

杨冬晗, 张文龙, 侯瑞丽, 等. Toll 样受体 4 信号途径在酒精性肝损伤中的作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31 (10): 126-130.

Yang DH, Zhang WL, Hou RL, et al. The role of the toll-like receptor 4 signaling pathway in alcoholic liver injury [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(10): 126-130.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.10.019

Toll 样受体 4 信号途径在酒精性肝损伤中的作用研究进展

杨冬晗¹, 张文龙², 侯瑞丽¹, 李可欣¹, 张洪然¹, 戈娜^{1*}

(1. 包头医学院营养与食品健康研究所, 内蒙古 包头 014040; 2. 包头医学院第一附属医院, 内蒙古 包头 014040)

【摘要】 柳叶刀发布的 2019 年中国疾病负担数据显示, 饮酒是导致死亡的第 10 大危险因素。而由喝酒引发的酒精性肝损伤的发病机制十分复杂, 至今仍无清晰定论。Toll 样受体 4 信号途径在酒精性肝损伤的发生发展中有着深远的意义。因此, 本文就 Toll 样受体 4 信号转导通路在酒精性肝损伤中的作用做一综述, 为今后酒精性肝损伤的防治提供新的研究思路。

【关键词】 酒精性肝损伤; Toll 样受体 4 信号通路; 内毒素

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 10-0126-05

The role of the toll-like receptor 4 signaling pathway in alcoholic liver injury

YANG Donghan¹, ZHANG Wenlong², HOU Ruili¹, LI Kexin¹, ZHANG Hongran¹, GE Na^{1*}

(1. Institute of Nutrition and Food Health, Baotou Medicine College, Baotou 014040, China.

2. the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou Medicine College, Baotou 014040)

【Abstract】 According to data on China's disease burden in 2019 published by the Lancet, alcohol consumption is the 10th leading risk factor for death. However, the pathogenesis of alcoholic liver injury caused by drinking is very complicated, and there is still no final conclusion. The toll-like receptor 4 signaling pathway has a key role in the occurrence and development of alcoholic liver injury. Therefore, this article reviews the role of the toll-like receptor 4 signal transduction pathway in alcoholic liver injury.

【Keywords】 alcoholic liver injury; toll-like receptor 4 signaling pathway; endotoxin

酒精性肝损伤又称酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD), 是指由于长期大量饮酒导致的肝疾病。根据世界卫生组织的报告全世界饮酒的人群中有 10%~20% 有不同程度的酒精性肝病, 是世界范围内亟待解决的严重公共卫生问题, 但发病机

制尚未完全清楚。所以, 本文将探讨影响酒精性肝病发生的关键信号通路的作用机制。

1 酒精性肝损伤发生现状

2018 年中华医学会将酒精性肝病临床分为五

【基金项目】 国家自然科学基金 (81760586); 内蒙古自治区草原英才工程青年创新人才培养计项目 (Q2017089); 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目 (201701084); 2016 年度包头市青年创新人才项目 (包人社办字 [2017] 284 号); 内蒙古自然科学基金项目 (2019LH08039); 包头医学院科学研究基金项目 (BYJJ-YF-201716); 包头医学院科学研究基金项目 (BYJJ-YF-2018010); 内蒙古自治区研究生科研创新项目 (S2018112037Z)。

【作者简介】 杨冬晗 (1996—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 营养与疾病。E-mail: 1097179236@qq.com

【通信作者】 戈娜 (1980—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 营养与疾病。E-mail: genanihao80@163.com

型:轻症酒精性肝病,酒精性脂肪肝,酒精性肝炎,酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化^[1]。全世界约有 20 亿人饮酒,其中超过 7500 万人面临与酒精有关的肝病风险。因此,饮酒对社会资源消耗的后果是难以估量的^[2]。在中国,15 岁以上人口的人均酒精消费总量已从 2005 年 4.1 L(世界平均水平 5.5 L)上升至 2016 年人均酒精消费量 7.2 L(2010 年至 2016 年世界平均水平 6.4 L),增幅高达 76%,而 ALD 患者也正以惊人的速度在增长^[3]。在一项对中国西北地区(陕西、甘肃、新疆)18 岁以上的部分城市不同职业人群调查发现,ALD 患病率高达 8.7%^[4]。在北京 302 医院一项针对 2002—2013 年两万多例四种非感染性肝病住院患者的病例研究中发现,ALD 的住院率增加了 170%,占总住院人数的 3.9%^[5]。最近一项全国性的调查发现,目前的饮酒者包括男性中的 56%和女性中的 15%,饮酒患者障碍比例从 80 年代中期的 0.45%上升到 90 年代中期的 3.4%,酒精性肝病的死亡率占肝硬化患者死亡率的 48%,给健康和经济造成了巨大损失^[6]。一项针对国内外肝硬化患者中酒精病因构成比变化特点的 Meta 分析结果显示:近 25 年,中国肝硬化患者中酒精病因构成比为 8.48%;2006—2015 年中国肝硬化患者中酒精病因构成比为 8.07%高于 1991—2005 年的 7.04%,总体呈现上升趋势^[7]。

相对于中国,非洲、美洲、地中海区域的人均酒精消费量比较稳定,欧洲地区的人均酒精消费量则从 2005 年的 12.3 L 下降到 2016 的 9.8 L,而西太平洋和东南亚地区的人均酒精消费量均有所增加。以美国为例,2006 年发生的与酒精有关的死亡(不包括事故/凶杀案)为 22073 人,其中 13,000 人归因于酒精性肝损伤,而 2016 年因酒精导致死亡的人数为 34865 人,其中因酒精性肝损伤死亡为 21815^[8-9]。在韩国,酒精性肝炎的发病率也逐年上涨,男性上涨幅度大于女性,均呈上升趋势。但在某些西方国家如丹麦,发病率却呈下降趋势,这可能与国家鼓励健康饮酒的政策有关^[2]。由上述可知,酒精性肝病仍然是全世界范围内亟待解决的公共卫生问题。

2 Toll 样受体 4 信号通路

Toll 样受体(toll like receptor, TLR)是一类与先天免疫和炎症有关的受体,是典型的一型模式识别受体,具有促进细胞因子合成和释放引发炎症反应

的重要生物学功能,可以促进抗原提呈细胞的成熟,诱导人体获得性免疫。TLR 可以直接识别并且结合病原相关分子模式,引发下游信号转导,导致炎性细胞因子和趋化因子的释放,在机体的天然免疫防御中发挥着重要的作用^[10]。

TLR4 是 TLR 家族中第一个在哺乳动物中发现的 TLR,它能够识别病原微生物,激活病原微生物,脂蛋白和肽聚糖,促进细胞产生细胞因子、趋化因子、黏附因子和急性期蛋白调节炎症反应。属于 I 型跨膜糖蛋白受体和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),在炎症的发生、尤其是免疫系统的激活中起着重要作用。TLR4 不仅存在于与免疫相关的中性粒细胞中,还可存在于其他组织,如在肝中,通常在 Kupffer 细胞、肝细胞、肝星状细胞和肝窦内皮细胞中表达^[11]。在过去的许多研究中大多数都集中于 TLR4 的结构和功能上:一方面,TLR4 导致核转录因子激活 NF- κ B 的易位和促炎细胞因子的表达。另一方面,TLR4 的过表达或持续激活会导致机体过度炎症反应或组织损伤,是公认的促炎因子。

有研究发现,TLR4 介导的信号通路不仅控制着影响细胞存活和死亡的促炎基因,而且还能调控细胞因子的表达,使疾病向坏的方向发展^[12]。目前已知的 TLR4 介导的信号通路有两种:MyD88 依赖性途径和非依赖性途径^[13]。当 TLR4 的 TIR 结构域与接头分子 TIR 结构二聚化并活化 TLR4 后,分别招募接头分子 MyD88 接头蛋白样/TIR 相关蛋白和 β 干扰素诱导的含 TIR 结构域接头蛋白/TRIF 相关接头分子,从而使 NF- κ B 活化并进入核内启动信号转导,激活 MyD88 依赖和 MyD88 非依赖的两条信号通路^[14-15]。由上述可知,MyD88 依赖性信号途径指的是 TLR4 通过募集髓样分化因子导致 NF- κ B 的快速激活和炎性细胞因子的增加;MyD88 非依赖性途径指的是受体诱导干扰素激活 NF- κ B 和干扰素调节因子,导致干扰素的产生和 NF- κ B 活化的延迟。

3 Toll 样受体 4 信号转导通路在酒精性肝损伤中的作用

酒精性肝病的发病机制十分复杂,至今仍不够明晰,而 TLR4 信号通路的激活是酒精性肝损伤发生的一项重要机制^[16]。现有的研究发现,TLR4 表达缺失可使小鼠酒精性脂肪性肝炎的发生减弱^[17];且在大鼠实验研究中可见,在降低 TLR4 的表达后,实验组肝损伤的程度明显低于模型组,表明减少

TLR4 表达,抑制 TLR4 信号通路激活能够减轻酒精性肝损伤的程度^[18]。此外,刘馨宇^[19]通过酒精性肝损伤小鼠动物模型研究发现,通过调控 MyD88-NF- κ B 经典通路,可降低炎症反应的发生,从而对酒精性肝损伤的小鼠起到保护作用。而 Hritz 等^[15]发现,MyD88 非依赖途径的激活也可导致 NF- κ B 的激活,释放出大量的炎症因子,加重肝损伤的程度。接下来,本文将围绕 TLR4 信号通路上的关键靶标,详细综述 TLR4 信号转导通路在酒精性肝损伤中的作用。

3.1 内毒素

内毒素是革兰阴性细菌细胞壁外膜上的一种脂多糖和微量蛋白质的复合物。LPS 是其活性成分,本身对机体存在毒性,它是在细菌死亡或者溶解时,从细胞中释放出来的毒素,是革兰阴性细菌细胞壁的一种成分^[20]。急性和慢性饮酒均可引起革兰氏阴性菌易位和内毒素分泌,触发肝内 TLR4 依赖的信号级联反应的激活,并诱导促炎细胞因子包括 IL-6 及 TNF- α 的合成和释放引起炎症反应。LPS 是 TLR4 的主要配体,长期饮酒后,酒精进入体内损伤小肠黏膜,使肠道黏膜的通透性增加,肠道屏障功能受损,不能完全的清除过量的内毒素而使其进入体循环,导致血液中的 LPS 升高^[21]。在 LPS 刺激下,一些促炎细胞因子和趋化因子会直接激活肝星状细胞,使得一些炎症因子释放,加重肝损伤。Lambert 等^[22]在对大鼠喂食酒精后进行 LPS 灌胃,结果发现乙醇能够改变肠黏膜对内毒素的通透性,促进 LPS 从肠道易位至肝。还有研究表明在酒精引起的大鼠肝损伤模型中,使用抗生素多粘菌素 B 能够阻止内毒素激活 Toll 样受体,从而缓解酒精性肝病的发展进程。

3.2 LPS 受体复合物

TLR4 是 LPS 识别受体复合物的主要组成部分,LPS 在与 CD14 结合的过程中,募集 CD14 和 MD-2 等 LPS 受体分子,以及 LPS 结合蛋白(LBP),形成 LPS 受体复合物。其中,CD14 是一种以可溶性形式存在的糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白,CD14 促进 LPS 向 TLR4/MD2 受体复合物的转移,并调节 LPS 的识别^[23]。CD14 可以由肝细胞合成和分泌,与肝清除内毒素功能有关。在 ALD 中,如果缺乏 CD14,则不能诱导 LPS 信号的传导,从而保护小鼠免受酒精所致的肝损伤^[24]。有研究发现,慢性酒精喂养可提高 MyD88 敲除小鼠 TLR4 共受体 CD14 和

MD2 的 mRNA 水平,而 TLR4 敲除小鼠与对照组相比无明显升高,肝损伤减弱^[25]。而 MD2 是一种可溶性蛋白,与 TLR4 非共价结合,在没有 TLR 的情况下,与 LPS 直接结合形成复合物。LBP 是一种可溶性穿梭蛋白,直接结合 LPS,促进 LPS 与 CD14 的结合。虽然没有证据表明 TLR4 可以直接与 LPS 结合,但 TLR4 可以增强 LPS 与 MD2 的结合^[26]。同时,TLR4 又可以特异性的识别 LPS,触发 TLR4 信号,激活 MyD88 依赖性途径。LPS 在引起 NF- κ B 活化的过程中要与 CD14 等结合,形成 LPS 受体复合物,当 LPS 的信号作用于 TLR4 时,TLR4 的胞浆内段与一个适配体蛋白 MyD88 相结合,激活 NF- κ B,从而引发下游炎症反应。

此外,动物研究中发现,在使用雌激素治疗的大鼠中,Kupffer 细胞上 CD14 的表达和 Kupffer 细胞对 LPS 的内毒素敏感性明显升高,缺乏 TLR4、CD14 和 LBP 的小鼠对酒精所致的肝损伤具有抗药性^[23]。同时能够降低 Kupffer 细胞的吞噬和解毒能力,进一步对肝造成损害还有 TNF- α 的增加,它会导致细胞因子不平衡并引起免疫功能的紊乱。同时作为炎症介质,TNF- α 还可通过正反馈的形式刺激 Kupffer 细胞释放更多的细胞因子如 PDGF、TGF- β 等,进一步加重酒精性肝病^[27]。

3.3 MyD88

髓样分化蛋白 88 依赖性(由 MyD88 介导)途径,即 LPS-TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路,主要介导早期的 NF- κ B 活化,启动炎症介质基因的转录,致使促炎细胞因子、趋化因子、黏附分子的分泌、释放,引发炎症反应,导致肝损伤,而该信号途径的激活又主要定位于 Kupffer 细胞,它们在肝组织的病变过程中发挥着重要的作用^[28]。Kupffer 细胞既能清除内毒素,又可被内毒素激活,从多途径对肝造成炎症损害。LPS 可与 Kupffer 细胞表面的 TLR4 结合,通过 TLR4 介导的 MyD88 依赖性途径,激活 NF- κ B 信号通路,引起致炎因子的合成和释放引起炎症反应,从而对肝造成不可逆转的损害^[29]。在确定饮酒对 MyD88 有影响后,Wagnerberger 等^[23]根据多项动物研究的结果,发现啮齿动物与人类相似,雌性啮齿动物更容易患慢性酒精引起的肝疾病,且 MyD88 的表达在雌性酒精干预的小鼠肝中显著升高。

3.4 TRIF

MyD88 依赖途径是以一种更直接、更剧烈的方

式进行表达,而 MyD88 非依赖途径则以一种延迟的方式在一定程度上发挥作用。MyD88 非依赖性途径主要负责介导后期的 NF- κ B 活化和激活干扰素调节因子,促使产生 IFN 的表达,促进 IFN 诱导基因的表达。在 MyD88 非依赖的信号通路中,LPS 刺激 MyD88 缺陷的巨噬细胞表达干扰素诱导蛋白,表达干扰素诱导基因需要依赖 TLR4,但不依赖 MyD88,激活 MyD88 非依赖途径后导致晚期 NF- κ B 的活化,释放出大量的炎症因子,造成肝的损伤^[30]。在 Kupffer 细胞中,TLR4 介导的 MyD88 非依赖信号通路的激活可能导致酒精性脂肪性肝炎,而肝星状细胞中 TLR4 信号通路的激活则促进了肝纤维化。在 TLR4 复合物中加入 TRIF 适配器后,启动 MyD88 非依赖性通路,激活 I κ K/TAK1 激酶和 IRF-3 磷酸化,并激活 NF- κ B。磷酸化的 IRF-3 形成一个复合物并转运到细胞核,随后激活干扰素- α 和 β 以及其他干扰素诱导基因的转录。而阻断与 MyD88 无关的信号分子 TRIF 则可消除酒精引起的脂肪性肝炎,提示 MyD88 非依赖性途径参与了 TLR4 介导的酒精性肝损伤^[31]。进一步的研究表明,TRIF/IRF-3 在酒精诱导的 Kupffer 细胞/巨噬细胞中 TNF- α 基因的活化中起着重要作用,从而引起酒精性肝损伤。TLR4 在酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝发展中的关键作用已在动物模型中得到了充分的证实^[32]。Hritz 等^[15] 的动物实验也发现,MyD88 非依赖途径可在 ALD 的发病中起重要作用。此外,TLR4 诱导的 MyD88 非依赖性信号可激活 I κ K ϵ /NF- κ B、IRF-3 和 IFN。TRIF 调控的 IRF3 与肿瘤坏死因子基因启动子区结合,并上调了慢性酒精诱导的巨噬细胞的转录,从而导致酒精所致的脂肪变性。

3.5 NF- κ B

核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一种在核细胞基因转录过程中起到重要作用的调控因子,广泛存在于真核细胞中,是由 NF- κ B/Rel 家族蛋白组成的同源或异源二聚体蛋白,有 p65 和 p50 两个亚基。正常生理情况下,未活化的 NF- κ B 与抑制蛋白 (I κ B) 结合,以复合物的形式存在于胞浆中。当受到外界病理性刺激时,I- κ B 经 I- κ B 激酶磷酸化后与 NF- κ B 解离,NF- κ B 被活化并转位进入细胞核,结合免疫炎症相关靶基因上特异的 κ B 结合位点,启动炎症介质基因的转录,致使促炎细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等)、趋化因子 (如 MCP-1、MIP-1 等)、白细胞黏附分子 (如 ICAM-1、

VCAM-1 等)、促纤维化因子 (TGF- β 1、PDGF 等) 的分泌、释放,引发炎症反应,导致肝损伤^[33]。

当 TLR4 胞内段与 MyD88 结合启动 LPS 信号转导通路,最终引起 NF- κ B 的活化,激活的 NF- κ B 与抑制蛋白 (I κ B) 脱离移位并进入细胞核,结合免疫炎症相关靶基因上特异的 κ B 结合位点,启动炎症介质基因的转录,致使促炎细胞因子、趋化因子及黏附分子的分泌、释放,引发炎症反应,导致肝损伤。

通过本文分析可知,抑制 TLR4 信号通路能够有效的改善酒精性肝损伤。因此,探索是否可以通过阻断 Toll 样受体 4 信号转导通路的方法来防治酒精性肝损伤的发生发展,研发新型、安全、高效的阻断或抑制 TLR4 信号通路上各个环节的药物,有望成为今后预防或改善酒精性肝损伤研究的着眼点。

参考文献:

- [1] 欧阳香,程虹毓,胡伟琼,等. 黄酮类化合物抗酒精性肝损伤作用及机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36 (9): 1200-1205.
- [2] Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world [J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 151-171.
- [3] Teng L, Zu Q, Li G, et al. Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 3. China and Japan [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(9): 1125-1233.
- [4] 延华,张粉利,高艳琼,等. 饮酒与酒精性肝病流行病学调查研究 [J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(7): 917-918, 920.
- [5] Chang B, Li B, Huang A, et al. Changes of four common non-infectious liver diseases for the hospitalized patients in Beijing 302 hospital from 2002 to 2013 [J]. Alcohol, 2016, 54: 61-65.
- [6] Tang YL, Xiang XJ, Wang XY, et al. Alcohol and alcohol-related harm in China: policy changes needed [J]. Bull World Health Organ, 2013, 91(4): 270-276.
- [7] 高雪霏. 近 25 年国内外肝硬化患者中酒精病因构成比变化特点 Meta 分析 [D]. 山西: 山西医科大学, 2016.
- [8] Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, et al. Deaths: Final data for 2016 [J]. Natl Vital Stat Rep, 2018, 67(5): 1-76.
- [9] Schwartz JM, Reinus JF. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease [J]. Clin Liver Dis, 2012, 16(4): 659-666.
- [10] Sahlman P, Nissinen M, Pukkala E, et al. Incidence, survival and cause-specific mortality in alcoholic liver disease: a population-based cohort study [J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(8): 961-966.
- [11] 黄蓉,倪加加,高毅. 肠道菌群-脂多糖-Toll 样受体 4 轴与肝细胞癌的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1325-1328.
- [12] El-Kashef DH, Serrya MS. Sitagliptin ameliorates thioacetamide-

- induced acute liver injury via modulating TLR4/NF- κ B signaling pathway in mice [J]. *Life Sciences*, 2019, 228: 266–273.
- [13] Tanaka T, Legat A, Adam E, et al. DiC14-amidine cationic liposomes stimulate myeloid dendritic cells through Toll-like receptor 4 [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(5): 1351–1357.
- [14] 伍振辉, 孟娴, 胡佳伟, 等. TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路与肝炎-肝纤维化-肝癌轴相关性研究进展 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2017, 44(5): 396–401.
- [15] 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 [J]. *Hepatology*, 2008, 48(4): 1224–1231.
- [16] 常志尚, 刘颖, 苏爱, 等. 海兔素对酒精性肝损伤大鼠肝脏保护作用及机制 [J]. *食品科学*, 2019, 41(7): 131–139.
- [17] González-Guerrero C, Cannata-Ortiz P, Guerri C, et al. TLR4-mediated inflammation is a key pathogenic event leading to kidney damage and fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(4): 1925–1939.
- [18] 库尔班江·麦提敏, 艾力·艾尔肯, 蒋志惠, 等. 刺糖对酒精性肝病 TNF- α 和 TLR4 表达及病理变化的影响 [J]. *动物医学进展*, 2017, 38(6): 29–32.
- [19] 刘馨宇. 蒲公英甾醇对小鼠酒精性和免疫性肝损伤保护作用及机制研究 [D]. 吉林: 延边大学, 2018.
- [20] 苏暄, 徐有青. 酒精性肝病国内外最新防治进展 [J]. *中国医药科学*, 2015, 5(6): 1–4.
- [21] 周俊英, 姚树坤, 赵彩彦, 等. Toll 样受体 4 及细胞因子在酒精性肝病发病机理中的作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2007, 23(8): 749–751.
- [22] Lambert JC, Zhou Z, Wang L, et al. Prevention of alterations in intestinal permeability is involved in zinc inhibition of acute ethanol-induced liver damage in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(3): 880–886.
- [23] Wagnerberger S, Fiederlein L, Kanuri G. Sex-specific differences in the development of acute alcohol-induced liver steatosis in mice [J]. *Alcohol Alcohol*, 2013, 48(8): 648–656.
- [24] Rishi P, Arora S, Kaur UJ, et al. Better management of alcohol liver disease using a ‘Microstructured Synbox’ system comprising *L. plantarum* and EGCG [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168459.
- [25] Duparc T, Plovier H, Marrachelli VG, et al. Hepatocyte MyD88 affects bile acids, gut microbiota and metabolome contributing to regulate glucose and lipid metabolism [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 620–632.
- [26] 陈维维, 张小莉. 熊果酸调控细胞因子法治疗炎症疾病的临床观察 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(1): 141–143.
- [27] 伍振辉, 孟娴, 胡佳伟, 等. TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路与肝炎-肝纤维化-肝癌轴相关性研究进展 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2017, 44(5): 396–401.
- [28] Jia L, Chang X, Qian S, et al. Hepatocyte toll-like receptor 4 deficiency protects against alcohol-induced fatty liver disease [J]. *Mol Metab*, 2018, 14: 121–129.
- [29] 肖达民, 李丹青, 吴艳华. 酒精性肝病的中医临床研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(1): 118–122.
- [30] 陈洁, 姜虹. TLR4 信号通路与炎症反应 [J]. *医学综述*, 2009, 15(19): 2902–2904.
- [31] Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(1): 38–42.
- [32] Zhao XJ, Dong Q, Bindas J, et al. TRIF and IRF-3 binding to the TNF promoter results in macrophage TNF dysregulation and steatosis induced by chronic ethanol [J]. *Immunol*, 2008, 181(5): 3049–3056.
- [33] Chung MY, Mah E, Masterjohn C, et al. Green tea lowers hepatic COX-2 and prostaglandin E2 in rats with dietary fat-induced nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Med Food*, 2015, 18(6): 648–655.

[收稿日期]2020-11-04