

基于器官串扰理论探讨酒精性肝病防治的研究进展*

董丽敏¹, 王平^{2**}, 王仪², 姚晓东³, 丁志平¹, 张茹¹

(1. 山东中医药大学药学院 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院 济南 250014;

3. 山东中医药大学附属医院 济南 250014)

摘要:酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)是长期大量饮酒导致的肝脏类疾病,也是肝脏相关发病死亡率最常见原因之一。中医认为,ALD的发生发展主要与酗酒有关,其病机演变是一个逐渐加重的过程,酒热伤肝,初期未出现明显的器质性病变,随疾病进展至不同阶段,内湿显现,湿郁化热,气滞血瘀逐步加重,通过直接或间接影响各脏腑间功能,形成肝脏与其他器官之间串扰的复杂机制,由此导致病理状态下的多器官功能障碍。现代研究发现,长期酗酒不仅会对肝脏造成直接损伤,还能通过改变肠道屏障功能和肠道微生物群落、产生肾损伤和心功能等方面影响,导致疾病进展到终末期肝病。本文结合酒精性肝病的中西医发病机制和器官串扰理论综述了近年来关于肝脏与其他器官之间相互影响的研究,介绍治疗酒精性肝病的潜在策略,为发现新的治疗途径提供参考。

关键词:酒精性肝病 器官串扰 藏象学说

DOI: 10.11842/wst.20240604003 CSTR: 32150.14.wst.20240604003 中图分类号: R259 文献标识码: A

酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)是因长期大量饮酒引起的肝脏功能受损的疾病,早期表现为脂肪肝,后期出现肝炎及纤维化、肝硬化等症状,最终发展为肝癌。酒精滥用已成为世界各国普遍关注的公共卫生问题,长期大量饮酒导致ALD临床发病率逐年攀升,已成为肝损伤的主要病因^[1]。我国每年酒精致死人数达70.9万人^[2],全世界每年有300万人死于有害使用酒精,占有死亡人数的5.3%^[3]。目前治疗ALD的药物主要包括抗氧化剂、改善酒精代谢药物、抗炎药以及抗纤维化药物等^[4],但存在长期服用肝毒性大、效果不佳等问题;疾病发展到严重酒精性肝硬化阶段,只能通过肝脏移植手术治疗,限制了临床上的应用^[5]。ALD已成为亟待解决的健康问题,寻找安全有效的治疗方法迫在眉睫。

ALD的进展涉及复杂的细胞间和器官间相互作用。中医认为人体是一个有机的整体,各脏腑相互联系相互制约,《素问·玉机真脏论》提出:“五脏相通,移皆有次,五脏有病,皆各传其所胜”,揭示了脏腑之间生理和病理相互影响的关系。藏象学说是研究人体各个脏腑的生理功能、病理变化及其相互关系的学说,是在历代医家在医疗实践的基础上,在阴阳五行学说的指导下,概括总结而成。“藏象”二字,首见于《素问·六节藏象论》。藏指藏于体内的内脏,象指表现于外的生理、病理现象。藏象包括各个内脏实体及其生理活动和病理变化表现于外的各种征象。ALD在中医中以“酒疸”“酒癖”“酒胀”“酒鼓”等命名,根据近年来中医辨病与辨证相结合的研究发展,认为ALD的主要病机为长期大量饮酒导致体内湿热内蕴,脾胃受损,运化功

收稿日期:2024-06-04

修回日期:2024-11-19

* 济南市科学技术局济南市“新高校20条”资助项目科研带头人工作室(202228121):山东道地中药材抗病毒研究科研带头人工作室,负责人:王平;山东省科学技术厅山东省重点研发计划重大科技创新工程(2021SFGC1205):药食同源特色产品创新研发与应用示范,负责人:王平;国家中医药管理局科技司省部级科技项目(GZY-KJS-2023-027):复方黄柏液涂剂作用机理解析,负责人:王平。

** 通讯作者:王平(ORCID:0009-0005-1824-2168),本刊副主编,博士,研究员,主要研究方向:中药药理研究。

能失常,水湿内停,形成内湿。内湿进一步影响肝脏的疏泄功能,肝气郁结,导致气滞血瘀,肝主疏泄,心主神志,湿浊之邪上犯于心肺,阻遏清阳,心肺功能失常。肝血不足,进而影响肾精,出现肝肾阴虚症状。因此在治疗ALD时,中医多根据藏象学说理论综合考虑肝脏与其他器官的关系,采用调和脏腑、疏通经络、平衡阴阳等方法,采取不同的治疗策略,如疏肝解郁、健脾化湿、清热解毒、滋阴养血、活血化瘀等。

与中医“藏象学说”不谋而合,Lane等^[6]基于不同器官之间的相互影响作用提出器官串扰(Organ Crosstalk)理论。器官串扰是一个多维度的生物学现象,涉及复杂的分子、细胞和生理层面的相互作用,不仅包括内分泌系统通过激素的远程调节,还包括神经系统通过神经递质和神经肽的快速响应,以及免疫系统通过细胞因子和免疫细胞的调节作用。此外,细胞间的直接接触,如通过紧密连接和间隙连接,也是器官间通讯的重要机制^[7]。基于器官串扰理论,ALD的发展不仅仅局限于肝脏,还涉及肠道、肾脏、心脏等多个器官的功能变化和病理过程。酒精摄入后,肠道菌群失衡,导致内毒素易位,激活肝脏和肾脏的免疫细胞,加

剧肝肾炎症损伤。肝脏分泌肝因子可通过自分泌、旁分泌和内分泌信号传导影响代谢过程^[8-10],并通过运输到远处的目标组织(包括骨骼肌、脂肪组织、胰腺、血管和心脏)并与之通信来发挥全身功能^[11-12]。酒精对中枢神经系统产生直接影响,导致情绪和行为改变,进而影响肝脏的代谢和解毒功能。综上所述,基于器官串扰理论的治疗策略不仅需要关注肝脏本身的病理变化,还需考虑到全身多个器官系统的相互作用,从而为ALD的治疗提供更为全面和深入的理解和方法。本文综合前期相关研究,通过中西医理论分析ALD的发病机制及与器官间的相互联系,为现代医学治疗ALD提供参考。这种综合性的治疗思路有助于提高治疗效果,减少并发症,改善患者的生活质量,并可能为发现新的药物靶点和治疗手段提供线索。

1 ALD的发病机制

从中医角度来看,引起ALD发病的机制主要分为两个方面。一方面,酒精摄入过多:酒为湿热之邪,酒精摄入过多,湿热蕴积而发为酒伤,增加肝损害风险;另一方面,体质虚弱、脾虚失运、对酒精代谢能力较差的患者,即使少量饮酒也可能罹患酒伤。现代医学对

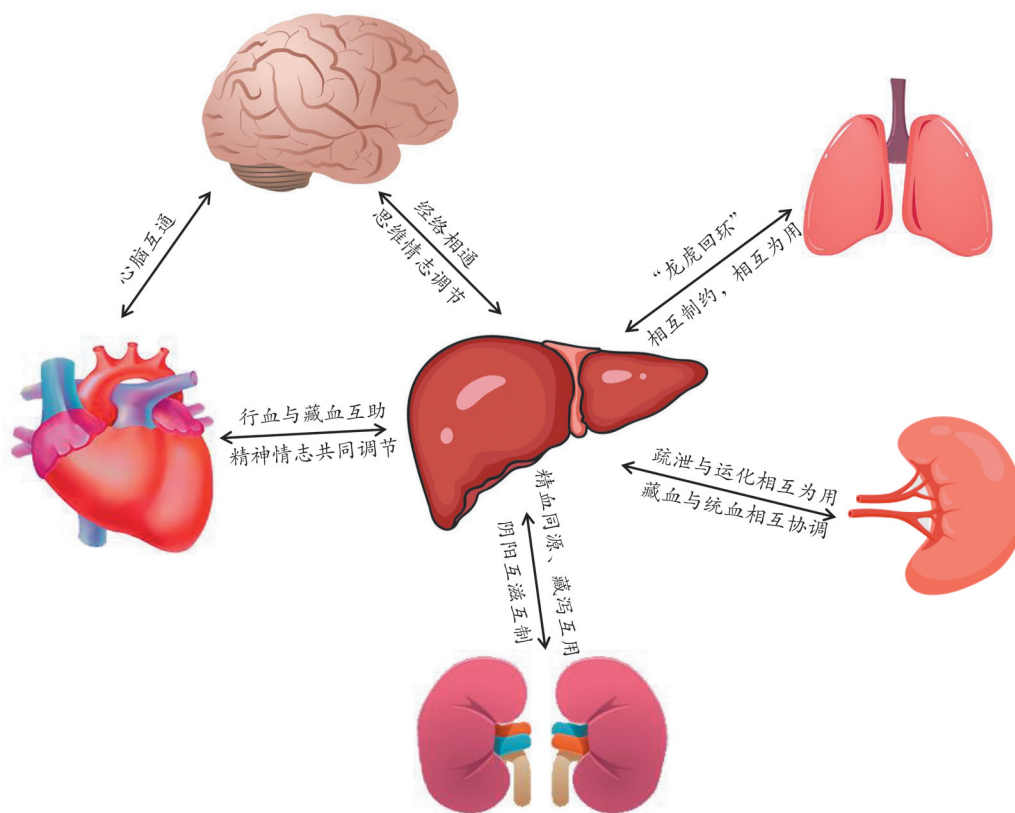


图 1 中医理论其他器官与肝脏的关系

ALD发病机制至今尚未完全明确,既往研究表明可能与酒精代谢、氧化应激、脂质代谢紊乱、炎症损伤肠道菌群失调等密切相关^[13-17]。

1.1 中医理论对ALD的认识

ALD属于中医“酒癖”“酒疸”“伤酒”“酒臌”等范畴,中医认为酒为酒毒湿热之邪,是其主要病因。长期酗酒,酒毒湿热蕴积体内,首先损及脾胃,运化失司,水湿内停,湿热内生;进而累及肝胆,疏泄失职,气机不畅,血运受阻;日久必及于肾,气滞血瘀,阴阳失衡,气血俱亏。然气机升降,湿浊之邪上犯于心肺,阻遏清阳,心肺功能失常。总而言之,ALD在中医中的发病为由轻到重、由局部至整体的演变过程,其脾胃、肝肾、心肺等功能失调,致气、湿、痰、水、血内停腹中,形成本虚表实,虚实夹杂之证。李丹青等^[18]将ALD分为三个阶段,杨逸滢^[19]进一步提出把初期、中期、末期分别对应“伤酒”“酒癖”“酒臌”。早期由于过量饮酒,酒毒湿热之邪蕴积中焦,伤及脾胃,脾胃失运,湿浊内生,湿热蕴结,或停于脘腹,或阻于胁下,而出现胃痞、伤酒、胁痛等伤酒之证,此时病及肝、胃、脾。中期纵酒日久致痰湿内蕴,阻于中焦,土壅木郁,气机不畅,渐则气滞血瘀,气、血、痰互结,阻于腹中,停于胁下则为痞块,发为酒癖,此时肝脾肾俱损,为本虚标实之证。晚期肝伤则气滞血瘀,脾伤则痰湿蕴结,肾伤则水湿内停,气、血、水凝聚腹中而成酒鼓,依据疾病的各个时期病理特征进辨证给药治疗具有较好的临床治疗效果。因此,治疗时中医强调整体观念和辨证论治原则,旨在通过调理脏腑功能祛除病因,以恢复气血平衡达到治疗效果。

1.2 现代医学对ALD的认识

肝脏是酒精代谢的主要器官,当饮用少量酒精时,主要在肝细胞中依次被乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶氧化,最终代谢成二氧化碳和水^[17]。在乙醛转化为乙酸或乙酰辅酶A的过程中,会诱导氧化型辅酶I转换为还原型辅酶I,破坏肝细胞氧化还原平衡,干扰物质代谢,导致肝脏损伤^[20-21]。此外过量酒精暴露激活了肝细胞内质网中的CYP2E1,在CYP2E1代谢酒精的过程中产生大量的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)使滑面内质网增生,导致内质网氧化应激损伤^[22]。ROS与肝细胞膜磷脂的不饱和侧链生成丙二醛等脂质过氧化物,破坏细胞膜流动性,引起肝细胞代谢障碍甚至死亡^[23]。

除了酒精及其代谢物诱导的直接损伤外,ALD发病机制还涉及肠道菌群及脂肪组织的作用。肝脏和肠道之间通过门静脉、胆管和血液循环进行双侧交通,称为肠-肝轴^[24]。在正常情况下,肠道微生物群保持动态平衡。长期饮酒通常伴随着肠道屏障受损,这会导致肠道来源的病原相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMP)易位到肝脏^[25-26]。易位的PAMP识别肝脏中的模式识别受体,激活肝细胞和免疫细胞中的多个信号级联反应,同时过量饮酒还会破坏肠道菌群的平衡,促进肝脏炎症反应并加速ALD的病理进展^[27-29]。长期酒精暴露也会损害脂肪组织的生物学功能,增加脂肪组织的脂解活性,增多的非酯化脂肪酸被转移到肝脏酯化,导致肝脂肪变性,饱和和非酯化脂肪酸激活肝脏中的NF- κ B通路,进一步促进肝脏炎症^[30-32]。因此ALD的治疗不仅需要关注肝脏本身的病变,还考虑到全身多个器官系统的相互作用,从而提高治疗效果,改善患者的生活质量。

2 ALD中的器官串扰

酒精对肝脏的损害是一个复杂的过程,涉及多器官的串扰,这些相互作用可能加剧肝脏损伤,影响肝脏的恢复。如长期饮酒导致肠道微生物群失调,破坏肠道屏障功能,增加肠道通透性,导致内毒素通过门静脉系统进入肝脏,激活库普弗细胞,引发炎症反应和氧化应激,加速肝细胞损伤和肝病进展^[33]。肝脏功能不全影响氨的清除,导致血氨水平升高,进而影响中枢神经系统功能。此外,肝脏对激素和药物的代谢功能下降可能导致药物积累和肾功能损害。这些器官间的相互作用构成了ALD复杂的病理生理网络,治疗策略需要综合考虑这些串扰的影响,以实现ALD的有效管理。

2.1 基于“肝-肠轴”理论治疗ALD

肝与肠生理相通,病理相连。明代医家李梴首次提出“肝与大肠相通”理论,阐明了“肝病宜疏通大肠,大肠病宜平肝经为主”的“肝肠同治”原则,认为肝主疏泄,有协调二便之功效,而大肠传导亦赖于肝气疏泄,二者相辅相成。1998年Marshall首次提出了“肝-肠轴”的概念,认为肝脏与肠道及其微生物群之间的双向互动关系^[34]。肠道和肝脏虽然是两个不同的器官,但在胚胎起源、解剖结构和生理功能方面都关系密切。在胚胎学方面,肝脏和肠道均起源于前肠。解

剖学上,肠道和肝脏通过门静脉连接。生理方面,门静脉将肝脏合成的胆汁酸和抗菌分子运送至肠腔,抑制致病菌的过度繁殖,维持肠道稳态^[35];另一方面肠道衍生物会经过肝门静脉易位至肝脏,影响肝脏功能。临床研究发现,ALD患者常伴有肠黏膜屏障损伤、肠道菌群紊乱和机体炎症水平升高等病理表现,证实肠道稳态与ALD的确存在内在联系。

在ALD中,肠-肝串扰主要是由酒精导致肠道通透性增加,代谢异常引起的,因此可以通过改善肠道菌群的环境缓解ALD症状。Wang等^[36]将鸡胆进行双酶转化过程,在体外复制熊胆酸肠肝循环合成熊胆粉,通过分析血清代谢组学、网络药学和肠道微生物群分析显示熊胆粉使酒后肝醛脱氢酶水平和超氧化物歧化酶活性增加,逆转了酒后肠道微生物多样性和组成变化,使酒精诱导的磷脂、脂肪酸和胆汁酸扰动正常化,表明熊胆粉的保护功效可能归因于对代谢和肠道微生物群组成的调节作用。Song等^[37]从干燥的刺蜜中分离出AHPN80多糖可激活Nrf2/HO-1通路以消除氧化应激、保护肠道屏障并调节TLR4/MAPK通路以治疗ALD。Wu等^[38]发现黄芪甲苷IV改善了肠道微生物群失衡,并调整了功能失调细菌的丰度,发现肠道细菌与潜在的生物标志物之间存在很强的相关性,证实黄芪甲苷IV通过调节肠道微生物群失衡和调节NLRP3/Caspase-1信号通路来发挥保肝作用。Wang等^[39]发现肉苁蓉多糖(Cistanche polysaccharides, CP)可显著改善肝脏和血清中的肠道通透性,并通过16S rDNA测序发现CP显著恢复肠道菌群组成,这些发现建立了肠道微生物群与肝损伤指标之间的密切关联,突出了CP通过调节肠肝轴预防和治疗ALD的潜力。

《金匱要略》提出“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。肝脾同调论治ALD,在传统中医理论与现代研究中均有重要价值,基于“肝-肠”轴从肠道菌群等方面论证肝脾同调治疗相关疾病,不失为中西医沟通的新渠道,临床上可以采用肝脾同治的治疗方法,疏肝健脾,祛湿化痰。张欢等^[40]提出用“调肝理脾”法治疗ALD的新思路;王锦程等^[41]总结周素芳运用健脾渗湿方参苓白术散治疗ALD的经验;王军等^[42]采用健脾祛湿化痰行气方治疗ALD,证明肝脾同治的可行性。

2.2 基于“肝-肺轴”治疗ALD

中医五行学说认为,肝属木,肺属金。根据五行相克规律,金克木,肝要在肺的制约作用下发挥正常

的生理功能。肝生于左,肺藏于右(《素问·刺禁论》)。上者右行,下者左行,左右周天,余而复会也(《素问·五运行大论》)。肝肺在人体气机升降中密切相关肝气左升,肺气右降,共同维持气机平衡。若肝木或肺金功能失衡,相互制约失常,可引发病理变化,影响疾病发展。

临床数据表明,酒精过度使用的患者急性肺损伤的发生率和死亡率增加^[43-44]在伴有肝衰竭的急性肺损伤患者中,死亡率几乎增加至100%,大多数急性肺损伤患者至少存在亚临床ALD症状,进一步支持了酒精滥用患者同时存在肝脏类疾病^[25]。Siorre等^[45]发现脂多糖诱导的肺损伤可通过肝脏释放的介质如TNF- α 改变,肝脏和肺之间的相互作用对于临床急性肺损伤的严重急性炎症反应和肺损伤特征至关重要。同时,Wallaert等^[46]证明酒精使肺泡巨噬细胞的抗菌活性受损,巨噬细胞功能异常导致ALD患者对感染的易感性增加。因此基于“肝-肺轴”调节酒精引起的肝肺类疾病具有重要的临床意义。

肝主疏泄,肺主一身之气。若肝失疏泄,则肺气不能正常宣降,导致气机紊乱;反之,肺失宣降,也会影响肝气的疏泄,造成气机失调。临床上可通过减轻肺部炎症感染减少肝脏损伤,中医亦有研究者尝试通过调节肺部机能治疗ALD,如赵鑫等^[47]提出运用宣肺疏肝法、清肺平肝法和滋肺养肝法治疗ALD,刘永刚等^[48]介绍从脾肺论治慢性肝病黄疸的经验,为从肺论治ALD提供依据。

2.3 基于“肝-肾轴”治疗ALD

中医认为,肝藏血,肾藏精,精血均由水谷精微所化生且二者能够相互转化,故肝肾之间的关系常称为肝肾同源、精血同源。在生理功能上,肝主疏泄,肾主闭藏,故肝肾在生理上表现为藏泻互用。阴阳五行方面,肝属木,为“阴中之少阳”;肾属水,为“阴中之少阴”。《素问·阴阳应象大论》中记载:“肾主骨生髓,髓生肝”。故在五行上,二者为相生关系,共同调节着人体的阴阳平衡。所以二脏在病理上表现为阴阳失调、精血失调和藏泄失司等方面。有关ALD治疗上,《医宗必读·乙癸同源论》提出:“东方之木,无虚不可补,补肾即所以补肝”,为从“肝-肾轴”方面治疗ALD提供了思路。

临床治疗中也发现肝病与肾脏疾病具有关联性,90%的终末期肾病患者在尸检中表现出肝肿大和肝充血等肝胆系统异常情况^[49]。实验数据表明,急性肾

损伤会诱导一种低度的全身性炎症状态,肝脏是全身损伤后急性期蛋白合成的主要部位^[6,50]。与肾功能正常的匹配患者相比,急性肾损伤的危重患者血液中IL-6和TNF- α 浓度在早期升高^[51-52]。IL-6和TNF- α 基因敲除小鼠以及暴露于阻断这些细胞因子的抗体的小鼠可免受急性肝损伤^[53]。Marc Gurun^[54]等发现代谢功能障碍相关脂肪性肝病会增加慢性肾脏病的发病风险,建议在肝脏健康监测计划和指南中考虑肾功能筛查。

ALD初期肝气郁结,影响全身气血,导致气机不畅;此时肾脏症状不明显,但已存在潜在阴阳失调、气血运行不畅的病理基础;中期气滞血瘀明显,肝病日久必及于肾,肾精亏损、肾气不足;末期肝脾肾俱损,出现肝肾阴虚或脾肾阳虚等病机,表现为阴阳两虚、气血俱亏,当采用肝脾肾同补的治疗方法,佐以祛痰化瘀行气,标本兼治。杨静波^[55]根据ALD患者临床表现分型辨证,其中包括“肝肾阴虚”型和“脾肾阳虚”型两种与肾相关的证型,体现了肾在ALD中的重要性。在临床治疗中,根据患者具体症状,选用适当的药物和治疗方法调节肝肾功能治疗ALD,以达到最佳的治疗效果。

2.4 基于“脑-心-肝轴”治疗ALD

基于中医理论,心与肝的关系体现在血液运行与情志调控两方面。对于血液运行,王冰注《素问·五脏生成》提到“肝藏血,心行之”,故心血充盈,心气旺盛;肝血充足,疏泄有度,两者生理功能正常相互配合,共同维持全身血液的生成和运行。精神情志调控方面,心藏神,即主宰思维、意识、精神和情志活动;肝主疏泄,能够调畅情志。二者相互协调与配合,共同维持着人体的精神情志活动。两脏之间又能相互促进、相互影响。心血的充沛有助于肝气的疏泄,而肝气的顺畅又能够促进心血的生成和循环。《读医随笔》中指出:“肝气舒,心气畅,血流通,筋条达,而正气不结,邪无所客矣”,凸显了心与肝在维护身心健康、预防疾病方面的关键作用。此外,随着分子生物学、遗传学、免疫学等的发展,现代医学表明肝脏和心脏(心脏和肝脏)之间存在必要的器官间通讯^[56]。在解剖学和生理学上,肝脏和心脏主要通过“血液循环”相互连接。从病理学上讲,肝脏疾病会影响心脏;例如,终末期肝病(肝衰竭/肝硬化)患者可能发展为“肝硬化心肌病”,非酒精性脂肪性肝病可能通过多种分子机制促进心血

管疾病的发展^[57]。相比之下,心脏病会影响肝脏,心力衰竭可能导致心源性缺氧性肝炎和心肌硬化,而心房颤动显著改变肝脏基因表达谱并诱导相关的高凝血^[58]。因此,中医和西医,无论是基础研究还是临床实践,都表明存在必不可少的“心-肝轴”和“肝-心轴”。研究肝脏和心脏(心脏和肝脏)之间的器官相互作用将有助于我们拓宽和加深对肝脏和心脏病发病机制的理解,从而改进未来的预防和治疗策略。

《灵枢·经脉篇》云:“肝足厥阴之脉……与督脉会于巅”,指出了肝与脑在经脉上的联系。ALD患者的急性脑病是一种常见的紧急情况,最常发生是由于不同病因引起的肝衰竭^[59]。心藏神,脑为“元神之府”,心脑相通。心肝共同维持血液运行的正常,血液上供于脑,保持脑髓的充盈。心、肝与脑构成了一个相互依存、相互影响的生理系统。通过经络的联系、气血的调控以及神志的相互影响,这三者共同维持着人体的生理平衡和精神健康。长期饮酒会引起多器官炎症反应,Møller等^[60]发现慢性酒精中毒引起的许多炎症和全身性疾病可以同时影响心脏和肝脏,心脏动脉灌注急性或持续减少和被动充血会导致缺氧性肝炎、肝淤血和心源性肝硬化。Sirtuin 1(SIRT1)是具有调节外周组织的昼夜节律功能的蛋白质脱乙酰酶,Yao等^[61]发现无创暴露于40Hz的光闪烁会激活下丘脑SIRT1基因表达,逆转了乙醇诱导的血清丙氨酸氨基转移酶和血清甘油三酯及甾醇调节元件结合蛋白1和脂肪酸合酶水平,改善了乙醇诱导的SIRT1水平和AMPK α 磷酸化的降低,减少了小鼠肝脏中脂肪滴的积累,对于通过调节脑部相关基因表达治疗ALD具有指导性意义。

3 总结

目前ALD的治疗取决于疾病严重程度的各个阶段,疾病早期可以通过戒酒终止酒精对肝脏的进一步损害;疾病进行至中期酒精性肝炎,可能需要使用糖皮质激素如泼尼松来改善短期生存率,但长期使用可能导致感染风险增加、血糖控制困难、骨质疏松等副作用^[5];对于严重酒精性肝硬化患者,肝移植可能是唯一的治疗选择,然而肝移植存在供体短缺、手术风险、长期免疫抑制治疗的需求以及移植后复发的可能性。因此,迫切需要开发治疗ALD的替代方法。

一般来说,酒精代谢被认为发生在肝脏中,但最

近的研究表明,其他器官包括脂肪组织和肠道,可以代谢酒精^[62]。许多信号分子包括细胞因子和生长因子,都参与了代谢失调,这些分子的过度或不适当释放会导致器官功能障碍或疾病。此外,与氧化应激介导的炎症和损伤相关的机械途径发生在脂肪组织和肠道中,炎症细胞因子的进入以及促炎细胞迁移到肝脏,触发器官串扰,从而通过激活肝免疫细胞和诱导肝细胞损伤进一步加剧 ALD,证明 ALD 不仅起源于肝损伤,还源于与其他器官的串扰^[8]。因此,使用特定器官中的单一因子作为治疗靶点可能是无效的,并且可能需要针对多个器官的联合治疗来治疗 ALD。

文章基于器官串扰及中医“藏象学说”探讨了 ALD 的防治策略,包括以下几点:

基于“肝-肠轴”理论,肝脾同调治疗 ALD,在传统中医理论与现代研究中均有重要价值,基于“肝-肠”轴从肠道菌群等方面论证肝脾同调治疗相关疾病,不失为中西医沟通的新渠道,临床上可以采用肝脾同治

的治疗方法,疏肝健脾、祛湿化痰、化瘀行气以及调节肠道微生态、改善肠道屏障功能、控制内毒素、粪便菌群移植以及针对特定细菌如肠球菌属等治疗 ALD;基于“肝-肺轴”治理论,临床上可通过减轻肺部炎症感染减少肝脏损伤,中医亦可通过调节肺部机能治疗 ALD,如宣肺疏肝法、清肺平肝法和滋肺养肝法治疗 ALD;基于“肝-肾轴”治疗 ALD,可根据 ALD 患者临床表现分型辨证采用肝脾肾同补的治疗方法,佐以祛痰化瘀行气,标本兼治;基于“脑-心-肝轴”疗可能包括使用神经保护药物,如抗氧化剂和抗炎药物,改善大脑血液循环,使用心脏保护药物,如 β -阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂缓解酒精滥用导致的心肌病缓解 ALD。

综上所述,基于器官串扰理论,ALD 的防治研究正在探索多方面的策略,旨在通过调节不同器官系统之间的相互作用来减轻肝脏损伤,并防止疾病进展。未来的研究可能会揭示更多有关器官间通讯的具体机制,为 ALD 的治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- 1 Udoh U S, Valcin J A, Gamble K L, *et al.* The molecular circadian clock and alcohol-induced liver injury. *Biomolecules*, 2015, 5(4):2504-2537.
- 2 GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2018, 392(10152):1015-1035.
- 3 Al-Judaibi B, Thomas B, Wong P, *et al.* Sofosbuvir-based therapy in the pre-liver transplant setting: The Canadian National experience. *Annals of Hepatol*, 2018, 17(3):437-443.
- 4 Li Y M, Fan J G. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease (2018, China). *J Dig Dis*, 2019, 20(4):174-180.
- 5 Singal A K, Bataller R, Ahn J, *et al.* ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease. *The Am J Gastroenterol*, 2018, 113(2):175-194.
- 6 Lane K, Dixon J J, MacPhee I A M, *et al.* Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction. *Nephrol Dx Transpl*, 2013, 28(7):1634-1647.
- 7 Bonavia A, Stiles N. Renohepatic crosstalk: A review of the effects of acute kidney injury on the liver. *Nephrol Dls Transpl*, 2022, 37(7): 1218-1228.
- 8 Jensen-Cody S O, Potthoff M J. Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. *Mol Metabolism*, 2021, 44: 101138.
- 9 Meex R C R, Watt M J. Hepatokines: Linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(9): 509-520.
- 10 Watt M J, Miotto P M, De Nardo W, *et al.* The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *End Rev*, 2019, 40(5): 1367-1393.
- 11 Stefan N, Häring H U. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Revs Endocrinol*, 2013, 9(3):144-152.
- 12 Xing W, Tan Y, Li K, *et al.* Upregulated hepatokine fetuin B aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting insulin signaling in diabetic mice. *Journal of Mol and Cel Cardiol*, 2021, 151: 163-172.
- 13 Dinis-Oliveira R J. Oxidative and non-oxidative metabolomics of ethanol. *Cur Dr Metabolism*, 2016, 17(4):327-335.
- 14 Jeon S, Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. *J Lip Res*, 2020, 61(4):470-479.
- 15 Purohit V, Bode J C, Bode C, *et al.* Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: Summary of a symposium. *Alcohol*, 2008, 42(5):349-361.
- 16 Seth D, Haber P S, Syn W K, *et al.* Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: Classical concepts and recent advances. *Journal of Gastroenterol and Hepatol*, 2011, 26(7):1089-1105.
- 17 Khomich O, Ivanov A V, Bartosch B. Metabolic hallmarks of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Cells*, 2019, 9(1):24.
- 18 李丹青,肖达民,李升伟,等.酒精性肝病不同分期中医病机特征探讨.广州中医药大学学报,2017,34(6):931-934.
- 19 杨逸淦.酒精性肝病的中医药治疗进展.内蒙古中医药,2017,

- 36(15):123–124.
- 20 Asrani S K, Devarbhavi H, Eaton J, *et al.* Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*, 2019, 70(1):151–171.
 - 21 Lieber C S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta*, 1997, 257(1):59–84.
 - 22 Zakhari S. Overview: How is alcohol metabolized by the body. *Alc Res & Hlth*, 2006, 29(4):245–254.
 - 23 Chen Z, Tian R, She Z, *et al.* Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Rad Biol & Med*, 2020, 152:116–141.
 - 24 Lang S, Schnabl B. Microbiota and fatty liver disease—the known, the unknown, and the future. *CHM*, 2020, 28(2):233–244.
 - 25 Seitz H K, Bataller R, Cortez-Pinto H, *et al.* Alcoholic liver disease. *Nat Rev*, 2018, 4(1):16.
 - 26 Beier J I, McClain C J. Mechanisms and cell signaling in alcoholic liver disease. *Biol Chem*, 2010, 391(11):1249–1264.
 - 27 Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A, *et al.* The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatol*, 2008, 48(4):1224–1231.
 - 28 Huang W, Kong D. The intestinal microbiota as a therapeutic target in the treatment of NAFLD and ALD. *Biomed & Pharmacother*, 2021, 135: 111235.
 - 29 Brown J M, Hazen S L. The gut microbial endocrine organ: Bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*, 2015, 66:343–359.
 - 30 Parker R, Kim S J, Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: Mechanistic links and clinical considerations. *Nat Rev*, 2018, 15(1): 50–59.
 - 31 Wei X, Shi X, Zhong W, *et al.* Chronic alcohol exposure disturbs lipid homeostasis at the adipose tissue–liver axis in mice: Analysis of triacylglycerols using high-resolution mass spectrometry in combination with in vivo metabolite deuterium labeling. *PloS One*, 2013, 8(2):e55382.
 - 32 Tang T, Sui Y, Lian M, *et al.* Pro-inflammatory activated Kupffer cells by lipids induce hepatic NKT cells deficiency through activation-induced cell death. *PloS One*, 2013, 8(12):e81949.
 - 33 Cheng Z, Yang L, Chu H. The role of gut microbiota, exosomes, and their interaction in the pathogenesis of ALD. *J Adv Res*. 2025, 72(6): 353–367.
 - 34 Marshall J C. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, 76(5): 479–484.
 - 35 Li T, Chiang J Y L. Bile acid-based therapies for non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. *HBSN*, 2020, 9(2):152–169.
 - 36 Wang Y, Zou Z, Wang S, *et al.* Golden bile powder prevents drunkenness and alcohol-induced liver injury in mice via the gut microbiota and metabolic modulation. *Chin Med*, 2024, 19(1):39.
 - 37 Song J, Zhao X, Bo J, *et al.* A polysaccharide from Alhagi honey protects the intestinal barrier and regulates the Nrf2/HO–1–TLR4/ MAPK signaling pathway to treat alcoholic liver disease in mice. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321:117552.
 - 38 Wu S, Wen F, Zhong X, *et al.* Astragaloside IV ameliorate acute alcohol-induced liver injury in mice via modulating gut microbiota and regulating NLRP3/caspase–1 signaling pathway. *Ann Med*, 2023, 55(1): 2216942.
 - 39 Wang H, Yan J, Wang K, *et al.* The gut–liver axis perspective: Exploring the protective potential of polysaccharides from *Cistanche deserticola* against alcoholic liver disease. *Int J Biol Macromol*, 2024, 256(Pt 1):128394.
 - 40 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. 中国医药导报, 2020, 17(9):123–126.
 - 41 王锦程, 刘闯, 周相宇, 等. 周素芳运用参苓白术散治疗酒精性肝病经验. 中医药通报, 2023, 22(1):12–14+67.
 - 42 王军. 健脾祛湿化痰行气方治疗酒精性肝病临床研究. 重庆: 重庆市忠县中医院, 2014–03–18.
 - 43 Afshar M, Smith G S, Terrin M L, *et al.* Blood alcohol content, injury severity, and adult respiratory distress syndrome. *J Trauma Acute Care*, 2014, 76(6):1447–1455.
 - 44 Moss M, Bucher B, Moore F A, *et al.* The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA*, 1996, 275(1):50–54.
 - 45 Siore A M, Parker R E, Stecenko A A, *et al.* Endotoxin-induced acute lung injury requires interaction with the liver. *Am J Physiol–Lung C*, 2005, 289(5):L769–776.
 - 46 Wallaert B, Aerts C, Colombel J F, *et al.* Human alveolar macrophage antibacterial activity in the alcoholic lung. *Am Rev Resp Dis*, 1991, 144 (2):278–283.
 - 47 赵鑫, 杨玉松, 吕文良, 等. 从肺论治酒精性肝病. 中医学报, 2020, 35(10):2068–2071.
 - 48 刘永刚, 常占杰. 常占杰从脾肺论治黄疸经验. 湖南中医杂志, 2016, 32(7):28–31.
 - 49 Pahl M V, Vaziri N D, Dure-Smith B, *et al.* Hepatobiliary pathology in hemodialysis patients: An autopsy study of 78 cases. *Am J Gastroenterol*, 1986, 81(9):783–787.
 - 50 Wang W, Hao G, Pan Y, *et al.* Serum indoxyl sulfate is associated with mortality in hospital-acquired acute kidney injury: A prospective cohort study. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):57.
 - 51 Park S W, Chen S W C, Kim M, *et al.* Cytokines induce small intestine and liver injury after renal ischemia or nephrectomy. *Lab Inv*, 2011, 91 (1):63–84.
 - 52 Simmons E M, Himmelfarb J, Sezer M T, *et al.* Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*, 2004, 65(4):1357–1365.
 - 53 Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R J, *et al.* IL–10, IL–6, and TNF–alpha: Central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*, 2005, 67(4):1216–1233.
 - 54 Gurun M, Brennan P, Handjiev S, *et al.* Increased risk of chronic kidney disease and mortality in a cohort of people diagnosed with

- metabolic dysfunction associated steatotic liver disease with hepatic fibrosis. *PloS One*, 2024, 19(4):e0299507.
- 55 杨静波. 中医辨证治疗酒精性肝病46例. 中国民间疗法, 2007(6): 39-40.
- 56 Zhang Y, Fang X M. Hepatocardiac or cardiohepatic interaction: From traditional Chinese medicine to Western medicine. *eCAM*, 2021, 2021: 6655335.
- 57 Cai J, Zhang X J, Ji Y X, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases. *Circ Res*, 2020, 126(5):679-704.
- 58 Yaegashi T, Kato T, Usui S, *et al.* Short-term rapid atrial pacing alters the gene expression profile of rat liver: Cardiohepatic interaction in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2016, 13(12):2368-2376.
- 59 Sonthalia N, Pawar S V, Mohite A R, *et al.* Metronidazole-induced encephalopathy in alcoholic liver disease: A diagnostic and therapeutic challenge. *J Em Med*, 2016, 51(4):e79-e83.
- 60 Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*, 2013, 34(36):2804-2811.
- 61 Yao Y, Zhang W, Ming R, *et al.* Noninvasive 40Hz light flicker rescues circadian behavior and abnormal lipid metabolism induced by acute ethanol exposure via improving SIRT1 and the circadian clock in the liver-brain axis. *Frontiers in Pharmacol*, 2020, 11:355.
- 62 Wu X, Fan X, Miyata T, *et al.* Recent advances in understanding of pathogenesis of alcohol-associated liver disease. *AnnRevof Pathol*, 2023, 18:411-438.

Research Progress on Prevention and Treatment of Alcoholic Liver Disease Based on Organ Crosstalk Theory

DONG Limin¹, WANG Ping², WANG Yi², YAO Xiaodong³, DING Zhiping¹, ZHANG Ru¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract: Alcoholic liver disease (ALD) is a liver disease caused by long-term heavy drinking and one of the most common causes of liver-related morbidity and mortality. According to Chinese medicine, the development of ALD is mainly related to alcoholism, and the evolution of its pathology is a gradually aggravating process. Wine-heat injures the liver, without obvious organic lesions at the initial stage, and as the disease progresses to different stages, internal dampness appears, dampness depresses and transforms into heat, and Qi stagnation and blood stasis are gradually aggravated, which affects the functions of various internal organs, directly or indirectly, and creates a complex mechanism of crosstalk between the liver and other organs, which leads to the pathological condition of This leads to the pathological state of multi-organ dysfunction. Modern research has found that long-term alcohol abuse not only causes direct damage to the liver, but also leads to progression to end-stage liver disease by altering the intestinal barrier function and intestinal microbial community, and producing kidney damage and cardiac function. This article reviewed recent studies on the interactions between the liver and other organs in light of the Chinese and Western pathogenesis of alcoholic liver disease and the theory of organ crosstalk, and introduces potential strategies for the treatment of alcoholic liver disease, which will provide a reference for the discovery of new therapeutic avenues.

Keywords: Alcoholic liver disease, Inter-organ cross-talk, Zangxiang theory

(责任编辑: 刘玥辰)