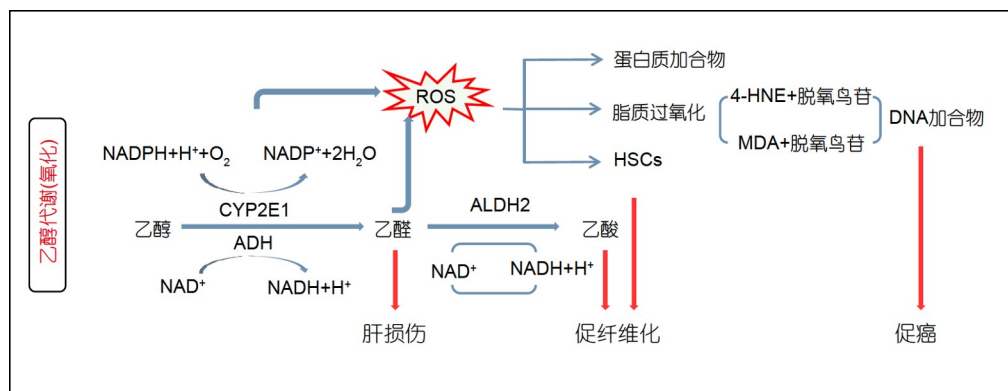


图1 (网络版彩色)酒精相关代谢通路^[32]

Figure 1 (Color online) Metabolic pathways related to alcohol^[32]

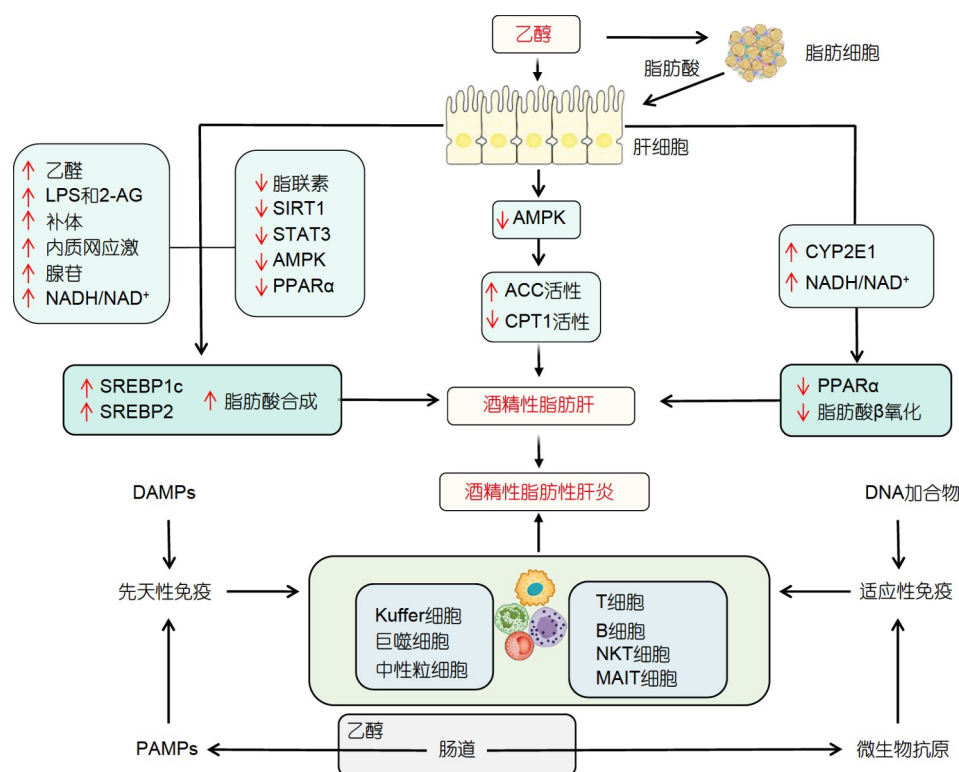


图2 (网络版彩色)酒精相关性肝病发病机制^[1]

Figure 2 (Color online) Pathogenesis of alcohol-related liver disease^[1]

码PPAR α)的转录, 或通过调节多种因素(如脂多糖、2-花生四烯醛甘油、补体激活、内质网应激和腺苷增加; 脂联素和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)激活降低; 锌稳态失调, 影响它们的表达和激活^[31]。酒精的摄入也可以通过上调CYP2E1驱动的氧化应激和腺苷来抑制PPAR α , 或通过下调脂联素和锌间接抑制PPAR α ^[37]。酒精可以抑制AMPK, 从而提高乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC), 抑制肉碱O棕榈酰转移酶1(carnitine O-palmitoyltransferase 1, CPT1), 促进肝脏脂质代谢失调^[38]。除了改变脂肪代谢, 饮酒还会影响脂肪酸的动员和清除。饮酒引起脂肪组织中脂肪分解(脂肪分解为脂肪酸和其他产物)和脂肪细胞死亡, 导致循环脂肪酸水平升高及其随后的肝脏堆积^[39]。饮酒也会增加小肠向肝细胞的脂质供应, 增加脂肪组织向肝脏脂肪酸的调动^[40]。值得注意的是, 长期饮酒也会抑制肝细胞自噬, 而自噬在清除肝细胞脂滴方面发挥了关键的作用^[41](图2)。

4.2 肝脏免疫细胞、细胞因子和miRNAs

尽管酒精诱导的肝毒性、氧化应激和脂质代谢失

调是其发病机制的关键因素, 但大量研究已证实, 免疫反应也在很大程度上促进了ALD的发展^[42]。来自临床前和临床研究的新证据表明, ALD的所有阶段都涉及新的免疫机制(图2), 包括免疫反应启动、炎症反应和组织修复阶段。

4.2.1 巨噬细胞

巨噬细胞是肝脏主要的天然免疫细胞, 主要包括组织驻留库普弗细胞(Kupffer cells, KCs)以及募集而来的单核细胞来源的巨噬细胞(monocyte-derived macrophages, MoMFs)。KCs和浸润性巨噬细胞都具有很强的可塑性, 调节其肝脏免疫微环境中的信号。酒精诱导肠道中的细菌产物脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)通过LPS/Toll样受体(toll-like receptors, TLR)4信号传递到肝激活KCs, 并随后产生炎症细胞因子, 招募更多MoMFs募集至肝脏^[43]。巨噬细胞的炎症激活, 使得炎症小体形成和IL-1 β 分泌, 驱动ALD的发病^[44]。根据Ly6C表达上的差异, 浸润性巨噬细胞可进一步分为两亚群: Ly6C^{low}和Ly6C^{hi}细胞^[45]。Ly6C^{low}细胞表现出抗炎和组织保护表型; 相反, Ly6C^{hi}细胞表现为促炎、组织损伤表型。ALD中Ly6C^{hi}浸润的巨噬细胞数量增加,

显著增强肝损伤。凋亡的肝细胞被清除后, Ly6C^{hi}浸润的巨噬细胞可以变成Ly6C^{low}浸润的巨噬细胞。使用双CCR2/5抑制剂Cenicriviroc(CVC)治疗, 可以减少Ly6C^{hi}巨噬细胞数量, 同时减少浸润肝脏的巨噬细胞总数^[46]。CVC治疗后, 促炎细胞因子表达和巨噬细胞浸润被抑制, 提示在ALD中依赖CCR2的巨噬细胞募集参与其中。

4.2.2 中性粒细胞

中性粒细胞是人体内数量最多的天然免疫细胞, 约占循环人体白细胞的40%~75%。粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)是骨髓中性粒细胞发育、产生和释放的主要调节因子。中性粒细胞浸润也是长期ASH患者和ALD小鼠的重要标志, 且ALD的严重程度与肝脏中性粒细胞的数量有关^[47~49]。肝脏中性粒细胞浸润在促进ALD进展中发挥的损伤肝细胞作用可能通过活性氧的产生与促进肝脏炎症和纤维化炎症介质的释放来实现^[47,48]。研究显示, 重度酒精性肝炎(severe alcoholic hepatitis, SAH)患者肝脏实质区存在大量中性粒细胞浸润, 这与纤维化区浸润的CD8⁺ T细胞呈负相关; 并且, 中性粒细胞浸润与终末期肝病评分模型以及血清ALT水平呈正相关。其机制是SAH患者肝脏中性粒细胞胞质因子1(neutrophil cytosolic factor 1, NCF1)表达显著上调, 而NCF1调控中性粒细胞ROS产生的关键蛋白^[50]。中性粒细胞也可能通过释放具有抗炎作用的miR-223, 形成一个负反馈回路, 而限制中性粒细胞浸润和急性中性粒细胞反应, 进而改善酒精或药物诱导的肝损伤反应^[51,52]。此外, 中性粒细胞通过杀死和吞噬致病微生物, 在ALD肠道菌群和细菌感染的调节中也起着重要作用^[53]。中和中性粒细胞可缓解ALD中LPS诱导的全身炎症和肝损伤。然而, 在一项121例患者的临床研究和死亡风险评估中, ALD患者的90 d死亡率与纤维化程度、中性粒细胞浸润、胆红素平衡类型和巨型线粒体并不相关, 中性粒细胞可能分泌细胞因子刺激肝脏再生^[54]。同样, G-CSF可以改善正常和功能失调性粒细胞的功能, 并分泌细胞因子刺激肝脏再生, 动员造血干细胞促进其分化和成熟, 可预防肝损伤, 提高ALD患者的生存率。目前, 仍需要进一步的临床数据来支持中性粒细胞治疗的理论。循环中性粒细胞的寿命、骨髓回收和功能都受到衰老以及酒精摄入的影响。Ren等人^[55]分析了健康对照者和慢性饮酒者急性中毒的血液样本, 结果发现, 急性酒精中毒患者外周血中性粒细胞的SIRT1/miR-223水平显著上调, C/EBP α 的乙酰化水平升高, 而SIRT1表达

下调。中性粒细胞Sirt1基因的缺失加重了酒精诱导的慢性肝损伤炎症和氧化应激, 提高C/EBP α 乙酰化水平进而降低中性粒细胞miR-223的表达, 促进ALD进展。因此, 中性粒细胞SIRT1-C/EBP α -miR-223信号轴可能是预防和/或治疗ALD的治疗靶点。

4.2.3 T细胞

T细胞也参与ALD的发病机制。ALD患者肝脏及外周血中CD4⁺和CD8⁺ T细胞的数量均增加, 且ALD小鼠模型也同样如此^[56]。酒精代谢过程中产生的加合物可以通过抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)提呈给CD4⁺ T细胞, 从而诱导克隆T细胞增殖^[57]。不同类型的特异性T细胞在调节ALD中发挥不同的作用。T细胞与ALD患者的肝脏炎症、坏死和再生有关, 提示T细胞不仅可能通过释放炎症介质促进疾病进展, 并通过细胞毒性CD8⁺ T淋巴细胞直接伤害肝细胞, 而且还可能通过减少炎症和促进肝脏再生在ALD中发挥有益作用^[58~61]。例如, Th1细胞反应的强度与疾病的严重程度直接相关。ADH肽诱导IFN- γ 、IL-4和IL-17的产生。过量饮酒者IL-4的产生低于主动戒酒者, 而IL-17和IFN- γ 的产生在过量饮酒者中更高^[60]。Th17细胞在ALD的发病中发挥至关重要的作用。减少肠道中Th17细胞的数量可以减少肝脏损伤, 但Th17细胞也可能分泌IL17促进肝损伤修复^[62]。此外, 乙醇代谢物乙醛已被证明可以抑制T细胞的葡萄糖代谢和功能, 这可能是导致酒精中毒个体细菌感染发生率增加的原因。

4.2.4 自然杀伤T细胞

自然杀伤T(natural killer T, NKT)细胞是小鼠肝脏中数量最多的淋巴细胞, 是T细胞的一个子集, 其特征是识别脂质抗原的高度限制性T细胞受体(T cell receptor, TCR)。肝脏中的NKT细胞对损伤的反应非常迅速, 要么直接通过识别相关脂质, 要么通过激活的APCs(如KCs、肝细胞和树突状细胞)分泌TLR配体和细胞因子(如IL-12、IL-4和IFN- γ)间接反应^[63,64]。I型NKT细胞诱导的炎症和中性粒细胞募集导致肝组织损伤, 而II型NKT细胞对ALD损伤有保护作用。I型NKT细胞在酒精摄入后被激活, 维甲酸或磺胺对I型NKT细胞的抑制可预防ALD^[65]。然而, NKT细胞数量在人类肝脏中很低, 其在患者ALD的发病机制中可能作用甚微。

4.2.5 黏膜相关恒定T细胞

黏膜相关恒定T(mucosal-associated invariant T, MAIT)细胞广泛分布于肝脏、血液和肠黏膜, 是抗菌防御的关键成分。MAIT细胞通常占小鼠组织中T细胞

的1%,但在人体组织中更为丰富,通常占肝内T细胞的20%~50%,占人体血液中T细胞的2%^[66]。一项研究显示,临床酒精性脂肪肝、酒精性肝硬化和混合肝硬化(酒精合并病毒)患者循环CD4⁺和CD8⁺ MAIT细胞耗竭,循环MAIT细胞百分数与肝硬化患者的肝功能呈负相关^[67]。此外,活化的MAIT细胞在酒精性肝硬化患者中表现出功能变化,包括IL-17A和穿孔素的分泌增加,TNF- α 的分泌减少。酒精性肝硬化患者血清趋化因子IL-8水平与MAIT细胞百分数呈负相关。IL-12、IL-18和IL-8促进了酒精性肝硬化患者MAIT细胞凋亡。ALD中MAIT细胞的耗竭提示了MAIT细胞可能参与了人类ALD的发病机制,MAIT细胞可能是ALD有前途的指示物和治疗靶点,但需要更多的研究来证实这种可能性。

4.2.6 细胞因子

在ALD中,来自肠道菌群的病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)和从应激受损细胞释放的损伤相关的分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)被免疫细胞以及肝实质细胞上表达的TLRs和NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)识别^[68],致使促炎症趋化因子和细胞因子的产生。其中,CCL2和IL-8分别是招募巨噬细胞和中性粒细胞到肝脏的重要趋化因子。在动物模型和慢性酒精摄入后的人类肝活检样本中,促炎细胞因子TNF α 和IL-6的产生和释放均增加。在急性酒精性肝炎患者的血液循环中,TNF α 和IL-6水平均大幅增加,而这些细胞因子在一些ALD患者中已被证实与疾病严重程度显著相关。另一种促炎细胞因子IL-1 β 在ALD中也可通过TLR4-NF- κ B信号被诱导释放。肝脏尿酸和ATP水平的升高可激活肝巨噬细胞中NLRP3炎症小体,导致caspase 1激活和IL-1 β 活性释放^[69]。IL-1 β 在ALD中具有多重的致病作用^[44,70,71]。通过诱导IL-1 β 和TNF α 自分泌放大促炎细胞因子的产生;IL-1 β 使肝细胞对死亡信号敏感;IL-1 β 上调脂肪酸合成通路诱导肝脏脂肪变性;IL-1 β 促进肝纤维化。用重组IL-1受体拮抗剂(anakinra)抑制IL-1信号,可以减轻ALD并促进小鼠的肝脏再生^[71]。IL-22主要由T细胞(尤其是Th17和Th22细胞)、NK细胞和NKT细胞等免疫细胞产生,但IL-22的靶细胞不是免疫细胞(其受体亚单位IL-22R1在造血源细胞中不存在)^[72]。肝脏中,IL-22的靶细胞包括肝细胞、肝原始祖细胞(liver progenitor cells, LPCs)和肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs),发挥肝脏保护作用^[73~76]。IL-22激活由IL-22R1和IL-10R2组成的受体复合体来激活

STAT3信号,触发与细胞生存和增殖有关基因的表达(如Bcl-xL、Bcl2和cyclin D),在肝损伤过程中作为组织保护细胞因子发挥作用。IL-22重组蛋白治疗可激活STAT3,并改善酒精性脂肪肝、肝损伤和肝氧化应激。IL-22腺病毒也可预防酒精诱导的脂肪变性和肝损伤^[77]。肝细胞中STAT3的缺失消除了IL-22在酒精性肝损伤中提供的肝保护作用。此外,IL-22处理下调了脂肪酸转运蛋白的肝脏表达,但同时上调抗氧化、抗凋亡和抗菌基因的表达。IL-22治疗可能是改善酒精性肝病的一种潜在的治疗选择,因为它具有抗氧化、抗凋亡、抗脂肪、增殖和抗菌作用,而且潜在的副作用很少。

4.2.7 microRNAs(miRNAs)

miRNAs是一类高度保守的单链RNA,通过互补碱基配对与靶RNA的3'-未翻译区结合,进而抑制靶基因的表达。此外,miRNAs可以通过mRNA降解抑制靶向mRNA的蛋白表达。近年来的研究表明,许多miRNA可以抑制炎症因子的表达,并影响免疫反应途径来调节ALD的过程(表2)。miR-21是慢性肝损伤包括酒精性肝损伤中含量最多的miRNAs之一。沉默miR-21可以抑制酒精性肝损伤中肝星状细胞和巨噬细胞的细胞因子和趋化因子的产生,抑制炎症反应。靶向肝星状细胞miR-21可能具有预防和治疗酒精性肝病的治疗潜力^[78]。在ALD患者和动物模型中,血清和肝脏中中性粒细胞特异性miR-233水平均升高,该miRNA通过靶向中性粒细胞中的IL-6-p47Phox通路,在抑制中性粒细胞过度激活中发挥重要作用^[88]。此外,髓系来源的miR-223在发挥抗炎和抗纤维化作用的同时,还能促进肝脏修复^[55,92],这为未来以miR-223为靶点治疗肝脏疾病提供了实验依据。MiR-155在ALD中发挥促炎作用,而miR-181b-3p通过抑制KCs发挥抗炎作用。酒精诱导肝巨噬细胞中miR181b-3p调控轴的失调,导致KCs对TLR4刺激的敏感性增加,促进肝脏炎症。miR-29参与了糖尿病和肥胖小鼠的肝葡萄糖生成和血糖的调节^[79]。在ALD中,与对照喂养的小鼠相比,Gao-Binge模型喂养的小鼠肝脏中miR-29b表达显著减低。miR-29b敲除小鼠对酒精更敏感,肝脏损伤更严重。其机制是miR-29b的缺失促进了STAT3的激活,而miR-29b过表达则能降低巨噬细胞中STAT3和促炎细胞因子的表达。

5 ALD的治疗

ALD治疗的临床试验新焦点包括益生菌、抗氧化

表 2 参与ALD发病机制的miRNAs

Table 2 miRNAs involved in the pathogenesis of ALD

miRNA	样本	表达改变	功能
miR-21 ^[78]	肝星状细胞、巨噬细胞	升高	促进肝星状细胞和巨噬细胞的细胞因子和趋化因子产生
miR-29b ^[79]	肝巨噬细胞	降低	抑制STAT3活性, 促进炎症细胞因子分泌
miR-34a ^[80]	肝脏组织	升高	抑制HSCs衰老, 促进肝纤维化发生
miR-122 ^[81]	患者外周血、鼠肝脏组织	降低	降低HIF1 α 的水平, 保护肝脏免受乙醇诱导的损伤
miR-148a ^[82]	患者肝脏、鼠肝脏组织	降低	促进TXNIP过表达和NLRP3炎症小体激活, 诱导肝细胞焦亡
miR-155 ^[83,84]	鼠肝细胞、Kupffer细胞	升高	抑制肝细胞自噬; 抑制Kupffer中C/EBP β 信号, 促进TNF- α 分泌
miR-181b-3p ^[85]	鼠肝脏组织、Kupffer细胞	降低	增加Kupffer细胞对TLR4信号的敏感性, 调节导入素 α 5的表达
miR-182 ^[86]	患者和鼠肝脏组织	升高	上调CCL20、CXCL1、IL-8、Cyclin D1, 促进肝脏炎症
miR-214 ^[87]	人肝癌细胞系、兔肝细胞	升高	诱导肝细胞氧化应激, 抑制谷胱甘肽二硫化物还原酶和细胞色素P450氧化还原酶活性
miR-223 ^[88]	患者外周血、ALD鼠中性粒细胞	降低	抑制中性粒细胞浸润; 抑制IL-6-p47phox-ROS通路
miR-291b ^[89]	患者外周血单核细胞	升高	增加单核细胞对TLR4信号敏感性, 下调Tollip表达
miR-497 ^[90]	鼠肝细胞	降低	减轻胆汁酸合成, 降低Btg2和Yy1表达
miR-708 ^[91]	乙醇刺激的肝细胞	降低	靶向ZEB1抑制乙醇诱导的肝脏脂质堆积和炎症反应

剂、生长因子、针对关键炎症介质的单克隆抗体的经验使用, 以及增强的行为干预。鉴于酒精性肝炎的病理特征, 即与其他类型的肝炎相比, 该疾病往往更快地发展为肝硬化和肝衰竭, 良好的临床控制对这些患者很重要^[93,94]。不幸的是, 戒酒和营养支持是治疗ALD唯一确定的临床策略。尽管目前科研人员已多次尝试改善和治疗ALD患者, 但在美国肝病研究协会和欧洲肝脏研究协会的指南中, 只有糖皮质激素方案被推荐用于治疗严重酒精性肝炎^[95]。

炎症被认为是引起酒精性肝炎肝损害的关键因素。许多靶向炎症的药物目前正处于治疗酒精性肝炎的临床试验中^[96], 包括IL-1抑制剂、凋亡信号调节激酶1(ASK1, 也称为MAP3K5)抑制剂、LPS阻滞剂和益生菌制剂(调节菌群)。酒精性肝炎不仅与肝细胞损伤有关, 而且与肝再生障碍有关。肝保护剂的应用可能对ALD的治疗有一定的益处, 可防止肝细胞损伤, 促进肝再生。例如, 饮酒会导致肠上皮细胞法尼类X受体(farnesoid X receptor, FXR)活性降低, 导致肠道微生物群的变化。应用FXR激动剂fexaramine进行肠道干预, 能够保护小鼠免受乙醇诱导的肝损伤。虽然fexaramine仅能轻微改善胆汁酸代谢, 但其能稳定肠道屏障, 且显著调节肝脏脂质代谢基因的表达^[97]。IL-22能够靶向肝细胞, 在改善肝细胞损伤、促进肝再生、缓解肝纤维化等方面发挥重要作用^[98]。IL-22治疗可能会阻

止细菌感染和改善肾损伤, 降低酒精性肝炎患者死亡。目前, 肝保护细胞因子IL-22正处于治疗酒精性肝炎的临床试验中^[99]。G-CSF也在被尝试用于治疗酒精性肝炎患者^[100]。此外, 治疗严重酒精性肝炎的体外细胞疗法(将患者的血细胞从血浆中分离出来, 然后与表达抗炎蛋白和生长因子的C3A细胞(一种永生化肝细胞系)体外培养, 然后再注入患者体内)的临床试验也在进行^[101]。氯甲咪唑和氯氮酸盐是德国酒精脱毒治疗指南推荐的一线治疗方法。海德堡大学医学院(University Hospital Heidelberg)最近的一项临床试验显示, 相比氯氮酸盐, 氯甲咪唑更能显著降低患者肝脏CYP2E1活性, 改善血清转氨酶活性, 加速ALD的早期恢复^[102]。

近年来, 越来越多的天然产物活性成分被发现具有治疗ALD的潜在价值。大麻二酚(cannabidiol, CBD)是大麻中的一种非精神活性成分, 具有消炎作用。它还被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于各种罕见病的探索性试验。研究显示, CBD的治疗显著减弱了酒精喂养所诱导的血清转氨酶升高、肝脏炎症反应、氧化应激^[103]。CBD的应用还可降低酒精引起的肝甘油三酯和脂肪滴积累的增加, 改善酒精诱导的肝脏代谢失调和脂肪变性。CBD在治疗与炎症、氧化应激和脂肪变性相关的酒精性肝病方面可能具有治疗潜力, 值得在人体试验中进行探索。

此外, 研究人员发现, 绿茶中的主要活性成分表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)直接作用于肝脏巨噬细胞上的TLR2/3受体, 诱导巨噬细胞向M2极性转变, 促进抗炎因子IL-10释放, 从而在ALD中发挥肝脏保护作用^[104]. EGCG可以有效且安全地改善ALD诱导的肝脏脂肪变性、炎症、细胞凋亡和Kupffer细胞激活. 对来自天然产物的新成分进行机制研究的一个主要挑战是如何在细胞上或细胞内建立直接靶点. 值得注意的是, 研究证实EGCG可直接调节细胞表面生长因子受体(如表皮生长因子受体), 从而影响细胞存活、增殖和血管生成. TLR2和TLR3是EGCG的直接靶点. 因此, EGCG抑制TLR2和激活TLR3的天然产物可能是治疗ALD的新策略.

6 展望

ALD作为全球肝病相关性死亡的主要原因之一, 发病机理复杂尚未阐明, 致使其治疗在过去的几十年里没有显著发展. 肝脏是酒精代谢的主要部位, 酒精性

肝损伤主要是由酒精代谢物引起的. 然而, 它也会显著影响其他含有酒精代谢酶的器官. 这些肝外器官(胃肠道、脂肪组织和肺)也可能被氧化或非氧化代谢物损伤, 肝脏和肝外器官之间的串扰共同促进ALD的发展. 因此, 在研究酒精及其各种代谢产物引起肝损伤的同时, 关注肝脏和肝外器官之间的串扰, 可能为阐明酒精相关性肝损伤背后的潜在机制及其治疗靶点提供新方向. 此外, 我国酒精依赖成瘾、饮酒过量群体庞大, 并具有特有的饮酒特点, 如社交性饮酒同时配以高盐高脂饮食以及“药酒补身”等. 未来, 根据我国这种特有的饮酒模式以及我国人口老年化日益加深的国情等因素来开展深入研究, 可能为改善我国ALD发病和治疗提供新思路.

随着治疗重度酒精性肝炎新疗法的出现, 以及制药公司和资助机构关注度的提高, 更多的临床试验得到开展及推进, 来自这些临床试验的新靶向疗法有望在未来5~10年内出现. 但无论如何, 戒酒始终是所有阶段ALD的最佳治疗策略.

参考文献

- Seitz H K, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 16
- Xiao J, Wang F, Wong N K, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective. *J Hepatol*, 2019, 71: 212–221
- Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: Lesson from the Dionysos study. *J Hepatol*, 2001, 35: 531–537
- Roerecke M, Vafaei A, Hasan O S M, et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114: 1574–1586
- Wood A M, Kaptoge S, Butterworth A S, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: Combined analysis of individual-participant data for 599912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*, 2018, 391: 1513–1523
- Gao B, Ahmad M F, Nagy L E, et al. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2019, 70: 249–259
- Carvalho A F, Heilig M, Perez A, et al. Alcohol use disorders. *Lancet*, 2019, 394: 781–792
- Xiao J, Wang F, Wong N K, et al. Epidemiological realities of alcoholic liver disease: Global burden, research trends, and therapeutic promise. *Gene Expr*, 2020, 20: 105–118
- Lelbach W K. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann NY Acad Sci*, 1975, 252: 85–105
- Åberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, et al. Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population. *Hepatology*, 2018, 67: 2141–2149
- Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*, 1997, 25: 108–111
- Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, et al. Alcoholic liver disease—Pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24: 1151–1161
- Hagström H. Alcohol, smoking and the liver disease patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31: 537–543
- Ramirez T, Li Y M, Yin S, et al. Aging aggravates alcoholic liver injury and fibrosis in mice by downregulating sirtuin 1 expression. *J Hepatol*, 2017, 66: 601–609
- Zhao L, Ouyang H, Zhang N, et al. Effects of huangjiu, baijiu and red wine combined with high-fat diet on glucose and lipid metabolism: Aggravate or alleviate? *Alcohol Alcohol*, 2021, 56: 334–347
- Zhou Y, Hua J, Huang Z. Effects of beer, wine, and baijiu consumption on non-alcoholic fatty liver disease: Potential implications of the flavor compounds in the alcoholic beverages. *Front Nutr*, 2023, 9: 1022977

- 17 Shukla S D, Pruett S B, Szabo G, et al. Binge ethanol and liver: New molecular developments. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37: 550–557
- 18 Lieber C S, Decarli L M, Sorrell M F. Experimental methods of ethanol administration. *Hepatology*, 1989, 10: 501–510
- 19 Bala S, Petrasek J, Mundkur S, et al. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases. *Hepatology*, 2012, 56: 1946–1957
- 20 Roychowdhury S, McMullen M R, Pisano S G, et al. Absence of receptor interacting protein kinase 3 prevents ethanol-induced liver injury. *Hepatology*, 2013, 57: 1773–1783
- 21 Hu M, Yin H, Mitra M S, et al. Hepatic-specific lipin-1 deficiency exacerbates experimental alcohol-induced steatohepatitis in mice. *Hepatology*, 2013, 58: 1953–1963
- 22 Guo F, Zheng K, Benedé-Ubieto R, et al. The Lieber-DeCarli Diet—A flagship model for experimental alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*, 2018, 42: 1828–1840
- 23 Tsukamoto H, French S W, Benson N, et al. Severe and progressive steatosis and focal necrosis in rat liver induced by continuous intragastric infusion of ethanol and low fat diet. *Hepatology*, 1985, 5: 224–232
- 24 Ueno A, Lazaro R, Wang P Y, et al. Mouse intragastric infusion (iG) model. *Nat Protoc*, 2012, 7: 771–781
- 25 Tsukamoto H, Machida K, Dynnyk A, et al. “Second hit” models of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*, 2009, 29: 178–187
- 26 Bertola A, Mathews S, Ki S H, et al. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model). *Nat Protoc*, 2013, 8: 627–637
- 27 Bertola A, Park O, Gao B. Chronic plus binge ethanol feeding synergistically induces neutrophil infiltration and liver injury in mice: A critical role for E-selectin. *Hepatology*, 2013, 58: 1814–1823
- 28 Askgaard G, Grønbaek M, Kjær M S, et al. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *J Hepatol*, 2015, 62: 1061–1067
- 29 Liangpunsakul S, Puri P, Shah V H, et al. Effects of age, sex, body weight, and quantity of alcohol consumption on occurrence and severity of alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14: 1831–1838.e3
- 30 Chang B, Xu M, Zhou Z, et al. Short- or long-term high-fat diet feeding plus acute ethanol binge synergistically induce acute liver injury in mice: An important role for CXCL1. *Hepatology*, 2015, 62: 1070–1085
- 31 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*, 2011, 141: 1572–1585
- 32 Park S H, Lee Y S, Sim J, et al. Alcoholic liver disease: A new insight into the pathogenesis of liver disease. *Arch Pharm Res*, 2022, 45: 447–459
- 33 Moslehi A, Hamidi-Zad Z. Role of SREBPs in liver diseases: A mini-review. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6: 332–338
- 34 Kuan Y C, Takahashi Y, Maruyama T, et al. Ring finger protein 5 activates sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) to promote cholesterol biosynthesis via inducing polyubiquitination of SREBP chaperone SCAP. *J Biol Chem*, 2020, 295: 3918–3928
- 35 Sun Y Y, Wu D Q, Yin N N, et al. Arrb2 causes hepatic lipid metabolism disorder via AMPK pathway based on metabolomics in alcoholic fatty liver. *Clin Sci*, 2021, 135: 1213–1232
- 36 Ren R, Wang Z, Wu M, et al. Emerging roles of SIRT1 in alcoholic liver disease. *Int J Biol Sci*, 2020, 16: 3174–3183
- 37 Galli A, Pinaire J, Fischer M, et al. The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor α is inhibited by ethanol metabolism. *J Biol Chem*, 2001, 276: 68–75
- 38 You M, Matsumoto M, Pacold C M, et al. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology*, 2004, 127: 1798–1808
- 39 Parker R, Kim S J, Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: Mechanistic links and clinical considerations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15: 50–59
- 40 Baraona E, Lieber C S. Effects of ethanol on lipid metabolism. *J Lipid Res*, 1979, 20: 289–315
- 41 Williams J A, Ding W X. Role of autophagy in alcohol and drug-induced liver injury. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 111075
- 42 Wang H, Mehal W, Nagy L E, et al. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 73–91
- 43 Kisseleva T, Brenner D A. The crosstalk between hepatocytes, hepatic macrophages, and hepatic stellate cells facilitates alcoholic liver disease. *Cell Metab*, 2019, 30: 850–852
- 44 Petrasek J, Bala S, Csak T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest*, 2012, 122: 3476–3489
- 45 Narasimhan P B, Marcovecchio P, Hamers A A J, et al. Nonclassical monocytes in health and disease. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 439–456
- 46 Ambade A, Lowe P, Kodys K, et al. Pharmacological inhibition of CCR2/5 signaling prevents and reverses alcohol-induced liver damage, steatosis, and inflammation in mice. *Hepatology*, 2019, 69: 1105–1121
- 47 He Y, Rodrigues R M, Wang X, et al. Neutrophil-to-hepatocyte communication via LDLR-dependent miR-223-enriched extracellular vesicle transfer ameliorates nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest*, 2021, 131: e141513
- 48 Calvente C J, Tameda M, Johnson C D, et al. Neutrophils contribute to spontaneous resolution of liver inflammation and fibrosis via microRNA-

223. *J Clin Invest*, 2019, 129: 4091–4109
- 49 Ogawa K, Suzuki K, Okutsu M, et al. The association of elevated reactive oxygen species levels from neutrophils with low-grade inflammation in the elderly. *Immun Ageing*, 2008, 5: 13
- 50 Ma J, Guillot A, Yang Z, et al. Distinct histopathological phenotypes of severe alcoholic hepatitis suggest different mechanisms driving liver injury and failure. *J Clin Invest*, 2022, 132: e157780
- 51 You M, Jogasuria A, Taylor C, et al. Sirtuin 1 signaling and alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2015, 4: 88–100
- 52 Lee S H, Lee J H, Lee H Y, et al. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep*, 2019, 52: 24–34
- 53 Németh T, Sperandio M, Mócsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 253–275
- 54 Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 2014, 146: 1231–1239.e6
- 55 Ren R, He Y, Ding D, et al. Aging exaggerates acute-on-chronic alcohol-induced liver injury in mice and humans by inhibiting neutrophilic sirtuin 1-C/EBP α -miRNA-223 axis. *Hepatology*, 2022, 75: 646–660
- 56 Byun J S, Yi H S. Hepatic immune microenvironment in alcoholic and nonalcoholic liver disease. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1–12
- 57 Stewart S, Jones D, Day C P. Alcoholic liver disease: New insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends Mol Med*, 2001, 7: 408–413
- 58 Riva A, Patel V, Kurioka A, et al. Mucosa-associated invariant T cells link intestinal immunity with antibacterial immune defects in alcoholic liver disease. *Gut*, 2018, 67: 918–930
- 59 Marrero I, Maricic I, Morgan T R, et al. Differential activation of unconventional T cells, including iNKT cells, in alcohol-related liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*, 2020, 44: 1061–1074
- 60 Kowarda A P, Swidersk M, Szulzyk T, et al. Serum concentrations of Th17-associated interleukins and autoimmune phenomena are associated with the degree of liver damage in alcoholic liver disease. *J Gastrointest Liver Dis*, 2017, 26: 269–274
- 61 Gao B, Xu M J, Bertola A, et al. Animal models of alcoholic liver disease: Pathogenesis and clinical relevance. *Gene Expr*, 2017, 17: 173–186
- 62 Chu S, Sun R, Gu X, et al. Inhibition of sphingosine-1-phosphate-induced Th17 cells ameliorates alcohol-associated steatohepatitis in mice. *Hepatology*, 2021, 73: 952–967
- 63 Shim Y R, Jeong W I. Recent advances of sterile inflammation and inter-organ cross-talk in alcoholic liver disease. *Exp Mol Med*, 2020, 52: 772–780
- 64 Lee K C, Chen P, Maricic I, et al. Intestinal iNKT cells migrate to liver and contribute to hepatocyte apoptosis during alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 316: G585–G597
- 65 Maricic I, Sheng H, Marrero I, et al. Inhibition of type I natural killer T cells by retinoids or following sulfatide-mediated activation of type II natural killer T cells attenuates alcoholic liver disease in mice. *Hepatology*, 2015, 61: 1357–1369
- 66 Pellicci D G, Koay H F, Berzins S P. Thymic development of unconventional T cells: How NKT cells, MAIT cells and $\gamma\delta$ T cells emerge. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 756–770
- 67 Zhang Y, Fan Y, He W, et al. Persistent deficiency of mucosa-associated invariant T (MAIT) cells during alcohol-related liver disease. *Cell Biosci*, 2021, 11: 148
- 68 Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 2015, 148: 30–36
- 69 Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Satishchandran A, et al. Inhibition of sterile danger signals, uric acid and ATP, prevents inflammasome activation and protects from alcoholic steatohepatitis in mice. *J Hepatol*, 2015, 63: 1147–1155
- 70 Negrin K A, Flach R J R, DiStefano M T, et al. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis. *PLoS One*, 2014, 9: e107265
- 71 Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyogyosi B, et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. *Liver Int*, 2017, 37: 968–973
- 72 He Y, Hwang S, Ahmed Y A, et al. Immunopathobiology and therapeutic targets related to cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 18–37
- 73 Feng D, Park O, Radaeva S, et al. Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. *Int J Biol Sci*, 2012, 8: 249–257
- 74 Kong X, Feng D, Wang H, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology*, 2012, 56: 1150–1159
- 75 Feng D, Wang Y, Wang H, et al. Acute and chronic effects of IL-22 on acetaminophen-induced liver injury. *J Immunol*, 2014, 193: 2512–2518
- 76 Feng D, Kong X, Weng H, et al. Interleukin-22 promotes proliferation of liver stem/progenitor cells in mice and patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 2012, 143: 188–198.e7
- 77 Ki S H, Park O, Zheng M, et al. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: Role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology*, 2010, 52: 1291–1300

- 78 Wu N, McDaniel K, Zhou T, et al. Knockout of microRNA-21 attenuates alcoholic hepatitis through the VHL/NF- κ B signaling pathway in hepatic stellate cells. [Am J Physiol Gastroint Liver Physiol](#), 2018, 315: G385–G398
- 79 Liang J, Liu C, Qiao A, et al. MicroRNA-29a-c decrease fasting blood glucose levels by negatively regulating hepatic gluconeogenesis. [J Hepatol](#), 2013, 58: 535–542
- 80 Wan Y, McDaniel K, Wu N, et al. Regulation of cellular senescence by miR-34a in alcoholic liver injury. [Am J Pathol](#), 2017, 187: 2788–2798
- 81 Satishchandran A, Ambade A, Rao S, et al. MicroRNA 122, regulated by GRLH2, protects livers of mice and patients from ethanol-induced liver disease. [Gastroenterology](#), 2018, 154: 238–252.e7
- 82 Heo M J, Kim T H, You J S, et al. Alcohol dysregulates miR-148a in hepatocytes through FoxO1, facilitating pyroptosis via TXNIP overexpression. [Gut](#), 2019, 68: 708–720
- 83 Babuta M, Furi I, Bala S, et al. Dysregulated autophagy and lysosome function are linked to exosome production by micro-RNA 155 in alcoholic liver disease. [Hepatology](#), 2019, 70: 2123–2141
- 84 Bala S, Csak T, Kodys K, et al. Alcohol-induced miR-155 and HDAC11 inhibit negative regulators of the TLR4 pathway and lead to increased LPS responsiveness of Kupffer cells in alcoholic liver disease. [J Leukoc Biol](#), 2017, 102: 487–498
- 85 Saikia P, Bellos D, McMullen M R, et al. MicroRNA 181b-3p and its target importin α 5 regulate toll-like receptor 4 signaling in Kupffer cells and liver injury in mice in response to ethanol. [Hepatology](#), 2017, 66: 602–615
- 86 Blaya D, Coll M, Rodrigo-Torres D, et al. Integrative microRNA profiling in alcoholic hepatitis reveals a role for microRNA-182 in liver injury and inflammation. [Gut](#), 2016, 65: 1535–1545
- 87 Dong X, Liu H, Chen F, et al. MiR-214 promotes the alcohol-induced oxidative stress via down-regulation of glutathione reductase and cytochrome P450 oxidoreductase in liver cells. [Alcohol Clin Exp Res](#), 2014, 38: 68–77
- 88 Li M, He Y, Zhou Z, et al. MicroRNA-223 ameliorates alcoholic liver injury by inhibiting the IL-6-p47^{phox}-oxidative stress pathway in neutrophils. [Gut](#), 2017, 66: 705–715
- 89 Saikia P, Roychowdhury S, Bellos D, et al. Hyaluronic acid 35 normalizes TLR4 signaling in Kupffer cells from ethanol-fed rats via regulation of microRNA291b and its target Tollip. [Sci Rep](#), 2017, 7: 15671
- 90 Kim Y D, Hwang S L, Lee E J, et al. Melatonin ameliorates alcohol-induced bile acid synthesis by enhancing miR-497 expression. [J Pineal Res](#), 2017, 62: e12386
- 91 Hu S, Liu Y M, Chen C, et al. MicroRNA-708 prevents ethanol-induced hepatic lipid accumulation and inflammatory reaction via direct targeting ZEB1. [Life Sci](#), 2020, 258: 118147
- 92 Hou X, Yin S, Ren R, et al. Myeloid-cell-specific IL-6 signaling promotes microRNA-223-enriched exosome production to attenuate NAFLD-associated fibrosis. [Hepatology](#), 2021, 74: 116–132
- 93 Verrill C, Markham H, Templeton A, et al. Alcohol-related cirrhosis-early abstinence is a key factor in prognosis, even in the most severe cases. [Addiction](#), 2009, 104: 768–774
- 94 Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. [Aliment Pharmacol Ther](#), 2007, 25: 1047–1054
- 95 Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: Mechanisms of injury and targeted treatment. [Nat Rev Gastroenterol Hepatol](#), 2015, 12: 231–242
- 96 Xu M J, Zhou Z, Parker R, et al. Targeting inflammation for the treatment of alcoholic liver disease. [Pharmacol Ther](#), 2017, 180: 77–89
- 97 Hartmann P, Hochrath K, Horvath A, et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice. [Hepatology](#), 2018, 67: 2150–2166
- 98 Kong X, Feng D, Mathews S, et al. Hepatoprotective and anti-fibrotic functions of interleukin-22: Therapeutic potential for the treatment of alcoholic liver disease. [J Gastroenterol Hepatol](#), 2013, 28: 56–60
- 99 Gao B V, Shah H. Combination therapy: New hope for alcoholic hepatitis? [Clin Res Hepatol Gastroenterol](#), 2015, 39(Suppl 1): S7–S11
- 100 Morgan T R. Is granulocyte colony stimulating factor a new treatment for alcoholic hepatitis? [Clin Gastroenterol Hepatol](#), 2018, 16: 1564–1565
- 101 Thompson J, Jones N, Al-Khafaji A, et al. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial. [Liver Transpl](#), 2018, 24: 380–393
- 102 Hohmann N, Schröder F, Moreira B, et al. Clomethiazole inhibits cytochrome P450 2E1 and improves alcoholic liver disease. [Gut](#), 2022, 71: 842–844
- 103 Wang Y, Mukhopadhyay P, Cao Z, et al. Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury. [Sci Rep](#), 2017, 7: 12064
- 104 Luo P, Wang F, Wong N K, et al. Divergent roles of Kupffer cell TLR2/3 signaling in alcoholic liver disease and the protective role of EGCG. [Cell Mol Gastroenterol Hepatol](#), 2020, 9: 145–160

Summary for “酒精相关性肝病”

Alcohol-related liver diseases

Hua Wang

Inflammation and Immune Mediated Diseases Laboratory of Anhui Province, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

E-mail: wanghua@ahmu.edu.cn

The wine culture of “knowing yourself with a thousand drinks” has a long history in China. Wine is inseparable from daily life and has a profound influence on politics, culture and the economy. The lofty rhetoric over drinks may be behind a huge health threat: Alcohol-related liver disease (ALD). ALD is a type of liver disease caused by alcohol dependence addiction and long-term excessive drinking. ALD includes alcoholic fatty liver (AFL), alcoholic steatohepatitis (ASH) and cirrhosis and its complications. AFL is characterized by simple hepatocyte steatosis (accumulation of triglycerides), while ASH is accompanied by hepatocyte steatosis with hepatocyte injury and inflammatory cells infiltration. With the improvement in living standards, the prevalence of metabolic liver diseases in China, including ALD, is increasing, which eventually leads to an increase in the number of cases of end-stage liver diseases (liver failure, liver cirrhosis, and liver cancer). There is a relationship between the amount of alcohol consumed and the risk of ALD. The vast majority (90%–100%) of chronic heavy drinkers will develop AFL. However, only 10%–20% of chronic heavy drinkers develop advanced ALD. Therefore, other factors may alter the course of the disease, such as genetics, environment, gender, etc. Based on the natural history of human liver progression from simple steatodegeneration to inflammation/fibrosis, it is estimated that the incidence of alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis/cirrhosis will peak in China in the next 10 to 20 years. The pathogenesis of ALD has not been fully elucidated. Although alcohol-induced hepatotoxicity, oxidative stress and lipid metabolism disorder are key factors in its pathogenesis, a large number of studies have confirmed that immune response also promotes the development of ALD to a large extent. Emerging evidence from preclinical and clinical studies suggests that all stages of ALD involve novel immune mechanisms, including stages of immune response initiation, inflammatory response, and tissue repair. The new focus of clinical trials for ALD treatment includes probiotics, antioxidants, growth factors, empirical use of monoclonal antibodies against key inflammatory mediators, and enhanced behavioral interventions. However, up to now, there is still a lack of effective and specific ALD treatment drugs in clinic. Over the past 30 years, some countries have provided strong incentives for basic/clinical research, immunization, and drug discovery and development in the field of hepatology. To discard the reputation of “liver diseases in large countries”, China has also made many efforts to launch liver disease prevention measures nationwide, establish global partnerships, and provide guidance programs for young liver doctors. This progress has been facilitated by the continued support of the National Natural Science Foundation of China (NSFC), which has helped almost all research areas in hepatology in China to flourish. This article summarizes the incidence rate of ALD and the related research funding situation in recent years in China and worldwide. In addition, this article also reviews the research progress of pathogenesis and treatment of ALD.

alcohol-related liver disease, liver immunity, liver injury and inflammation, liver repair and regeneration

doi: [10.1360/TB-2022-1202](https://doi.org/10.1360/TB-2022-1202)