

食源性天然产物对酒精性肝损伤的防护作用研究进展

曲 航¹, 高 鑫¹, 伊娟娟^{2,*}, 王振宇^{1,*}

(1. 哈尔滨工业大学化工与化学学院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 郑州大学生命科学学院, 河南 郑州 450001)

摘 要: 酒精性肝损伤是临床中较为常见的一类肝损伤, 主要由长期或过量摄入酒精所引起。长期持续或短期剧烈的酒精性肝损伤会导致肝脏组织出现病变, 继而可能会引发脂肪肝、肝炎、肝硬化, 甚至肝癌。酒精性肝损伤已然成为全球关注的公共健康问题之一。因此, 如何有效地防护酒精性肝损伤逐渐成为医药和功能食品领域的研究热点。近年来, 具有低毒副作用、多途径、多靶点作用优势的天然产物备受关注; 多种食源性天然产物已被报道具有防护酒精性肝损伤的作用。本文主要综述了酒精性肝损伤的主要发病机制和食源性天然产物防护酒精性肝损伤的相关研究进展, 以期为进一步开展酒精性肝损伤的防护研究工作以及开发新型保肝药物和功能食品提供参考。

关键词: 食源性; 天然产物; 酒精性肝损伤; 防护作用

Review on the Protective Effects of Food-Derived Natural Compounds on Alcohol-Induced Liver Injury

QU Hang¹, GAO Xin¹, YI Juanjuan^{2,*}, WANG Zhenyu^{1,*}

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;

2. School of Life Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Alcohol-induced liver injury (AILI) is a clinically common type of liver injury that is mainly caused by long-term excessive intake of alcohol. Sustained or severe alcohol liver injury can cause pathological changes to liver tissues, which may develop into fatty liver, hepatitis, cirrhosis, or even liver cancer. AILI has become one of the major global public health concerns. Therefore, how to effectively protect against AILI is gradually becoming the focus of research in the fields of medicine and functional foods. In recent years, natural compounds with the advantages of low side effects and multiple pathways of action and targets have attracted considerable attention. A variety of food-derived natural compounds have been reported for their hepatoprotective activities against AILI. In this article, we review the main pathogenesis of AILI and the protective effects of food-derived natural compounds on AILI, which will hopefully provide a theoretical rationale for further research to prevent AILI and develop new hepatoprotective drugs or functional foods.

Keywords: food-derived; natural compounds; alcohol-induced liver injury; protective effects

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20190920-262

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2020) 17-0283-08

引文格式:

曲航, 高鑫, 伊娟娟, 等. 食源性天然产物对酒精性肝损伤的防护作用研究进展[J]. 食品科学, 2020, 41(17): 283-290.

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20190920-262. <http://www.spkx.net.cn>

QU Hang, GAO Xin, YI Juanjuan, et al. Review on the protective effects of food-derived natural compounds on alcohol-induced liver injury[J]. Food Science, 2020, 41(17): 283-290. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20190920-262. <http://www.spkx.net.cn>

收稿日期: 2019-09-20

基金项目: “十三五”国家重点研发计划重点专项 (2016YFC0500305-02); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (31900296); 河南省高校重点科研项目 (19A550002)

第一作者简介: 曲航 (1990—) (ORCID: 0000-0002-7359-1580), 女, 博士研究生, 研究方向为天然产物分离纯化及活性。

E-mail: 79419671@qq.com

*通信作者简介: 伊娟娟 (1988—) (ORCID: 0000-0002-1848-1960), 女, 副教授, 博士, 研究方向为天然产物营养。

E-mail: yijuanjuanmsn@126.com

王振宇 (1957—) (ORCID: 0000-0002-0832-8567), 男, 教授, 博士, 研究方向为生物活性物质分离、新资源食品及特种食品开发。E-mail: wangzhenyu13001@163.com

肝脏为人体内重要的代谢器官之一,也是最大的解毒器官。肝脏可以将来自体内和体外的大部分非营养物质如药物、有毒物质以及体内代谢产物转化为无毒或低毒性且易于排出体外的物质,这种作用即为肝脏的“解毒功能”。鉴于这一特殊功能,肝脏组织极易受到化学物质,尤其是毒性物质的侵袭而受到损伤。过量酒精、滥用药物和环境污染物质均有可能造成肝脏组织损伤,其发病率与所接触化学毒物的毒性、剂量和时间等相关。长期或短期内过量摄入酒精会引起持续或剧烈的酒精性肝损伤(alcohol-induced liver injury, AILI),导致肝组织出现病变,在不加干预的条件下可能会引发脂肪肝、肝炎、肝硬化,甚至是肝癌^[1]。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的报道,全球有20亿人饮酒,其中超过750万人存在滥用酒精的现象。长期过量服用酒精危害人体健康,据统计临床上4%~25%的疾病均与饮酒存在关系,如心血管疾病和癌症等^[2]。

近年来,食源性天然产物因其表现出多种生理功能,且具有低毒副作用、多途径、多靶点作用优势而备受关注;多种天然产物已被开发为功能食品,用于辅助药物治疗疾病或预防慢性疾病,如水飞蓟素和香菇多糖等。研究发现,多种食源性天然产物对AILI都具有防护作用,其主要生物活性成分为黄酮类、多酚类、皂苷类、多糖类、萜类化合物和生物碱等,作用机制涉及抗氧化作用、抗炎作用、抗凋亡作用、调节脂代谢和原发性胆汁酸生物合成等^[3-4]。因此,本文主要综述了AILI的主要发病机制以及食源性天然产物防护AILI的相关研究进展,以期为进一步开展AILI的防护研究工作以及开发新型保肝药物和功能食品提供参考。

1 酒精性肝损伤的发病机制

1.1 酒精代谢与酒精性肝损伤

酒精(化学名称乙醇)在进入人体后会经过口腔、食道、胃和肠等器官进入血液循环,迅速被输送到全身各组织中进行代谢。肝脏是人体内酒精代谢的最主要器官,90%~95%的酒精均在肝脏组织中代谢;少量酒精在肾脏和肌肉等其他组织器官中进行代谢^[5]。在肝脏中,酒精主要依靠乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)和微粒体中的乙醇氧化酶系统(microsomal ethanol oxidizing system, MEOS)进行氧化代谢(图1)。据报道,MEOS主要由细胞色素P450 2E1(cytochrome P450 2E1, CYP2E1)、还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)-细胞色素P450还原酶和磷脂组成^[6]。当血液循环中酒精含量较低时,酒精主要通过ADH进行代谢,仅有20%~25%酒精通过MEOS代谢;而当酒精水平相对较高时,MEOS活力逐渐增强,CYP2E1的表达显著上调,酒精代谢主要依赖MEOS^[7]。

酒精经过ADH和MEOS代谢后会产生乙醛;乙醛可以在线粒体乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)的作用下可以代谢为乙酸,乙酸会以乙酰CoA的形式进入三羧酸循环,最终被氧化为二氧化碳和水。

乙醇在肝脏的代谢过程中可以将氧化型辅酶I(oxidized nicotinamide-adenine dinucleotide, NAD^+)转化为还原型辅酶I(reduced nicotinamide-adenine dinucleotide, NADH),改变NADH与 NAD^+ 的比值破坏细胞正常的氧化还原状态(图1)。长期或大量摄入酒精会减少线粒体中乙醛的氧化反应,同时降低线粒体ALDH活力,造成乙醛在肝脏中积累。乙醛作为一类高活性物质与AILI的形成和发展密切相关^[7]。乙醇的代谢产物乙醛造成肝损伤的原因如下:1)乙醛在进入血液后,可在黄嘌呤氧化酶的作用下转为超氧化物,自由基水平的增加会导致脂质过氧化,进而破坏细胞膜的流动性和通透性,影响酶和受体的功能,造成细胞内膜性结构的破坏;2)乙醛可以损伤线粒体,影响三羧酸循环;3)乙醛会影响肝脏的微管系统,抑制微粒蛋白的分泌,导致蛋白和脂质在肝脏细胞中累积;4)乙醛也能够刺激胶原蛋白的形成,引起肝纤维化;最后,乙醛还可以通过阻碍受损DNA修复和DNA中胞嘧啶的甲基化,限制细胞分化及受损组织的再生和修复^[8-9]。

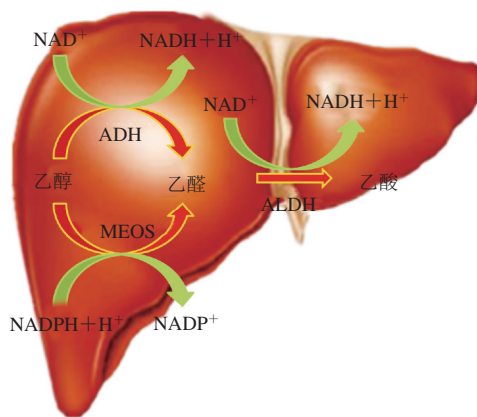


图1 乙醇和乙醛在肝脏中的代谢过程

Fig. 1 Metabolic pathways of alcohol and acetaldehyde in liver

1.2 氧化应激与酒精性肝损伤

在正常的生物系统中,机体存在完整的抗氧化系统如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽氧化酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、VC、VE等;它们能够清除自由基或将其转为无毒代谢产物,维持氧化与抗氧化体系处于动态平衡。一旦这种平衡遭到破坏,过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)等自由基就会对细胞造成氧化损伤。氧化应激对AILI的发生和发展起着关键的作用。

在肝脏组织中,酒精在CYP2E1和铁离子的参与下发生氧化反应,会产生大量ROS(如 $\cdot\text{OH}$ 、 $\text{O}_2\cdot^-$ 、 H_2O_2 等)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS),破坏肝脏正常的氧化还原稳态,同时也会引起脂质过氧化反应,破坏肝细胞,导致肝损伤^[10](图2)。虽然肝脏组织中本身存在一些抗氧化物质如GSH,但研究发现过量摄入酒精会导致肝细胞中GSH含量显著下降,甚至是耗竭;GSH的减少在线粒体中表现最为明显,因而加剧了线粒体结构和功能的损伤。酒精导致GSH减少的主要原因是阻碍GSH从细胞质中转运到线粒体。同时,受损线粒体代谢产生的NO $\cdot$ 不仅能够与 $\text{O}_2\cdot^-$ 反应生成过氧亚硝酸盐,干预细胞的正常功能;也能够通过硝基化/氧化蛋白硫醇化去除细胞色素酶中铁硫簇中的铁,抑制呼吸链复合物的生成^[11]。此外,研究表明短时间内过量饮酒还会显著提高肝脏组织中铁离子的含量;而长期摄入酒精则会加速肝细胞对铁离子的吸收。铁离子能够通过催化低活性的氧化物(如 $\text{O}_2\cdot^-$ 和 H_2O_2)转为高活性的氧化物(如 $\cdot\text{OH}$)增强氧化应激作用^[12]。乙醇本身也是一种羟自由基清除剂,可以在肝微粒体中进行反应生成羟乙基自由基(1-hydroxyethyl radical, HER),影响线粒体膜通透性并改变线粒体膜电势($\Delta\varphi_m$);且在长期摄入酒精的条件下,HER也会与GSH、VC和VE等抗氧化剂反应,使其失去抗氧化能力,进而加剧肝损伤^[13]。

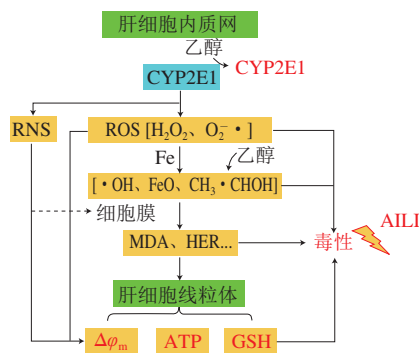


图2 酒精代谢过程中CYP2E1介导的氧化应激与肝毒性
Fig. 2 CYP2E1-dependent oxidative stress and toxicity in the metabolism of alcohol in hepatocytes

1.3 炎症介质与酒精性肝损伤

肠道微生物群失调在AILI的发病机制中具有重要作用。长期摄入酒精会导致肠道微生物生长失衡,细菌数量及生长位置的改变增加了肠粘膜的通透性,微生物产物如内毒素就可以通过破坏的上皮组织进入血液循环^[14]。内毒素的骤增不仅能够直接损伤肝细胞,还会抑制细胞正常的免疫功能,主要通过内毒素与Kupffer细胞的特异受体CD14和Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)结合而激活Kupffer细胞释放自由基和细胞因子。活化的Kupffer细胞可以进一步激活核转录因子-κB

(nuclear factor κB, NF-κB),而NF-κB可以促进各种细胞因子的基因转录,进而释放大量的细胞因子和炎症介质,如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)和一氧化氮(nitric oxide, NO)等,引起肝细胞坏死或凋亡,对AILI的形成具有关键作用^[5,15](图3)。研究还发现,肠源性内毒素也可以刺激Kupffer细胞在NADPH的作用产生ROS,辅助激活NF-κB,进一步促进细胞因子和炎症介质的释放^[16]。多种细胞因子和炎症介质会加速肝细胞的炎症浸润、纤维化、坏死甚至是凋亡。

1.4 代谢与酒精性肝损伤

长期摄入酒精会严重影响肝脏组织的正常代谢,如脂质代谢、蛋白质代谢和糖代谢,导致机体代谢紊乱,加剧肝损伤(图3)。首先,过量饮酒会引起脂质过氧化,减少脂肪酸合成,阻碍肝脏对甘油三酯(triacylglycerol, TG)的正常代谢;导致脂肪堆积,造成肝损伤,甚至是形成脂肪肝^[17]。研究发现,过量摄入酒精会显著抑制过氧化物酶体增殖剂激活受体-γ(peroxisome proliferators-activated receptor-γ, PPAR-γ)的活性,而PPAR-γ可以促进肝脏组织中脂质和脂肪酸的清除^[18]。类似地,长期摄取酒精也会降低蛋白质代谢速率,引起蛋白质在肝脏中积累;氧化蛋白的积累会降低蛋白酶体的胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶活性,导致脂质过氧化水平增加^[19]。而且研究发现,乙醇代谢过程中所产生的乙醛、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, HNE)等均可以与蛋白反应形成蛋白加合物,不仅使蛋白质失去了正常生理功能,而且部分蛋白加合物具有肝毒性^[20]。此外,长期摄入酒精也会降低胰岛素刺激葡萄糖转运的能力以及葡萄糖转运体-4的表面亲和力,导致葡萄糖转运受限,抑制肝葡萄糖的氧化,增加了肝糖原的贮存,导致TG合成增加和脂质累积,引发肝损伤^[21]。

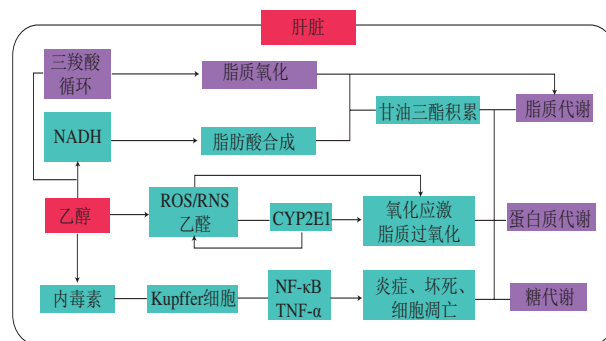


图3 酒精性肝损伤的发病机理
Fig. 3 Proposed pathogenesis of alcohol-induced liver injury

2 食源性天然产物的分类及生理活性

食源性植物与人类生活息息相关,其不仅是食物的重要来源,为人类提供生命所需的糖类、脂质和蛋白质等初生代谢物;同时也为人类提供了很多具有特殊生理活性的次生代谢物。可食用植物中的这些组成成分及其代谢产物即为食源性天然产物。目前,已知结构的食源性天然产物已有几万种,主要包括黄酮类、多酚类、皂苷类、多糖类、萜类化合物和生物碱等。

2.1 天然黄酮类化合物

黄酮类化合物是广泛存在于可食用植物中的一大类天然化合物,种类繁多,结构复杂,具有多种生理活性。如槲皮素和沙棘黄酮具有防癌、抗癌的作用^[22-23];紫檀素和木犀草素等具有抗菌功效^[24];葛根素、芦丁、橙皮苷和银杏黄酮等可有效预防和治疗心血管疾病^[25-27];黄芩苷、黄芪黄酮和水飞蓟素等则具有显著的保肝效果^[28-29],其中水飞蓟素在我国已作为保肝药物应用于临床,以治疗各类急慢性肝炎和代谢性肝损伤。此外,花青素作为一类广泛存在于植物中的水溶性天然色素,也属于黄酮类化合物;它可以有效清除人体自由基,具有抗氧化、抗辐射和抗衰老等作用^[30]。

2.2 天然多酚类化合物

植物多酚化合物普遍存在于自然界中,大多具有多酚羟基结构,因而具有独特的生理功能,如抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤和保肝等,被称为人类的“健康卫士”^[31]。原花青素就是一种常见的多酚化合物,存在于多种植物的皮、壳、花、核、籽和叶中,是公认的天然抗氧化剂^[32]。茶多酚也具有保健功能,其主要成分为儿茶素类化合物,可有助于解毒和抗辐射等^[33]。近年来,苹果多酚、蜂蜜多酚、石榴叶多酚、松多酚和姜黄素等多酚类化合物也被发现具有多种生理活性。绿原酸作为一类多酚物质,也普遍存在于可食用植物(如苹果和金银花等)和饮料(如茶和咖啡)中;据报道,绿原酸不仅可改善机体代谢,也具有保肝护肾等功效^[34]。此外,芪类化合物也属于天然多酚类,常见于多种食物,如葡萄、花生和桑葚等;白藜芦醇就是典型的芪类化合物,具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤和降血脂等多种生物活性^[35]。

2.3 天然皂苷类化合物

皂苷类化合物也是广泛存在于植物界的一类天然产物,常见于人参、柴胡、甘草和桔梗等,具有保肝、抗炎、抗肿瘤、降血脂和免疫调节等诸多功效。目前,报道较多的有人参皂苷、三七皂苷和大豆皂苷等。人参皂苷和三七皂苷不仅具有抗肿瘤和抗老年痴呆等作用,对肝脏疾病如肝损伤、肝炎和肝癌等也具有明显的治疗作用^[36]。大豆皂苷则可降低胆固醇,改善心血管系统及保护肝脏等^[37-38]。

2.4 天然多糖类化合物

多糖是一类天然高分子碳水化合物,普遍存在于可食植物中。植物多糖因其所含单糖的种类、数目、糖苷键构型以及聚合度和构象的差异而具有多样性和复杂性。近年来,植物多糖因其所表现出的多种生物活性而逐渐成为功能食品和医药领域的研究热点之一;研究表明植物多糖不仅可以改善机体免疫功能,也具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒、降血糖、降血脂、降血糖和保肝护肾等功效,如香菇多糖、桑葚多糖、枸杞多糖和灵芝多糖等对化学性肝损伤都具有防护作用且毒副作用小^[39-40]。

2.5 天然萜类化合物

萜类化合物是藻类、菌类、蕨类、裸子植物和被子植物中较为常见的次级代谢产物,具有止咳、祛风、祛痰和镇痛等多种活性,在食品、医药和化妆品等领域均具有重要作用。部分萜类化合物是天然挥发油的主要成分,如柠檬醛、柠檬烯和薄荷酮等,可用于局部麻醉、止痛、消炎和抗癌等^[41]。芍药苷和栀子苷等也属于萜类化合物,不仅可用于镇痛抗炎,也能促进胆汁分泌^[42]。由我国药学家屠呦呦最早发现的青蒿素作为一种萜类化合物,曾被WHO誉为“世界上唯一有效的疟疾治疗药物”。此外,苹果渣总三萜、北五味子总三萜和樟芝酸等萜类化合物对化学性肝损伤具有防护作用^[31]。

2.6 生物碱

生物碱是一类含氮的天然有机化合物,在植物中大部分以有机酸的形式存在,多见于石蒜科、百部科和百合科等植物。常见的生物碱有胡椒碱、槟榔碱、烟碱、茶、可可豆碱和咖啡碱等,这类物质大都具有止血镇痛、利尿和舒张血管等作用^[43]。甜菜碱、三尖杉碱、玛咖生物碱和喜树碱等都是植物抗癌药物,对结肠癌和肝癌等具有明显疗效,且副作用较小^[44]。

2.7 其他食源性天然产物

除上述天然黄酮类、多酚类、皂苷类、多糖类、萜类化合物和生物碱外,可食植物中所含的天然产物还有甾族类化合物、木脂素、蒽醌类化合物、香豆素、氨基酸和蛋白质等,也具有广泛的生理活性,如降血脂、降胆固醇、保肝、抗肿瘤、抗菌、抗凝血和抗炎等。

3 食源性天然产物对酒精性肝损伤的防护作用

目前,市场上虽然有多种保肝药物,但多数存在毒副作用,且作用靶点相对单一。相比于化学合成药物,天然产物具有低毒副作用、多靶点、多途径等优势。近年来,许多食源性天然产物如黄酮类、多酚类、皂苷类、多糖类、萜类化合物和生物碱等都被发现具有保肝作用,且能够从多途径防护酒精性肝损伤。根据文献报道,食源性天然产物对酒精性肝损伤的防护活性主要是

通过改善机体抗氧化和抗炎能力、调节相关蛋白或基因的表达等抑制酒精性肝损伤的形成或阻碍其进一步发展恶化。

3.1 水果来源的天然产物对酒精性肝损伤的防护作用

桑葚 (*Morus alba* L.) 果实含有丰富的营养物质, 其水提物能够有效防护AILI, 主要是通过激活AMPK/PPAR- α 信号途径降低脂质合成和积累, 促进脂肪酸转运及氧化反应, 减少氧化应激和促进抗炎反应^[45]。葡萄籽提取物原花青素和葡萄中所含的白藜芦醇作为天然抗氧化剂, 也可通过降低酒精引起的氧化应激和脂质过氧化而保护肝脏组织^[46-47]。酸橙 (*Citrus aurantium*) 果皮提取物也能够显著提高抗氧化酶活力, 改善肝脏血清标志物水平, 抑制酒精引起的炎症反应和细胞凋亡, 且通过调节AMPK和Nrf2途径改善细胞脂代谢, 保护肝细胞; 其所含的活性成分主要为川陈皮素和橘皮素等黄酮类化合物^[48]。产自亚马逊地区的特色水果阿萨伊果 (*Euterpe oleracea*) 不仅能够预防氧化损伤, 也可以通过下调炎症因子如TNF- α 和NF- κ B在肝脏组织中的表达而抑制炎症发生及发展^[49]。蒲桃 (*Syzygium samarangense*)、西番莲 (*Passiflora edulis*)、石榴 (*Punica granatum*) 和青竹梅 (*Prunus mume*) 的果实提取物对AILI也具有类似的肝保护作用^[50-51]。此外, 荔枝 (*Litchi chinensis* Sonn.) 多酚提取物还能够通过缓解肠道微生物群的生长和肠屏障功能障碍, 降低酒精引发的炎症损伤, 保护肝脏组织^[52]。

3.2 蔬菜来源的天然产物对酒精性肝损伤的防护作用

多种蔬菜含有生物活性成分, 能够缓解过量酒精引起的氧化应激, 提高肝细胞的抗氧化能力, 如黄爪菜 (*Crepidiastrum denticulatum*) 和蹄叶橐吾 (*Ligularia fischeri*) 等^[53]。山柰酚是普遍存在于植物中的天然黄酮类化合物, 它也可以通过调节CYP2E1的表达来影响肝脏细胞的抗氧化体系, 从而防护AILI^[54]。芹菜提取物, 芹菜素也被报道不仅可缓解CYP2E1依赖的氧化应激, 也可通过影响PPAR α 相关的脂肪生成基因的表达对AILI起到防护作用^[55]。此外, 甜菜中的主要活性成分甜菜碱能够通过加速清除血液中的乙醇而起到保护肝脏组织的作用^[56]。类似地, 漆黄素作为一种常见于洋葱和黄瓜等蔬菜中的黄酮类化合物, 也可明显增加ALDH的活性, 降低NADPH氧化酶4的水平, 促进酒精在体内代谢; 同时预防酒精诱导的细胞凋亡和脂肪变性, 显著改善AILI^[57]。食用菌也是一类富含天然活性成分的蔬菜, 研究表明多种蘑菇中所含的多酚类和多糖类化合物均具有抗氧化作用和保肝活性^[40]。云芝蘑菇 (*Coriolus versicolor*) 多糖、鸡腿菇 (*Coprinus comatus*) 多糖和姬松茸 (*Agaricus brasiliensis*) 多糖均被报道对AILI具有保护作用^[39,58-59]。黑木耳 (*Auricularia auricula*) 中黑色素对急性AILI也具有有效的防护作用^[60]。秋葵籽油不仅可以

调节酒精诱导的肠道微生物失调, 也可以通过调节脂肪酸的代谢缓解AILI^[61]。

3.3 谷物来源的天然产物对酒精性肝损伤的防护作用

苦荞 (*Fagopyrum tataricum*) 提取物及其主要活性成分芦丁和槲皮素均能够有效防护AILI, 提高大鼠的抗氧化能力和抗炎能力^[62]。玉米胚芽多肽则可通过调节脂代谢、改善氧化应激从而减轻长期摄入酒精对人体所造成的危害^[63]。此外, 发酵黑米糠 (*Oryza sativa*和*Glycine max*) 也可通过提高抗炎活性和脂质抗氧化能力及改善肠道通透性等对AILI起到防护作用^[64]。

3.4 豆类来源的天然产物对酒精性肝损伤的防护作用

研究发现, 发芽或发酵处理的绿豆提取物与处理前相比, 可更有效地提高肝细胞的抗氧化能力, 降低肝损伤血清标志物的水平, 防护AILI; 这可能是因为发芽或发酵后的绿豆中含有更多氨基酸和 γ -氨基丁酸^[65]。类似地, 豆类发酵产物豆豉也因富含更多生物活性而具有更好的抗氧化能力和保肝作用^[66]。大豆蛋白富含多种氨基酸, 是植物性的完全蛋白, 具有丰富的营养价值; Reyes-Gordillo等指出大豆蛋白可以通过调节沉默信息调节因子2同源蛋白1/过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α 、固醇调节元件结合蛋白1c途径和AMPK磷酸化相关基因的表达而降低血清及肝脏中的脂质水平, 缓解过量酒精引起的脂肪变性, 进而降低形成脂肪肝的风险^[67]。大豆皂苷则可以通过诱导血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 对肝细胞起到保护作用^[38]。

3.5 其他可食植物来源的天然产物对酒精性肝损伤的防护作用

山核桃 (*Carya illinoensis*) 壳提取物能够预防酒精诱导肝损伤过程中大鼠血清GSH和SOD的过量消耗, 同时降低红细胞的遗传毒性, 保护肝脏组织^[68]。近期, 红松松仁 (*Pinus koraiensis*) 多糖也被发现对多种化学性肝损伤具有防护作用, 主要通过提高肝细胞的抗氧化能力和抗炎活性^[69-70]。植物来源的油脂富含多种不饱和脂肪酸, 也具有广泛的生理功能; 如亚麻籽油可以抑制小鼠肝脏中TLR4/髓样分化因子88/核因子 κ B级联反应, 减轻肠源性内毒素所引起的炎症, 防护AILI^[71]。黑种草籽 (*Nigella sativa*) 油也有助于减轻过量酒精所引起的氧化应激反应, 降低肝毒性^[72]。许多植物油、坚果和蔬菜中所含有的 ω -3脂肪酸也可降低AILI过程中大鼠血清和肝脏组织中的脂质水平, 起到保肝作用^[67]。生姜提取物生姜酚和姜黄素对AILI也具有明显的保护作用, 其中生姜酚可通过TLR4/TRIF途径诱导Nrf2, 保护肝组织^[73]; 姜黄素则通过抑制脂肪酸的合成来改善脂质沉积, 缓解AILI^[74]。此外, 部分非酒精性饮料也可能通过促进酒精代谢而缓解酒精所引起的肝损伤, 如苏打水、柠檬汁、蜂蜜菊花茶和绿茶等^[75]。

4 结 语

酒精性肝损伤是危害人类健康的常见疾病之一,若不加干预,可进一步引发脂肪肝、肝硬化、肝炎,甚至是肝癌等,是临床中最为常见的一类肝损伤。目前,对酒精性肝损伤的防治普遍采用西药,少数采用中西医结合方法;虽然这类药物在保肝方面具有一定的作用,但多数化学合成药物都存在毒副作用,且作用靶点相对单一。因此,开发低毒副作用、多靶点、多途径的食源性天然产物具有重要意义。本文综述了近年来食源性天然产物的保肝作用及相关防护机制,可以发现多种食源性天然产物如黄酮类、多酚类、皂苷类、多糖类、萜类化合物、生物碱和蛋白肽类等对酒精性肝损伤都具有明显的防护作用;这些天然产物主要是通过提高肝脏组织的抗氧化应激、抗炎症反应和抗细胞凋亡的能力以及调节乙醇代谢、脂质代谢和肠道微生物等途径缓解肝损伤,保护肝脏组织。

目前,虽然在食源性天然产物防护酒精肝损伤的研究方面取得了一定的进展,但尚有些方面需要思考和改进:1)部分研究仅以肝脏指数、生化指标及肝脏组织切片作为天然产物具有保肝作用的依据,缺乏关键酶、基因水平的检测和相关调控信号通路的研究,对天然产物保肝作用的机制认识欠缺。因此,建议研究中可引入代谢组学、蛋白组学和基因组学等,探究保肝作用的具体作用机制。2)食源性天然产物防护酒精性肝损伤的作用靶点和作用途径并不是单一的,而是多靶点结合,因此如何寻求关键作用靶点以及不同靶点之间的协同作用值得关注。3)随着液相色谱、气相色谱和核磁共振等技术的不断发展,天然产物活性物质的分离纯化和结构鉴定已较为成熟,因此对天然产物保肝作用构效关系的研究亟待加强。4)当前,一方面,大部分研究着重于单一天然产物对酒精性肝损伤的防护作用,对于复配天然产物的保肝作用鲜有报道;另一方面,针对提取物保肝作用的研究中对该提取物的组成成分及相对含量缺乏探讨。

总而言之,食源性天然产物在保肝方面具有来源广泛、多靶点、多途径和低毒副作用等优势,对酒精性肝损伤的防护作用研究不仅会为进一步开展肝损伤的防治工作提供理论基础,也可开发新型保肝药物或功能食品提供新思路。

参考文献:

- [1] 张红阳,李雪薇,姚雪莲,等.肝损伤的分子机制及其中药药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3): 448-455. DOI:10.3969/j.issn.1003-9783.2016.03.028.
- [2] REHM J, MATHERS C, POPOVA S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders[J]. Lancet, 2009, 373: 2223-2233. DOI:10.1016/s0140-6736(09)60746-7.
- [3] 邓青芳,周欣,陈华国. 多糖抗肝损伤作用及其机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 2958-2967. DOI:10.4268/cjmm20161603.
- [4] 何国鑫,陈华国,邓青芳,等. 黄酮类化合物抗肝损伤的作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1583-1591. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.027.
- [5] 李园园,华艳芳,周俊英. 酒精性肝病发病机制[J]. 临床荟萃, 2016, 31(7): 723-726. DOI:10.3969/j.issn.1004-583X.2016.07.007.
- [6] SUGIMOTO K, TAKEI Y. Pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. Hepatology Research, 2017, 47(1): 70-79. DOI:10.1111/hepr.12736.
- [7] TESCHKE R. Alcoholic liver disease: alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects[J]. Biomedicines, 2018, 6(4): 106-162. DOI:10.3390/biomedicines6040106.
- [8] 季光,尤圣富,王磊,等. 清肝活血方对肝星状细胞增殖及胶原生成的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006(1): 23-25.
- [9] 王晓英. Ca^{2+} 信号转导在急性乙醛性肝损伤发病机制作用中的探讨[D]. 济南: 山东大学, 2008: 8-12.
- [10] LEUNG T M, NIETO N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Hepatology, 2013, 58(2): 395-398. DOI:10.1016/j.jhep.2012.08.018.
- [11] BROWN G C. Regulation of mitochondrial respiration by nitric oxide inhibition of cytochrome c oxidase[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Bioenergetics, 2001, 1504: 46-57. DOI:10.1016/s0005-2728(00)00238-3.
- [12] WHITFIELD J B, ZHU G, HEATH A C, et al. Effects of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers[J]. Alcoholism-Clinical and Experimental Research, 2001, 25(7): 1037-1045. DOI:10.1097/00000374-200107000-00014.
- [13] ZHANG Yafei, LU Yuxuan, JI Hong, et al. Anti-inflammatory, anti-oxidative stress and novel therapeutic targets for cholestatic liver injury[J]. Bioscience Trends, 2019, 13(1): 23-31. DOI:10.5582/bst.2018.01247.
- [14] BISHEHSARI F, MAGNO E, SWANSON G, et al. Alcohol and gut-derived inflammation[J]. Alcohol Research-Current Reviews, 2017, 38(2): 163-171.
- [15] GAO B, BATALLER R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1572-1585. DOI:10.1053/j.gastro.2011.09.002.
- [16] SATO K, HALL C, GLASER S, et al. Pathogenesis of Kupffer cells in cholestatic liver injury[J]. American Journal of Pathology, 2016, 186(9): 2238-2247. DOI:10.1016/j.ajpath.2016.06.003.
- [17] LI Mengran, WU Chunxiao, GUO Hongbin, et al. Mangiferin improves hepatic damage-associated molecular patterns, lipid metabolic disorder and mitochondrial dysfunction in alcohol hepatitis rats[J]. Food & Function, 2019, 10(6): 3514-3534. DOI:10.1039/c9fo00153k.
- [18] DONG Yunxia, LU Henglei, LI Qiang, et al. (5R)-5-hydroxytryptolide ameliorates liver lipid accumulation by suppressing lipid synthesis and promoting lipid oxidation in mice[J]. Life Sciences, 2019, 9: 116644. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116644.
- [19] DONOHUE T M, ZETTERMAN R K, ZHANG-GOUILLOIN Z Q, et al. Peptidase activities of the multicatalytic protease in rat liver after voluntary and intragastric ethanol administration[J]. Hepatology, 1998, 28(2): 486-491. DOI:10.1002/hep.510280228.
- [20] STRAVITZ R T, LEE W M. Acute liver failure[J]. Lancet, 2019, 394: 869-881. DOI:10.1016/s0140-6736(19)31894-x.
- [21] 王威,张广金,王子旭. 中药治疗酒精性糖、脂代谢紊乱的研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(4): 247-250.
- [22] ZHANG Haisheng, ZHANG Min, YU Linhong, et al. Antitumor activities of quercetin and quercetin-5',8-disulfonate in human colon and breast cancer cell lines[J]. Food and Chemical Toxicology, 2012, 50(5): 1589-1599. DOI:10.1016/j.fct.2012.01.025.

- [23] GEETHA S, RAM S, SHARMA S K, et al. Cytoprotective and antioxidant activity of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) flavones against tert-butyl hydroperoxide-induced cytotoxicity in lymphocytes[J]. Journal of Medicinal Food, 2009, 12(1): 151-158. DOI:10.1089/jmf.2007.0612.
- [24] DONG Hao, YANG Xiaocui, HE Jiapeng, et al. Enhanced antioxidant activity, antibacterial activity and hypoglycemic effect of luteolin by complexation with manganese(II) and its inhibition kinetics on xanthine oxidase[J]. RSC Advances, 2017, 7: 53385-53395. DOI:10.1039/C7RA11036G.
- [25] TU Yunming, GONG Chengxin, DING Lu, et al. A high concentration of fatty acids induces TNF- α as well as NO release mediated by the P2X4 receptor, and the protective effects of puerarin in RAW264.7 cells[J]. Food & Function, 2017, 8(12): 4336-4346. DOI:10.1039/c7fo00544j.
- [26] LUE B M, NIELSEN N S, JACOBSEN C, et al. Antioxidant properties of modified rutin esters by DPPH, reducing power, iron chelation and human low density lipoprotein assays[J]. Food Chemistry, 2010, 123(2): 221-230. DOI:10.1016/j.foodchem.2010.04.009.
- [27] MOSQUEDA-SOLÍS A, SÁNCHEZ J, PORTILLO M P, et al. Combination of capsaicin and hesperidin reduces the effectiveness of each compound to decrease the adipocyte size and to induce browning features in adipose tissue of Western diet fed rats[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(37): 9679-9689. DOI:10.1021/acs.jafc.8b02611.
- [28] BRUDINA M K, SHKONDROV A, SIMEONOVA R L, et al. *In vitro* and *in vivo* antioxidant and hepatoprotective potential of defatted extract and flavonoids isolated from *Astragalus spruneri* Boiss. (Fabaceae)[J]. Food and Chemical Toxicology, 2018, 111: 631-640. DOI:10.1016/j.fct.2017.12.020.
- [29] CLICHICI S, OLTEANU D, FILIP A, et al. Beneficial effects of silymarin after the discontinuation of CCl₄-induced liver fibrosis[J]. Journal of Medicinal Food, 2016, 19(8): 789-797. DOI:10.1089/jmf.2015.0104.
- [30] 王兵亚, 连秀仪, 杨琛攀, 等. 夏黑葡萄花青素抗氧化活性及对D-半乳糖衰老模型小鼠的保护作用[J]. 食品工业科技, 2020, 41(3): 22-26; 32.
- [31] 周欣, 邓青芳. 天然产物对化学性肝损伤的影响及作用机制研究进展[J]. 贵州师范大学学报(自然科学版), 2018, 36(5): 1-11; 122. DOI:10.16614/j.gznzuj.zrb.2018.05.001.
- [32] RIGO A, VIANELLO F, CLEMENTI G, et al. Contribution of proanthocyanidins to the peroxy radical scavenging capacity of some Italian red wines[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000, 48(6): 1996-2002. DOI:10.1021/jf991203d.
- [33] LIANG J, YAN H, PULIGUNDA P, et al. Applications of chitosan nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of tea polyphenols: a review[J]. Food Hydrocolloids, 2017, 69: 286-292. DOI:10.1016/j.foodhyd.2017.01.041.
- [34] CHEN Zhenlong, YANG Yuhui, MI Shumei, et al. Hepatoprotective effect of chlorogenic acid against chronic liver injury in inflammatory rats[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 62: 103540. DOI:10.1016/j.jff.2019.103540.
- [35] FILIP V, PLOCKOVÁ M, SMIDRKA J, et al. Resveratrol and its antioxidant and antimicrobial effectiveness[J]. Food Chemistry, 2003, 83(4): 585-593. DOI:10.1016/S0308-8146(03)00157-2.
- [36] LI Jianping, GAO Yan, CHU Shifeng, et al. Nrf2 pathway activation contributes to anti-fibrosis effects of ginsenoside Rg1 in a rat model of alcohol- and CCl₄-induced hepatic fibrosis[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2014, 35(8): 1031-1044. DOI:10.1038/aps.2014.41.
- [37] YANG S H, LE B, ANDROUTSOPOULOS V, et al. Anti-inflammatory effects of soyasapogenol I- α via downregulation of the MAPK signaling pathway in LPS-induced RAW 264.7 macrophages[J]. Food and Chemical Toxicology, 2018, 113: 211-217. DOI:10.1016/j.fct.2018.01.050.
- [38] ZHU Lijie, FU Ranran, LIU Xiuying, et al. Soyasaponin Bb protects rat hepatocytes from alcohol-induced oxidative stress by inducing heme oxygenase-1[J]. Pharmacognosy Magazine, 2016, 12(48): 302-306. DOI:10.4103/0973-1296.192203.
- [39] UYANOGLU M, CANBEK M, VAN GRIENSVEN L J D, et al. Effects of polysaccharide from fruiting bodies of *Agaricus bisporus*, *Agaricus brasiliensis*, and *Phellinus linteus* on alcoholic liver injury[J]. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2014, 65(4): 482-488. DOI:10.3109/09637486.2013.869796.
- [40] GUO Yajun, DENG Guifang, XU Xiangrong, et al. Antioxidant capacities, phenolic compounds and polysaccharide contents of 49 edible macro-fungi[J]. Food & Function, 2012, 3(11): 1195-1205. DOI:10.1039/c2fo30110e.
- [41] 朱丽云, 张春苗, 高永生, 等. 抗癌活性植物精油的主要功效成分及作用机制研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(6): 1229-1239. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.
- [42] LIU Bihao, LIN Jin, BAI Lixia, et al. Paeoniflorin inhibits mesangial cell proliferation and inflammatory response in rats with mesangial proliferative glomerulonephritis through PI3K/AKT/GSK-3 β pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2019, 10: 1-14. DOI:10.3389/fphar.2019.00978.
- [43] 王艳宏, 孙雪晴, 樊建, 等. 生物碱单体镇痛制剂研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2980-2986. DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20190410.309.
- [44] 韩佳, 汤建才, 张帆. 天然药物中生物碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中南药学, 2018, 16(7): 987-990. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.
- [45] HE Xirui, FANG Jiancheng, RUAN Yinlan, et al. Structures, bioactivities and future prospective of polysaccharides from *Morus alba* (white mulberry): A review[J]. Food Chemistry, 2018, 245: 899-910. DOI:10.1016/j.foodchem.2017.11.084.
- [46] DOGAN A, CELIK I. Hepatoprotective and antioxidant activities of grape seeds against ethanol-induced oxidative stress in rats[J]. British Journal of Nutrition, 2012, 107(1): 45-51. DOI:10.1017/S0007114511002650.
- [47] KASDALLAH-GRISSA A, MORNAGUI B, AOUANI E, et al. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver[J]. Life Sciences, 2007, 80(11): 1033-1039. DOI:10.1016/j.lfs.2006.11.044.
- [48] CHOI B K, KIM T W, LEE D R, et al. A polymethoxy flavonoid-rich Citrus aurantium extract ameliorates ethanol-induced liver injury through modulation of AMPK and Nrf2-related signals in a binge drinking mouse model[J]. Phytotherapy Research, 2015, 29(10): 1577-1584. DOI:10.1002/ptr.5415.
- [49] ZHOU Jianyu, ZHANG Jianjun, WANG Chun, et al. Acai (*Euterpe oleracea* Mart.) attenuates alcohol-induced liver injury in rats by alleviating oxidative stress and inflammatory response[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 15(1): 166-172. DOI:10.3892/etm.2017.5427.
- [50] CHO Y E, SONG B J. Pomegranate prevents binge alcohol-induced gut leakiness and hepatic inflammation by suppressing oxidative and nitrate stress[J]. Redox Biology, 2018, 18: 266-278. DOI:10.1016/j.redox.2018.07.012.
- [51] PAM J H, LEE K Y, KIM J H, et al. *Prunus mume* Sieb. et Zucc. fruit ameliorates alcoholic liver injury in mice by inhibiting apoptosis and

- inflammation through oxidative stress[J]. Journal of Functional Foods, 2016, 25: 135-148. DOI:10.1016/j.jff.2016.04.024.
- [52] XIAO Juan, ZHANG Ruifen, ZHOU Qiuyun, et al. Lychee (*Litchi chinensis* Sonn.) pulp phenolic extract provides protection against alcoholic liver injury in mice by alleviating intestinal microbiota dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, and liver inflammation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(44): 9675-9684. DOI:10.1021/acs.jafc.7b03791.
- [53] YOO J H, KANG K, YUN J H, et al. *Crepidiastrum denticulatum* extract protects the liver against chronic alcohol-induced damage and fat accumulation in rats[J]. Journal of Medicinal Food, 2014, 17(4): 432-438. DOI:10.1089/jmf.2013.2799.
- [54] WANG Meng, SUN Jianguo, JIANG Zhihui, et al. Hepatoprotective effect of kaempferol against alcoholic liver injury in mice[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2015, 43(2): 241-254. DOI:10.1142/S0192415X15500160.
- [55] WANG Feng, LIU Jincheng, ZHOU Ruijun, et al. Apigenin protects against alcohol-induced liver injury in mice by regulating hepatic CYP2E1-mediated oxidative stress and PPAR α -mediated lipogenic gene expression[J]. Chemico-Biological Interactions, 2017, 275: 171-177. DOI:10.1016/j.cbi.2017.08.006.
- [56] FRENCH S W. How to prevent alcoholic liver disease[J]. Experimental and Molecular Pathology, 2015, 98(2): 304-307. DOI:10.1016/j.yexmp.2015.03.007.
- [57] SUN Qian, ZHANG Wenliang, ZHONG Wei, et al. Dietary fisetin supplementation protects against alcohol-induced liver injury in mice[J]. Alcoholism-Clinical and Experimental Research, 2016, 40(10): 2076-2084. DOI:10.1111/acer.13172.
- [58] WANG Hang, LI Gang, ZHANG Wenyu, et al. The protective effect of *Agaricus blazei* Murrill, submerged culture using the optimized medium composition, on alcohol-induced liver injury[J]. Biomed Research International, 2014, 2014(10): 573978. DOI:10.1155/2014/573978.
- [59] WANG Kangle, LU Zhenming, MAO Xiangjunzhi, et al. Structural characterization and anti-alcoholic liver injury activity of a polysaccharide from *Coriolus versicolor* mycelia[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 137: 1102-1111. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.06.242.
- [60] HOU Ruolin, LIU Xin, YAN Junjie, et al. Characterization of natural melanin from *Auricularia auricula* and its hepatoprotective effect on acute alcohol liver injury in mice[J]. Food & Function, 2019, 10(2): 1017-1027. DOI:10.1039/c8fo01624k.
- [61] ZHANG Jin, LU Yalong, YANG Xingbin, et al. Supplementation of okra seed oil ameliorates ethanol-induced liver injury and modulates gut microbiota dysbiosis in mice[J]. Food & Function, 2019, 10: 6385-6398. DOI:10.1039/c9fo00189a.
- [62] LEE C C, SHEN S R, LAI Y J, et al. Rutin and quercetin, bioactive compounds from tartary buckwheat, prevent liver inflammatory injury[J]. Food & Function, 2013, 4(5): 794-802. DOI:10.1039/c3fo30389f.
- [63] YU Yali, WANG Lijun, WANG Ying, et al. Hepatoprotective effect of albumin peptides from corn germ meal on chronic alcohol-induced liver injury in mice[J]. Journal of Food Science, 2017, 82(12): 2997-3004. DOI:10.1111/1750-3841.13953.
- [64] CHUNG W S, WANG J H, BOSE S, et al. Hepatoprotective effect of *Lentinus edodes* mycelia fermented formulation against alcoholic liver injury in rats[J]. Journal of Food Biochemistry, 2015, 39(3): 251-262. DOI:10.1111/jfbc.12124.
- [65] ALI N M, YUSOF H M, LONG K, et al. Antioxidant and hepatoprotective effect of aqueous extract of germinated and fermented mung bean on ethanol-mediated liver damage[J]. Biomed Research International, 2013, 2013(2): 693613. DOI:10.1155/2013/693613.
- [66] YUSOF H M, ALI N M, YEAP S K, et al. Hepatoprotective effect of fermented soybean (nutrient enriched soybean tempeh) against alcohol-induced liver damage in mice[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013: 1-8. DOI:10.1155/2013/274274.
- [67] REYES-GORDILLO K, SHAH R, VARATHARAJALU R, et al. Low-omega 3 fatty acid and soy protein attenuate alcohol-induced fatty liver and injury by regulating the opposing lipid oxidation and lipogenic signaling pathways[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016(4): 1-11. DOI:10.1155/2016/1840513.
- [68] MÜELLER L G, PASE C S, RECKZIEGEL P, et al. Hepatoprotective effects of pecan nut shells on ethanol-induced liver damage[J]. Experimental and Toxicologic Pathology, 2013, 65(1/2): 165-171. DOI:10.1016/j.etp.2011.08.002.
- [69] QU Hang, GAO Xin, ZHAO Haitian, et al. Structural characterization and *in vitro* hepatoprotective activity of polysaccharide from pine nut (*Pinus koraiensis* Sieb. et Zucc.)[J]. Carbohydrate Polymers, 2019, 223: 115056. DOI:10.1016/j.carbpol.2019.115056.
- [70] QU Hang, GAO Xin, WANG Zhenyu, et al. Comparative study on hepatoprotection of pine nut (*Pinus koraiensis* Sieb. et Zucc.) polysaccharide against different types of chemical-induced liver injury models *in vivo*[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 155: 1050-1059. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.11.069.
- [71] WANG Meng, ZHANG Xiaojing, YAN Chunyan, et al. Preventive effect of alpha-linolenic acid-rich flaxseed oil against ethanol-induced liver injury is associated with ameliorating gut-derived endotoxin-mediated inflammation in mice[J]. Journal of Functional Foods, 2016, 23: 532-541. DOI:10.1016/j.jff.2016.03.012.
- [72] DEVELI S, EVRAN B, KALAZ E B, et al. Protective effect of *Nigella sativa* oil against binge ethanol-induced oxidative stress and liver injury in rats[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2014, 12(7): 495-499. DOI:10.3724/sp.J.1009.2014.00495.
- [73] ZHUANG Xiaoying, DENG Zhongbin, MU Jingyao, et al. Ginger-derived nanoparticles protect against alcohol-induced liver damage[J]. Journal of Extracellular Vesicles, 2015, 4(1): 28713. DOI:10.3402/jev.v4.28713.
- [74] GUO Chang, MA Jingfan, ZHONG Qionghong, et al. Curcumin improves alcoholic fatty liver by inhibiting fatty acid biosynthesis[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2017, 328: 1-9. DOI:10.1016/j.taap.2017.05.001.
- [75] WANG Fang, ZHANG Yujie, ZHOU Yue, et al. Effects of beverages on alcohol metabolism: potential health benefits and harmful impacts[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(3): 354-366. DOI:10.3390/ijms17030354.