

• 脂肪肝和肝纤维化专题综述 •

脂肪组织在脂肪性肝病发生发展中的作用

胡江峰 蔡晓波 陆伦根

【摘要】 肥胖和饮酒容易导致脂肪性肝病,两者均可引起脂肪组织发生改变,主要的改变包括脂肪组织炎症反应、胰岛素抵抗、瘦素等细胞因子异常分泌以及免疫细胞浸润等。脂肪组织和肝脏通过多种途径相互作用,共同参与脂肪性肝病的发生、发展。减肥或使用药物减轻脂肪组织炎症反应均可改善肝脏损伤,提示针对脂肪组织的干预对治疗脂肪性肝病有着重要的作用。该文对脂肪组织在脂肪性肝病发生、发展中的作用作一综述。

【关键词】 脂肪组织;脂肪性肝病;非酒精性脂肪性肝病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.03.003

脂肪组织是体内最大的储能库,参与了能量代谢、内分泌稳态、炎症反应等生理病理过程。无论是饮酒还是肥胖,均会改变脂肪组织的功能,对肝脏和全身的健康产生一系列的影响。脂肪性肝病是一种常见病,依据有无大量饮酒史可分为酒精性脂肪性肝病(AFLD)和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)^[1]。本文将综述饮酒和肥胖者的脂肪组织发生的变化,以及这些变化对脂肪性肝病发生发展的影响。

1 脂肪组织的概述

哺乳动物体内的脂肪组织分为白色脂肪组织、棕色脂肪组织和米色脂肪组织。脂肪细胞是脂肪组织的基本功能单位,起着存储和吸收的关键作用^[2]。依据所在部位,脂肪组织可分为皮下脂肪和内脏脂肪。机体肥胖时,内脏脂肪更易发生炎症反应,对全身的炎症反应和代谢产生更大的影响。成年人体内的棕色脂肪组织约为 100 g。由于棕色脂肪组织包含高密度的线粒体组织,故使其有别于白色脂肪组织。棕色脂肪的功能主要是通过解偶联蛋白 1(UCP1)产热而不是储存能量^[3-4]。人体棕色脂肪组织量与体质指数(BMI)呈负相关。动物实验发现,棕色脂肪组织减少或缺失会导致胰岛素抵抗和肥胖^[5]。

白色脂肪组织是机体脂肪组织最大的组成部分,其主要以三酰甘油的形式存储,并以游离脂肪

酸(FFA)的形式释放能量。FFA 被血液循环脂蛋白复合物中的脂肪细胞所吸收,这一过程依赖于脂肪组织中毛细血管内皮细胞表达的脂蛋白脂肪酶的作用。在脂肪细胞中,FFA 再次被酯化成三酰甘油。在代谢需求时,通过激素敏感性脂肪酶(HSL)水解三酰甘油释放 FFA,FFA 在线粒体中氧化成乙酰辅酶 A,然后其可进入 Krebs 循环产生三磷酸腺苷(ATP)^[6]。脂肪细胞的脂肪生成及分解依赖激素相关的信号通路。进食状态下,较高的胰岛素循环水平抑制脂肪分解并促进脂肪生成,而在禁食或运动期间,儿茶酚胺信号会促进脂肪分解。除了能量储存外,脂肪组织也会吸收血液循环中的 FFA,以防止脂肪酸异位沉积产生脂肪毒性。脂肪组织如同能量缓冲器,既能储存能量以备不时之需,又能避免脂肪的有害影响。脂肪组织还有其他功能,其中重要的是其在全身能量平衡中的作用。脂肪组织调节内分泌系统,释放瘦素等脂肪因子^[7]。瘦素能作用于中枢神经系统,抑制食欲并促进能量消耗。此外,脂肪组织还能释放脂联素、网膜素、内脂素等,参与能量及胰岛素敏感度的调节^[7-9]。

米色脂肪同时具有白色脂肪和棕色脂肪的功能,能在两者之间转换。当未受外界刺激时,米色脂肪细胞与白色脂肪细胞相似,为单泡脂肪细胞,细胞内 UCP1 水平很低,其主要作用是储存能量。当机体交感神经兴奋时,米色脂肪细胞的形态学及生物学特征发生改变,细胞内出现许多散在的小脂滴,UCP1 水平及氧化磷酸化水平升高,其主要作用是参与适应性产热^[10-11]。

2 脂肪组织与肥胖

2.1 脂肪组织与能量代谢

肥胖是由于体质量调节失控引起能量摄入增加或能量消耗减少导致的。除了贫困国家和地区,全球大部分国家和地区的肥胖症发生率逐年升高。尽管肥胖机体的脂肪组织总量增加了,但内脏脂肪并不成比例地增加,并且存在性别和种族之间的差异(男性和亚裔人群更易出现脂肪蓄积)^[12-13]。内脏脂肪对胰岛素敏感度较低,与 NAFLD 相关^[14]。脂肪组织体积的增大由脂肪细胞的肥大和增生共同导致。若缺少足够的基质,脂肪细胞肥大可引起局部缺氧,从而导致局部炎症反应和脂肪细胞功能障碍。肥大的脂肪组织与不良代谢特征相关,如胰岛素抵抗和血脂异常。肥大的脂肪细胞形成炎症反应表型,更易坏死,吸引更多的巨噬细胞到达脂肪组织^[15]。

2.2 脂肪组织与内分泌

肥胖会影响脂肪组织分泌细胞因子。除脂联素以外,大多数细胞因子会因为肥胖而增加。这种改变同样出现在 NAFLD 患者中^[16-17]。NAFLD 患者血清瘦素水平升高的程度与疾病严重程度呈正相关^[18]。此外,NAFLD 患者血浆脂联素水平与无 NAFLD 的肥胖者相似,但其水平因肝脏疾病的严重程度而异,脂联素水平越低反映疾病越严重。脂联素水平降低的机制可能与脂肪细胞肥大引起局部缺氧时缺乏足够基质结构支持有关^[19-20]。此外,趋化素、内脂素、视黄醇蛋白等在肥胖者及 NAFLD 患者体内的表达也升高,机制尚未明确^[21]。

2.3 脂肪组织与免疫调节

巨噬细胞向脂肪组织浸润是肥胖症的重要变化。浸润的巨噬细胞数量及表型受脂肪细胞和周围基质血管成分分泌的趋化因子的影响。肥胖状态下脂肪组织中的巨噬细胞数量可以是正常状态下的数倍。趋化因子增加也受细胞肥大及缺氧的影响。除了脂肪组织中巨噬细胞数量增加以外,肥胖与其表型向促炎性状态转变有关^[22]。脂肪组织中巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α),可降低脂肪细胞对胰岛素的敏感度,引起三酰甘油合成减少,刺激脂肪分解,增加 FFA 的产生。其他脂肪组织相关的免疫细胞在肥胖过程中也会发生变化,如树突状细胞数量增多、中性粒细胞浸润增加、调节性 T 细胞减少等^[23]。脂肪组织中巨噬细胞和细胞因子的基因表达水平与 NAFLD 患者肝脏组织的病

理学变化相关。脂肪组织的炎症反应调节基因表达水平与肝脏疾病进展阶段相关。此外,脂肪组织中巨噬细胞浸润程度与肝脏坏死、炎症反应及纤维化程度相关^[24]。

3 脂肪组织与乙醇

3.1 乙醇与能量代谢

乙醇的摄入会引起脂肪组织发生氧化应激,进而导致其过氧化。此病理过程包括生物膜不饱和脂肪酸减少、膜的流动性降低,激活磷脂酶,促进前列腺素、白三烯的合成,进而促进炎症反应^[25]。乙醇过量摄入可增加能量消耗,并将脂类作为优先使用的能量。乙醇会引起脂肪组织缺氧,促进脂肪细胞发生凋亡^[26]。慢性乙醇摄入可引起胰岛素抵抗,促进脂肪组织分解并增加 FFA 产生。脂肪组织的分解在急性酒精性肝炎患者中尤为显著。但在晚期肝硬化阶段,患者的脂肪分解反而减少,这可能是由于随着疾病的发展,乙醇的摄入减少或停止^[27]。动物实验发现,乙醇通过诱导 UCP1 增加棕色脂肪组织,并可促进棕色脂肪组织氧化^[28]。

3.2 乙醇与内分泌调节

乙醇摄入改变了脂肪组织的内分泌功能。瘦素是 NAFLD 的关键调节点,它能刺激腺苷一磷酸依赖的蛋白激酶参与脂质氧化和脂肪合成。短时间内大量饮酒会降低瘦素水平,而长期摄入乙醇则会提高血浆瘦素水平。瘦素水平可能与酒精性肝硬化患者的肝损伤程度相关。研究发现瘦素水平与丙氨酸氨基转移酶水平及肝脂肪变性程度呈正相关。瘦素能通过刺激转化生长因子- β (TGF- β)促进肝星状细胞(HSC)的活化,进而促进肝纤维化^[29-30]。中等量和大量饮酒会导致脂联素水平升高,这与肥胖症患者的脂联素水平下降有所不同。但临床研究与动物实验获得的数据有所不同^[31-32]。

3.3 乙醇与免疫调节

由乙醇摄入引起的脂肪组织炎症反应与由肥胖诱导的变化非常相似。乙醇刺激脂肪细胞诱导细胞色素 P250E1 介导的调控,提高脂肪组织中 TNF- α 、趋化因子 2(CCL2)和白细胞介素-6(IL-6)等细胞因子的表达水平^[33]。此外,乙醇会诱导脂肪组织中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达^[34]。乙醇还会引起巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和 T 细胞浸润^[33]。

4 脂肪组织和肝脏

脂毒性是 NAFLD 发病机制中的重要一环。

NAFLD 患者的体循环和肝脏中的 FFA 明显增多,伴有饱和脂肪酸与不饱和脂肪酸比例升高。摄入的 FFA 在肝细胞中被酯化为三酰甘油,与肝脂肪变性程度存在直接关系。增多的 FFA 破坏了胰岛素在肝脏中的敏感度,导致甾醇响应元件结合蛋白-1c (SREBP-1c)的转录,促进肝脏新生脂肪的形成,进一步引起肝脂肪变性^[35-36]。此外,FFA 还能通过刺激核因子- κ B(NF- κ B)信号通路并激活肝脏巨噬细胞来促进炎症反应^[37]。

瘦素与脂联素在肝脏中的作用相反。瘦素可以促进纤维化,而脂联素对肝脏损伤有保护作用。瘦素通过 TGF- β 1 介导肝巨噬细胞和 HSC 相互作用扩大肝纤维化反应^[35]。瘦素还能促进肝巨噬细胞分泌 TNF- α ^[38]。脂联素通过改善 TGF- β 诱导的氧化应激并减少肝巨噬细胞对脂多糖的敏感度,从而起到保护作用。

脂肪组织炎症反应释放的细胞因子会影响肝功能。脂肪组织中巨噬细胞分泌的可溶性 TNF- α 通过 JNK 信号通路和抑制 NF- κ B 信号通路诱导肝细胞凋亡,还能通过细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等黏附分子调节肝脏免疫功能。急性肝损伤时,IL-6 能通过转录因子 STAT3 调控肝脏蛋白。慢性肝损伤时,IL-6 能引起肝脏胰岛素抵抗并促进肝细胞再生^[39]。CCL2 也能直接影响肝细胞代谢并改善胰岛素抵抗。在 NAFLD 患者中,CCL2 可促进巨噬细胞向肝脏转运。当 CCL2 缺失时,肝脂肪变性会减轻^[40]。

5 酒精性肝病和 NAFLD

肥胖是酒精性肝病(ALD)发病机制中的重要辅助因子。肥胖在大量饮酒人群中很常见。与单纯的肥胖或酗酒相比,乙醇过量摄入和肥胖的组合极大地增加了肝脏相关死亡的风险^[41]。BMI 是饮酒者出现肝脂肪变性、肝纤维化和肝硬化的独立危险因素。此外,肥胖还能增加肝细胞癌的风险。与体质质量正常的个体相比,肥胖者更应控制乙醇的摄入量。对于非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者适量饮酒的潜在益处一直存在争议。适量饮酒可改善胰岛素抵抗,改善脂联素分泌。流行病学研究数据表明,每日饮酒不超过两杯可能会降低 NASH 相关肝纤维化的风险。但这些研究数据都是基于患者自我报告的乙醇摄入量。严格控制混杂因素会减少适度饮酒的益处。考虑到乙醇还能增加心血管疾病的风险^[42],因此对于 NAFLD 患者应尽量减少乙

醇摄入量。

6 结语

NAFLD 和 ALD 都是不良生活方式引起的疾病,其特征在于肝脏内脂肪过度累积。肥胖和饮酒都会显著改变脂肪组织的功能。脂肪细胞中三酰甘油存储的功能被破坏,过多的脂肪酸被输送至非脂肪组织,这是肝脏脂肪变性发生的关键。乙醇摄入者和肥胖症患者的脂肪组织蓄积会释放许多内源性炎症因子和免疫细胞浸润,引起脂肪组织缺氧及炎症反应。脂肪组织对肝脏实质和非实质细胞的功能均会产生影响,引起炎症反应和纤维化。但肥胖和 NAFLD 患者的脂联素表达水平较低,而 ALD 患者的表达水平较高。NAFLD 与代谢综合征的关系更为密切,因此许多研究都聚焦在通过干预脂肪组织治疗 NAFLD。较简单的方法是控制体质质量,减肥能改善 NAFLD 患者的肝损伤。药物治疗措施主要在于针对脂肪组织的过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)。PPAR- γ 对脂肪细胞的分化、增殖及 FFA 的吸收、酯化至关重要。格列酮类降糖药能激活 PPAR- γ ,使脂肪细胞分化成更多小脂肪细胞,并可改善其对胰岛素的敏感度。研究发现吡格列酮和罗格列酮能改善 NASH 患者的肝纤维化,其中吡格列酮已被推荐用于 NASH 患者的治疗。相关的有效性在 ALD 患者中未得到充分验证。治疗 ALD 患者的较常见和有效措施仍是戒酒。但由于许多饮酒者伴有肥胖,并且有不适当的饮酒量,会导致代谢障碍。因此,减少乙醇摄入和戒酒能改善高血压、血脂异常、肥胖等代谢问题。

总之,脂肪组织在脂肪性肝病的发生、发展中扮演了重要的角色。脂肪组织通过影响能量代谢、内分泌稳态和免疫反应等参与调控脂肪性肝病。通过控制饮食、运动及药物等手段针对脂肪组织进行干预,也许能为脂肪性肝病的防治提供新的思路和策略。

参 考 文 献

- 1 De Roza MA, Goh GB. The increasing clinical burden of NAFLD in Asia [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(5): 333-334.
- 2 Girusse A, Gil-Ortega M, Bourlier V, et al. The release of adipose stromal cells from subcutaneous adipose tissue regulates ectopic intramuscular adipocyte deposition[J]. Cell Rep, 2019, 27(2): 323-333.
- 3 Alcala M, Calderon-Dominguez M, Serra D, et al. Mechanisms of impaired brown adipose tissue recruitment in obesity[J].

- Front Physiol, 2019, 10: 94.
- 4 Flouris AD, Dinas PC, Valente A, et al. Exercise-induced effects on UCP1 expression in classical brown adipose tissue; a systematic review[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2017, 31(2). pii: /j/hmbci. 2017. 31. issue-2/hmbci-2016-0048/hmbci-2016-0048.xml.
 - 5 Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(1): 24-36.
 - 6 Suiter C, Singha SK, Khalili R, et al. Free fatty acids; circulating contributors of metabolic syndrome[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2019, 16(1): 20-34.
 - 7 Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, et al. Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation [J]. *Nutrients*, 2019, 11(2). pii: E454.
 - 8 Vossmerbaeumer U, Ohnesorge S, Kuehl S, et al. Retinal pigment epithelial phenotype induced in human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells[J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(2): 177-188.
 - 9 Gaddipati R, Sasikala M, Padaki N, et al. Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Hepatol*, 2010, 9(3): 266-270.
 - 10 Stojanović O, Kieser S, Trajkovski M, et al. Common traits between the beige fat-inducing stimuli[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2018, 55: 67-73.
 - 11 Reitman ML. How does fat transition from white to beige?[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 14-16.
 - 12 Mancini MC, de Melo ME. The burden of obesity in the current world and the new treatments available; focus on liraglutide 3.0 mg[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 44.
 - 13 Ramachandran A, Chamukuttan S, Shetty SA, et al. Obesity in Asia—is it different from rest of the world[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28(Suppl 2): 47-51.
 - 14 Mirza MS. Obesity, visceral fat, and NAFLD; Querying the role of adipokines in the progression of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *ISRN Gastroenterol*, 2011, 2011: 592404.
 - 15 Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(11): 633-643.
 - 16 Maury E, Ehala-Aleksejev K, Guiot Y, et al. Adipokines oversecreted by omental adipose tissue in human obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(3): E656-E665.
 - 17 Couillard C, Mauriege P, Imbeault P, et al. Despres, hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24(6): 782-788.
 - 18 Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, et al. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(1): 30-43.
 - 19 Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(5): 412-421.
 - 20 Tasci I, Dogru T, Ercin CN, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(2): 266-268.
 - 21 Calabro P, Yeh ET. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Subcell Biochem*, 2007, 42: 63-91.
 - 22 van den Berg SM, van Dam AD, Rensen PC, et al. Immune modulation of brown (ing) adipose tissue in obesity[J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(1): 46-68.
 - 23 Mahlaköiv T, Flamar AL, Johnston LK, et al. Stromal cells maintain immune cell homeostasis in adipose tissue via production of interleukin-33 [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(35). pii: eaax0416.
 - 24 Vonghia L, Francque S. Cross talk of the immune system in the adipose tissue and the liver in non-alcoholic steatohepatitis: Pathology and beyond[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(15): 1905-1912.
 - 25 Rajakrishnan V, Jayadeep A, Arun OS, et al. Changes in the prostaglandin levels in alcohol toxicity; effect of curcumin and n-acetylcysteine[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 11(10): 509-514.
 - 26 Syn WK, Choi SS, Diehl AM, et al. Apoptosis and cytokines in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Clin Liver Dis*, 2009, 13(4): 565-580.
 - 27 Huttunen P, Kortelainen ML. Long-term alcohol consumption and brown adipose tissue in man[J]. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1990, 60(6): 418-424.
 - 28 Huttunen P, Kortelainen ML. Chronic alcohol intake induces the oxidative capacity of brown adipose tissue in the rat[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1988, 29(1): 53-57.
 - 29 Procaccini C, Galgani M, De Rosa V, et al. Leptin: the prototypic adipocytokine and its role in NAFLD[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(17): 1902-1912.
 - 30 Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, et al. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(6): 943-949.
 - 31 Laufer EM, Hartman TJ, Baer DJ, et al. Effects of moderate alcohol consumption on folate and vitamin B(12) status in postmenopausal women[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58(11): 1518-1524.
 - 32 Wang JJ, Tung TH, Yin WH, et al. Effects of moderate alcohol consumption on inflammatory biomarkers [J]. *Acta Cardiol*, 2008, 63(1): 65-72.
 - 33 Clària J, González-Pérez A, López-Vicario C, et al. New insights into the role of macrophages in adipose tissue inflammation and fatty liver disease; modulation by endogenous omega-3 Fatty acid-derived lipid mediators[J]. *Front Immunol*, 2011, 2: 49.
 - 34 Halberg N, Khan T, Trujillo ME, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(16): 4467-4483.
 - 35 Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19(10): 371-379.

- 30 Clapper JR, Hendricks MD, Gu G, et al. Diet-induced mouse model of fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis reflecting clinical disease progression and methods of assessment [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(7): G483-G495.
 - 31 刘仁森. 全胃肠外营养致肝脏损伤的研究[J]. *内蒙古中医药*, 2013, 32(15): 60.
 - 32 梁力建, 罗时敏, 郑进方, 等. 肉毒碱治疗 TPN 大鼠肝脂肪变性的研究[J]. *中华外科杂志*, 1999(8): 51-53, 64.
 - 33 Trak-Smayra V, Paradis V, Massart J, et al. Pathology of the liver in obese and diabetic ob/ob and db/db mice fed a standard or high-calorie diet [J]. *Int J Exp Pathol*, 2011, 92 (6): 413-421.
 - 34 Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse [J]. *Science*, 1966, 153 (3740): 1127-1128.
 - 35 Sanches SC, Ramalho LN, Augusto MJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A search for factual animal models[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 574832.
 - 36 武丽. Alstrom 综合征临床研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(30): 103-104.
 - 37 Farrell GC, Mridha AR, Yeh MM, et al. Strain dependence of diet-induced NASH and liver fibrosis in obese mice is linked to diabetes and inflammatory phenotype[J]. *Liver Int*, 2014, 34 (7): 1084-1093.
- (收稿日期:2019-05-13)
(本文编辑:林磊)
-
- (上接第 156 页)
- 36 Matsumoto M, Ogawa W, Akimoto K, et al. PKCλ in liver mediates insulin-induced SREBP-1c expression and determines both hepatic lipid content and overall insulin sensitivity[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(6): 935-944.
 - 37 Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(Suppl 3): S49-S52.
 - 38 Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, et al. Leptin enhances cc-chemokine ligand expression in cultured murine macrophage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 384(3): 311-315.
 - 39 Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy [J]. *J Hepatol*, 2016, 64 (6): 1403-1415.
 - 40 Ehling J, Bartneck M, Wei X, et al. CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis[J]. *Gut*, 2014, 63(12): 1960-1971.
 - 41 Li B, Lei SS, Su J, et al. Alcohol induces more severe fatty liver disease by influencing cholesterol metabolism [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019: 7095684.
 - 42 Cuesta A, Haseeb S, Aquistapache F, et al. Alcohol consumption and cardiovascular health: A nationwide survey of Uruguayan cardiologists [J]. *Alcohol*, 2019. pii: S0741-8329 (18)30272-6.
- (收稿日期:2019-05-10)
(本文编辑:林磊)