

食源性多酚干预酒精性肝病研究进展

王紫琳¹, 陶亮^{1,2,3,4*}, 杨敏¹, 王远利¹, 王悦¹, 田洋^{1,2,3,4}

(¹云南农业大学食品科学技术学院 昆明 650000

²食药同源资源开发与利用教育部工程研究中心 昆明 650000

³云南省药食同源功能食品工程研究中心 昆明 650000

⁴云南省精准营养与个性化食品制造重点实验室 昆明 650000)

摘要 酒精性肝病是因大量或高频率饮酒而导致的肝脏疾病,初期表现为酒精性脂肪肝,进而发展成酒精性肝炎、肝硬化,甚至肝癌。酗酒会导致肝细胞坏死与肝衰竭。目前寻找有效预防或改善酒精性肝病的活性成分成为研究热点。多酚类化合物广泛存在于蔬菜、水果、谷物等食物中,具有干预酒精性肝病的作用,而其对酒精性肝病的干预作用鲜有系统性的论述。本文综述酒精性肝病的发病机制以及具有干预酒精性肝损伤的食源性多酚的调控机理,以期研发具有缓解酒精性肝损伤作用的多酚类保健食品提供一定的理论依据。

关键词 食源性多酚; 酒精性肝病; 作用机制

文章编号 1009-7848(2024)05-0479-13 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.05.040

肝脏是酒精代谢的主要器官,酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)是由于大量或频繁饮酒引发的一系列肝脏损伤性病变,通常初期表现为酒精性脂肪肝,进而发展成酒精性肝炎、肝硬化,甚至肝癌,严重酗酒时会导致肝细胞坏死和肝衰竭^[1]。地区性流行病学调查研究显示,我国饮酒人群比例呈现上升趋势^[2]。饮酒在日常生活中非常普遍,全球肝脏疾病的死亡人数约占全球所有死亡人数的4%^[3]。ALD严重损害人体身心健康,已成为我国病毒性肝炎后的第二大肝脏疾病,需要及时防治。目前对ALD的治疗主要方法是戒酒、营养供给和药物支持。在酒精性肝病后期,戒酒并不能终止其进展,而营养支持和药物治疗疗效慢或有一定的毒副作用。近年来众多学者研究证明,食源性多酚类化合物对ALD有一定的干预作用,且安全性高。

多酚是植物中含有的天然有机化合物,通常

含有一个或多个带有羟基的芳香环,是自然界中重要的次级代谢产物,广泛分布于蔬菜、水果、谷物等食品中,是人类生命活动中不可或缺的一部分^[4]。随着科学技术的发展,对多酚的研究取得了极大地突破。多酚具有对人体有益的多种生理功效,包括降血糖^[5]、降血脂^[6]、保护肝脏^[7-8]、抑菌^[9]、抗肿瘤^[10]等。

前期研究证明,从自然界中提取的多酚类化合物对ALD具有干预作用,食用富含多酚类化合物的食品可缓解ALD患者的肝损伤^[11]。关于多酚类化合物干预ALD的研究性文章整体虽较少,但呈逐年快速增加趋势,仍缺乏食源性多酚干预ALD的系统性整理。本文归纳总结食源性多酚对ALD的干预作用及机制,可为进一步研究、预防或改善ALD提供参考,同时为研发具有干预酒精性肝损伤作用的多酚类保健食品提供一定的理论依据。

1 酒精诱导ALD发生机制

酒精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,过量饮酒损害肝脏、肠道等器官,进而加速ALD的发生与发展。ALD的诱发因素包括酒精对肝脏直接作用及肠道的介导作用。

收稿日期: 2023-05-15

基金项目: 云南省重大科技专项计划项目(202102AE090027-2,202002AA100005); 云南省万人计划产业技术领军人才项目(YNWR-CYJS-2020-010); 云南省凤庆县核桃产业科技特派团项目(202204BI090012)

第一作者: 王紫琳,女,博士生

通信作者: 陶亮 E-mail: 875316158@qq.com

1.1 酒精对肝脏直接作用导致 ALD

肝脏是酒精的主要代谢器官,酒精过量摄入后,影响肝脏代谢,促进肝脂肪积累和变性,增强肝脏氧化应激和炎症反应。

1.1.1 酒精影响肝脏代谢 在肝脏中,酒精主要依靠乙醇脱氢酶(Alcohol dehydrogenase, ADH)、乙醛脱氢酶(Acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)及微粒体中的乙醇氧化酶系统(Microsomal ethanol oxidizing system, MEOS)进行代谢。

正常情况下,乙醛在肝脏内经过 ALDH 进一步转化为乙酸,分解为二氧化碳和水排出体外,而酒精摄入过多导致肝脏代谢紊乱,乙醛过量积累,造成肝脏氧化应激^[12]。酒精过量摄入后,氢离子将烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)还原为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH),导致肝细胞内细胞氧化还原电位(NAD^+/NADH)的比例显著下降,氧化还原电位的降低导致肝细胞代谢紊乱^[13]。另一条途径与细胞色素 P450 相关,乙醇进入 MEOS 后影响细胞色素 P4502E1 (CYP2E1)、细胞色素 P4501A1(CYP1A1)、细胞色素 P4503A(CYP3A)和细胞色素 P4504A (CYP4A) 等酶的活性,其中 CYP2E1 酶对酒精代谢影响最大^[14]。CYP2E1 酶功能与 ADH 相似,即催化酒精氧化为乙醛,并使用分子氧(O_2)和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)作为额外的辅助因子。长期摄入酒精将诱导 CYP2E1 酶含量上升,从而提高了肝脏中 CYP2E1 酶对酒精的氧化和清除的速率,在更高的 CYP2E1 酶含量的催化下,乙醇更快的氧化产生更多的乙醛和活性氧簇,导致肝细胞发生氧化应激,产生过量乙醛,损害了肝细胞线粒体,促进肝细胞凋亡^[14-15]。

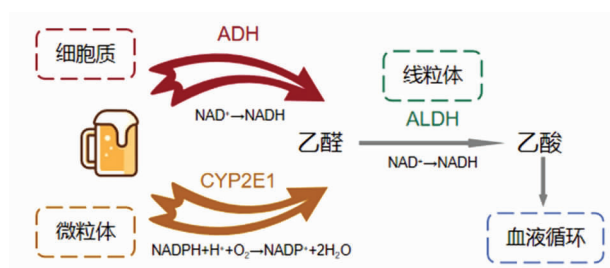


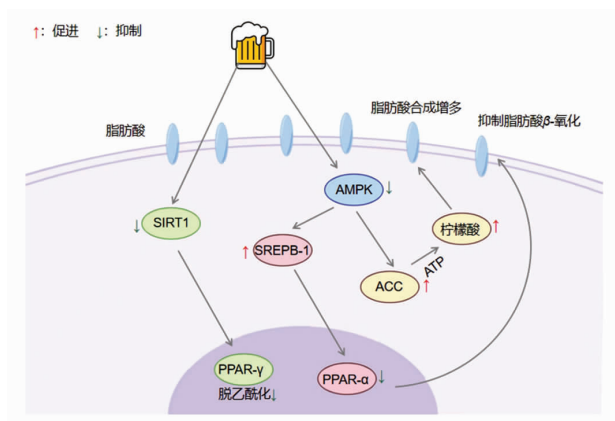
图1 酒精在肝脏内代谢途径

Fig.1 Metabolic pathways of ethanol in the liver

1.1.2 酒精导致肝脏脂肪积累及变性 ALD 在早期通常表现为脂肪肝。脂质在体内主要以甘油三酯的形式存在,肝脏合成甘油三酯的能力最强^[16]。摄入酒精后,肝脏甘油三酯合成增加,脂肪酸氧化减少,导致甘油三酯的积累^[17]。酒精及其代谢产物主要对以下几种调节肝脏脂质代谢的生物活性因子产生影响^[16]:①调节脂质代谢的目标酶——腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK);②肝脏脂肪酸生物合成的第1个限速酶——乙酰辅酶a羧化酶(ACC);③调节脂肪酸合成的重要转录因子——甾醇调节元件结合蛋白1(SREBP-1);④调节脂肪酸氧化的关键转录因子——过氧化物受体- α (PPAR- α)。AMPK 是调节细胞内稳态的关键因子,有助于增加肝脏脂肪生成和减少糖异生^[18]。随着酒精摄入量增加,肝脏中 AMPK 水平降低,导致磷酸化 ACC 水平降低,ACC 活性增加,ACC 和腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)抑制了异柠檬酸脱氢酶,使柠檬酸增多,从而加速脂肪酸合成;AMPK 水平的降低使 SREBP-1 表达增加,降低 PPAR- α 表达,抑制了肝细胞脂肪酸 β -氧化,降低脂质分解代谢,增加脂质合成及脂肪酸摄入,导致肝脏脂肪的积累^[19]。PPAR γ 是脂肪生成的关键转录调控因子,能够直接调控脂肪细胞分化和脂类代谢相关基因的表达。在长期酒精摄入下,脂肪蓄积导致 PPAR- γ 乙酰化增加。Sirtuin 1(SIRT1)是一种依赖于 NAD^+ 的脱乙酰基酶,调节肝细胞内脂肪酸合成和氧化。酒精摄入后抑制 SIRT1 活性,减少 PPAR- γ 脱乙酰化,从而导致肝脏脂肪变性,加剧了酒精诱导的肝损伤^[20-21]。

1.1.3 酒精诱导肝脏炎症发生 ALD 的发生机制与促炎细胞因子或趋化因子的增加密切相关,大量摄入酒精会导致肝脏炎症反应^[22]。如图3所示,酒精摄入后引起肠道菌群变化,肠道中产生的内毒素(LPS)增加。此外,变化后的肠道菌群通过“病原相关的分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)-模式识别受体(Pattern-recognition receptors, PRRs)”激活 Kupffer 细胞,使 Kupffer 细胞产生肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)。

LPS 是造成肝脏脂肪变性、炎症、以及纤维化的关键因素。在正常情况下,LPS 只有极少量能通



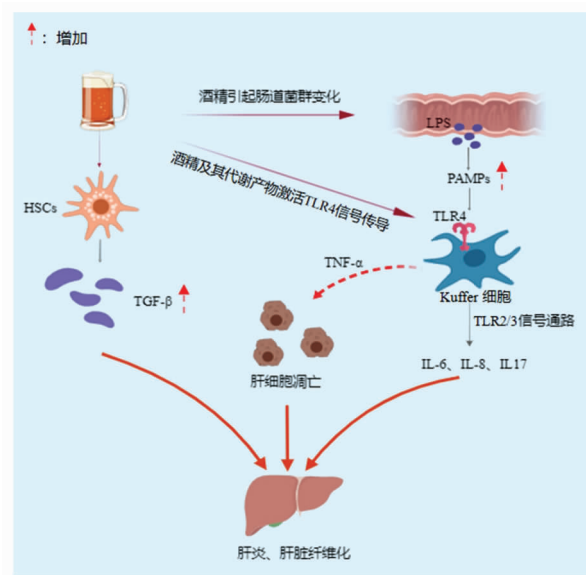
注:本图使用 MedPeer(www.medpeer.cn)绘制。

图 2 酒精诱导肝脏脂质积累作用机制

Fig.2 Mechanism of action of alcohol-induced hepatic lipid accumulation

过门静脉进入肝脏,被肝脏清除。然而,饮酒破坏肠道上皮屏障,导致肠道渗透性增强,从而使进入肝脏的 LPS 增多。LPS 可通过激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 引发炎症反应^[23]。TNF- α 能够促进肝细胞凋亡,同时参与了中性粒细胞的炎症反应^[24]。酒精及其代谢产物通过激活 TLR4 信号传导、TLR2/3 通路促进 Kupffer 细胞分泌白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-17(IL-17)等炎症因子促进 ALD 的发展^[25]。IL-17 是一种促炎细胞因子,它在 ALD 的形成过程中具有关键作用^[26]。肝星状细胞(HSCs)也可以经酒精刺激产生转化生长因子- β (TGF- β),进而造成肝脏纤维化^[27],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。

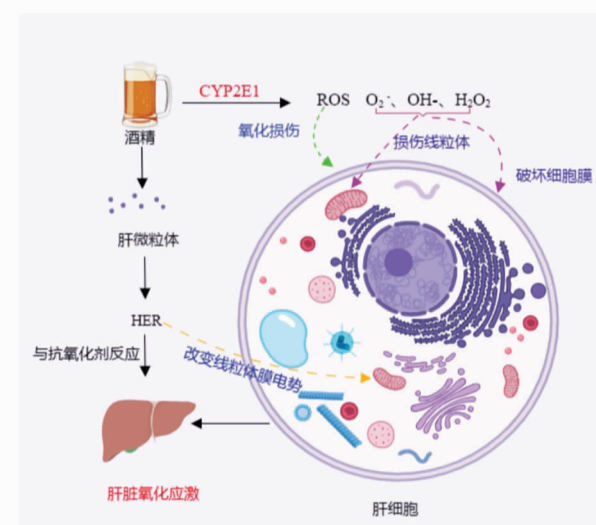
1.1.4 酒精增强肝脏氧化应激反应 氧化应激在 ALD 的发病机制中起重要作用^[28]。在正常的生物系统中,机体存在完整的抗氧化系统,能够清除自由基或将其转为无毒代谢产物,维持氧化与抗氧化体系处于动态平衡。如图 4 所示,酒精进入肝脏后,在 CYP2E1 酶的参与下进行氧化反应,产生大量的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)等自由基,对肝细胞造成氧化损伤;生成大量的活性氧簇,如超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)和羟自由基($\cdot OH$),造成肝细胞线粒体功能障碍、DNA 突变、膜结构的破坏^[29]。在 ALD 的发生和发展过程



注:本图使用 MedPeer(www.medpeer.cn)绘制。

图 3 炎症因子对酒精性肝病作用机制

Fig.3 The mechanism of inflammatory factors on alcoholic liver disease



注:本图使用 MedPeer(www.medpeer.cn)绘制。

图 4 氧化应激对酒精性肝病的影响

Fig.4 The effect of oxidative stress on alcoholic liver disease

中,肝线粒体功能障碍与人和动物的肝损伤密切相关,酒精引起的肝细胞线粒体功能障碍在酒精损伤肝细胞的机制中起着重要作用,线粒体功能障碍增加了氧化应激,进一步恶化了 ALD 的发展^[30]。乙醇本身也是一种羟自由基清除剂,可以在

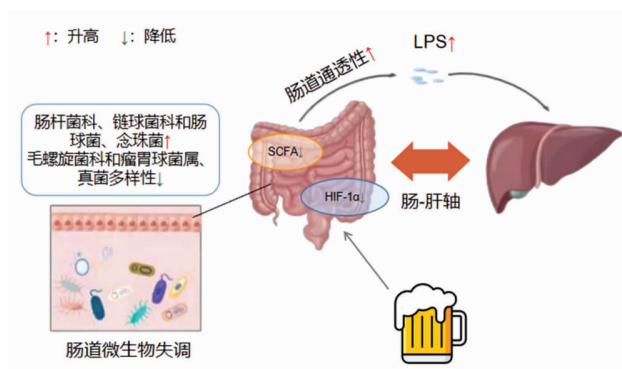
肝微粒体中进行反应生成羟乙基自由基 (1-Hydroxyethyl radical, HER), 影响线粒体膜通透性并改变线粒体膜电势 ($\Delta\phi_m$), 且在长期摄入酒精的条件下, HER 也会与谷胱甘肽 (GSH)、维生素 C 和维生素 E 等抗氧化剂反应, 使其失去抗氧化能力, 进而加剧肝损伤^[31]。过氧化氢酶 (CAT)、GSH、过氧化物歧化酶 (SOD) 也参与酒精代谢, 其具有分解 H_2O_2 及乙醛作用。过量饮酒导致肝脏内抗氧化系统失衡, CAT、GSH、SOD 活性降低^[32]。

1.2 酒精影响肠道菌群及屏障间接导致 ALD

“肠-肝”轴与 ALD 的发生发展有关, 肝脏通过多种途径与肠道微生物群相互作用, 包括门静脉接收的肠道细菌产物的反应、肠肝循环和胆汁酸分泌等的影响^[33]。目前的研究对医学中“肠-肝”轴的认知证明 ALD 与肠道微生物之间存在密切关联, 长期的酒精摄入会改变肠道内微生物组成, 破坏肠道内环境稳定及肠道屏障, 进而为 ALD 的发生和发展提供了主要途径^[34]。

长期的酒精摄入会改变肠道内微生物组成, 主要体现为: 1) ALD 患者的肠道微生物群中的细菌多样性总体上均有所减少; 2) 与健康人群相比, 酒精性肝硬化和酒精性肝炎患者有更丰富的致病性菌群, 如肠杆菌科、链球菌科和肠球菌^[35-36]; 3) 在 ALD 患者的肠道微生物群中, 有益微生物群【如可促进短链脂肪酸 (Short-chain fattyacids, SCFA) 产生的有益微生物群】显著减少, 如毛螺旋菌科和瘤胃球菌属 (研究表明, 酒精导致的肝硬化和肝炎均与毛螺旋菌科和瘤胃球菌属的减少有关^[37]); 4) 除细菌外, 真菌的失调也与 ALD 发生、发展相关, ALD 患者肠道中的真菌生物群失调, 其特征为念珠菌丰度增加和真菌多样性减少^[38-39]; 5) 酒精过量摄入后, 肠道菌群失调导致产生 SCFA (可加强屏障完整性) 的微生物类群 (螺菌科、瘤胃球菌科属等) 向产生 LPS (破坏屏障完整性) 的微生物类群 (革兰氏阴性菌、念珠菌等) 转变, 从而导致肝损伤^[40]。

肠上皮细胞、黏液层和细胞间的紧密连接 (TJs) 形成了肠道机械屏障, 紧密连接蛋白、黏液保护蛋白和抗菌蛋白负责维持肠道屏障功能^[41-42]。肠道机械屏障可以防止有害物质 (如 LPS) 或病原



注: 本图使用 MedPeer (www.medpeer.cn) 绘制。

图 5 肠道对酒精性肝病介导作用

Fig.5 Intestinal role in mediating alcoholic liver disease

微生物进入血液, 其对维持肠道微生态环境的平衡, 确保肠道通透性, 维持肠道屏障稳态非常重要^[43]。酒精的摄入可影响肠道屏障防御功能 (包括物理、体液和免疫)^[44], 例如: 1) 酒精可以通过降低肠道缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-induced factor-1 α , HIF-1 α) 活性进而破坏肠道屏障^[45]; 2) 酒精通过增加肠道 LPS 的产生以及 SCFA 的减少, 进而减少小肠上皮黏蛋白和紧密连接蛋白的表达, 从而增加肠道通透性, 促进肝脏炎症发生; 3) 酒精滥用诱导了紧密连接蛋白 (ZO-1, occludin, claudin-1) 和抗菌蛋白 (Reg3g) 的表达降低, 肠道机械屏障被破坏, 导致 LPS 溢出量增加, 促进肝脏炎症反应发生^[46]。

2 食源性多酚对 ALD 的干预作用及相关机制

研究表明, 食源性多酚对酒精性肝损伤具有一定的干预作用, 食源性多酚对酒精性肝损伤的干预效果及机制如下所述。

2.1 食源性多酚对 ALD 干预作用

多酚存在于多种食物中, 如图 6 所示, 根据化学结构、基团、苯酚环含量的不同可将多酚主要分为酚酸类、芪类、类黄酮、木脂素类, 其中类黄酮在自然界中含量最为丰富^[47-48]。目前已有一些研究证明, 从食物中提取出的多酚类物质对酒精性肝损伤具有一定的干预作用, 其主要调控作用及效果如表 1 所示。

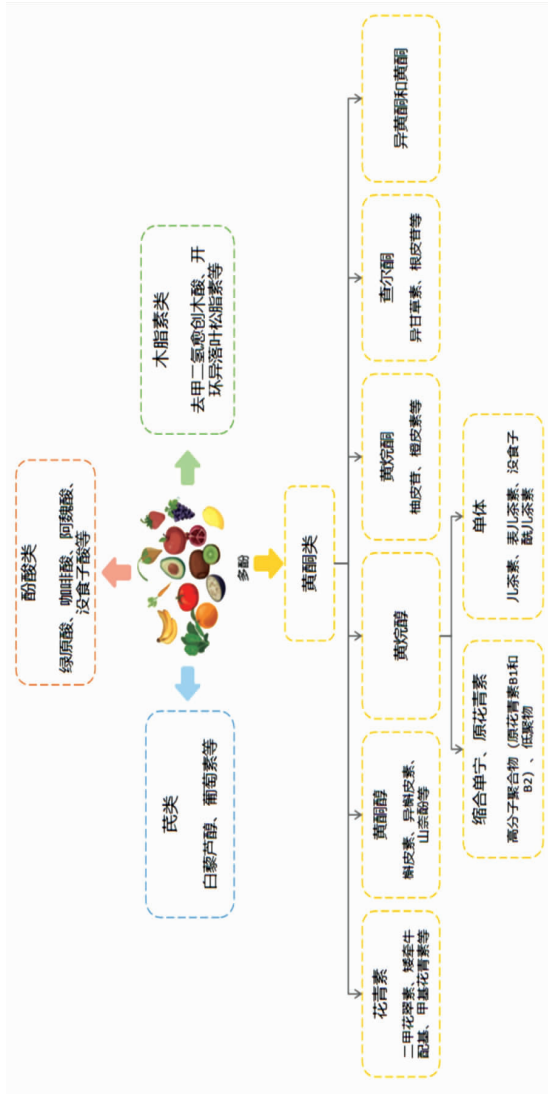


图 6 酚类化合物的分类
Fig.6 Classification of phenolic compounds

表 1 食源性酚类提取物对 ALD 的干预作用

Table 1 Intervening effects of food-derived phenolic extracts on ALD

种类	酚类来源	鉴定主要酚类物质	研究模型	最佳作用剂量	关键结果	参考文献
藻类	海藻	7-间苯二酚	酒精诱导 HepG2 细胞氧化应激模型	50 μmol/L	缓解乙醇诱导的氧化应激,抑制乙醇诱导的细胞凋亡	[49]
蔬菜	甜菜根	类黄酮化合物	SD 大鼠慢性酒精性肝损伤(雄性)	400 mg/(kg·d)	降低炎症因子水平及相关蛋白表达	[50]
	山茶(发酵)	没食子酸 儿茶素	昆明小鼠酒精性肝损伤(雄性)	100 mg/(kg·d)	减少脂质积累,降低氧化应激及炎症反应	[51]
	蔓越莓果皮	金丝桃苷 儿茶素	Wistar 大鼠酒精性脂肪肝炎(雄性)	4 mg/(kg·d)	抑制肝脏脂肪积累及变性,降低炎症因子水平	[52]
诺丽果	火龙果皮	花青素	C57BL/6 小鼠急性酒精性肝损伤(雄性)	12 mL/(kg·d)	降低脂质积累和氧化应激	[53]
	火龙果皮	花青素	C57BL/6 小鼠慢性酒精性肝损伤(雄性)	1 000 mg/(kg·d)	增加肝脏脂肪代谢,减少脂质积累、氧化应激、炎症因子水平	[54]
枣	枣	香草酸 芦丁	酒精诱导肝细胞损伤模型(HepG2 细胞)	100 μg/mL	提高肝细胞酶活力,降低肝脏氧化应激	[55]

(续表 1)

种类	酚类来源	鉴定主要酚类物质	研究模型	最佳作用剂量	关键结果	参考文献
蓝莓	葡萄酒	花青素	C57BL/6 小鼠酒精性脂肪肝(雄性)	200 mg/(kg·d)	抑制脂肪合成,促进脂肪代谢	[56]
			SD 大鼠急性酒精性肝损伤	500 mg/(kg·d)	增强肝细胞抗氧化酶活性,降低炎症因子水平	[57]
柠檬	荔枝	类黄酮化合物	C57BL/6 小鼠慢性酒精性肝损伤(雄性)	10 mL/(kg·d)	减少脂质积累,提高肝脏抗氧化能力	[58]
			C57BL/6 小鼠慢性酒精性肝损伤(雄性)	4%乙醇中含 0.4 g/L 荔枝提取物	预防肠道菌群失调,改善肠道屏障,抑制肝脏炎症	[59]
苦荞	芦丁	芦丁	SD 大鼠急性酒精性肝损伤(雌性)	10 mL/(kg·d)	降低由于酒精引起的肝脏氧化应激和脂质积累,提高抗氧化酶活性	[60]
			急性酒精性肝损伤	100 mg/(kg·d)	提高抗氧化酶水平,改善肝脏氧化应激	[61]
紫薯	燕麦	-	C57BL/6 小鼠急性酒精性肝损伤(雄性)	250 mg/(kg·d)	提高肝脏代谢酶活性,减轻由酒精导致的肝脏炎症	[62]
			Wistar 大鼠慢性酒精性肝损伤(雄性)	500 mg/(kg·d)	提高肝脏抗氧化能力	[63]
黑米	水稻	类黄酮化合物	C57BL/6 小鼠慢性酒精性肝损伤(雄性)	4%乙醇中含 0.5 g/L 水稻多酚提取物	抑制肝脏的炎症反应、肠道菌群失调和屏障破坏	[64], [65]
			Ballb/c 小鼠急性酒精性肝损伤(雄性)	1 000 mg/(kg·d)	减轻肝脏氧化应激	[66]
枳椇子	石斛	类黄酮化合物	昆明小鼠急性酒精性肝损伤(雄性)	10 mL/(kg·d)	减轻酒精诱导的肝脏氧化损伤	[67]
			酒精诱导肝细胞损伤模型(HepG2 细胞)	50 μg/mL	抑制氧化应激导致的细胞凋亡	[68]
甘草	葛根	黄酮	C57BL/6 小鼠慢性酒精性脂肪肝模型(雄性)	100 mg/(kg·d)	减轻酒精诱导的肝脏氧化应激,减少了肝脏中的脂质积累	[69]
			斑马鱼幼体酒精性脂肪肝模型		调节酒精和脂质代谢,防止脂肪变性,降低炎症因子水平	[70]
茶	单草花蜂蜜	儿茶素	C57BL/6 小鼠急性酒精性肝损伤(雄性)	4 g/(L·d)	调节肠道微生物群,降低促炎细胞因子水平	[71]
			C57BL/6J 小鼠酒精性肝损伤(雄性)	20 g/(kg·d)	调节小鼠肠道微生物群	[72]
地胆草	茯苓叶	-	ICR 小鼠酒精性肝损伤(雄性)	30 mg/(kg·d)	减少肝脏脂质积累及氧化应激反应	[73]
			Wistar 大鼠急性酒精性肝损伤(雌性)	5 000 mg/(kg·d)	降低肝脏氧化应激及炎症反应	[74]
藏红花	杨梅素	槲皮素	雄性 Wistar 大鼠慢性酒精性肝损伤(雄性)	335 mg/(kg·d)	降低肝脏氧化应激,保护肝细胞膜,增加抗氧化酶水平,减少脂质过氧化及炎症因子表达	[75]

2.2 食源性多酚对 ALD 干预作用机制

食源性多酚对 ALD 的干预机制是多方面的。

图 7 总结了食源性多酚干预 ALD 的机制,并概述如下。

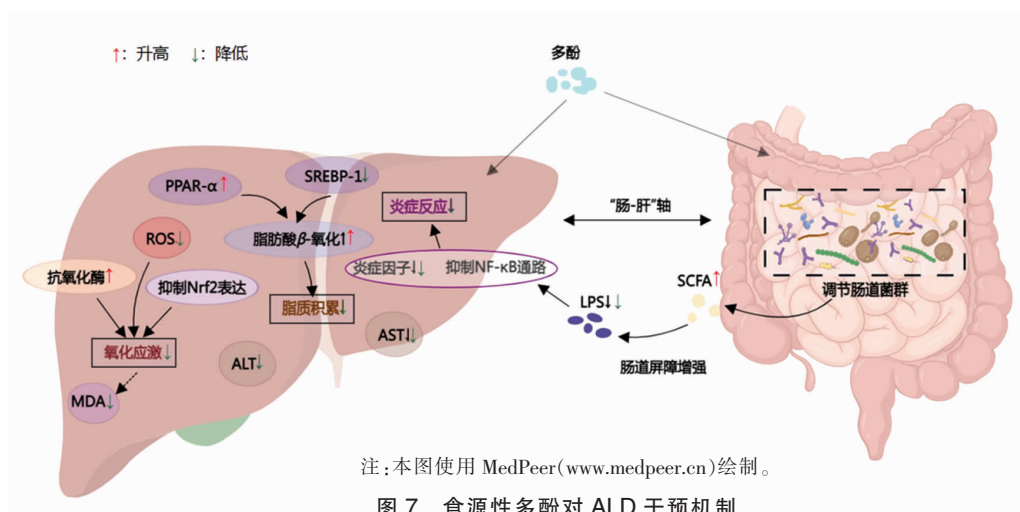


图 7 食源性多酚对 ALD 干预机制

Fig.7 Intervention mechanism of food-borne polyphenols on ALD

2.2.1 多酚类化合物直接干预肝脏代谢缓解 ALD

研究表明,多酚类化合物可通过多条途径直接对肝脏进行干预以缓解酒精性肝病的发生、发展,主要包括减少由酒精诱导的肝细胞线粒体损伤及细胞凋亡,减少脂质积累,降低肝脏氧化应激及炎症反应。

2.2.1.1 减少肝细胞凋亡 多酚类化合物对酒精诱导的肝细胞损伤具有保护作用。研究表明,类黄酮、酚酸、芪类化合物如槲皮素、绿原酸、花青素、白藜芦醇等可通过提高肝细胞 ADH、ALDH 酶活性,以促进酒精代谢,降低肝脏内乙醛过量积累,改善肝细胞线粒体功能障碍,起到保护肝细胞膜的作用,从而降低血液中 ALT、AST 水平^[50,57,63,75]; c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路激活会导致细胞凋亡,Lin 等^[49]和 Eom 等^[68]研究表明,富含酚酸类及类黄酮的海藻、石斛的多酚类提取物可通过上调 B 淋巴细胞瘤-2(*Bcl-2*)基因、AKT 蛋白表达,下调 Bax、caspase-9、caspase-3 蛋白表达,抑制 JNK 信号通路激活,减少由酒精诱导的肝细胞凋亡。

2.2.1.2 降低肝脏脂质积累 蔬菜水果中含有的多酚类化合物(蔓越莓果皮、蓝莓、柠檬、葡萄等)及谷物类的苦荞(富含类黄酮化合物)的多酚类提取物对脂质代谢具有调控作用,可改善酒精诱导的脂肪积累。其机制可能是降低肝脏中 NADH/

NAD⁺的比例,提高 PPAR- α 水平,降低 SREBP-1 水平,促进脂肪酸 β -氧化,降低肝脏中甘油三酯(TG)、胆固醇(CHO)和低密度脂蛋白(LDL)含量,增加了高密度脂蛋白(HDL)水平以改善酒精导致的肝脏脂质积累^[56-58,60]。Tang 等^[76]的研究表明,芦丁、槲皮素可降低 ALD 小鼠肝脏 TG、总胆固醇(TC)含量,减少由于酒精诱导的脂质增加及积累。**2.2.1.3 降低炎症反应** 先前研究表明,类黄酮化合物具有良好的抗炎作用^[77]。核因子 κ B(NF- κ B) 信号通路在多种疾病的发病机制中起着重要作用,目前仍是抗炎研究的重要靶点。荔枝、燕麦、水稻等多酚类提取物具有降低由酒精导致的肝脏炎症的作用,其主要通过下调 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ (干扰素- γ) 等炎症因子水平,降低 TLR4、NF- κ B 等相关蛋白表达,抑制核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B α) 磷酸化和降解来抑制 NF- κ B 信号通路的激活,进而缓解由酒精导致的炎症反应,可能由于含有丰富的类黄酮化合物^[59,62,64]。

2.2.1.4 降低氧化应激反应 多酚类化合物具有优异的抗氧化能力,可降低体内肝脏氧化应激,缓解由酒精导致的肝损伤,类黄酮、酚酸类化合物均具有良好的抗氧化性^[78]。多酚类化合物缓解酒精诱导的肝脏氧化应激潜在机制如下所述。

多酚类化合物可以调节抗氧化酶,例如提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、CAT、SOD 活性,

降低 CYP2E1 酶的表达,减少 ROS 及自由基产生,缓解肝脏氧化应激^[62,75]。GSH 在体内抗氧化体系中发挥重要作用,一些类黄酮物质通过提高谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)重组蛋白催化亚基启动子来提高谷胱甘肽的水平,降低肝脏氧化应激^[55]。丙二醛(MDA)是多不饱和脂肪酸过氧化的最终产物之一,其含量升高标志着体内发生氧化应激。多酚类化合物干预后,MDA 水平下降,表明多酚类化合物可以有效缓解酒精导致的肝脏氧化应激^[49,54]。

多酚类化合物可以调控 Nrf2 通路及相关蛋白表达。Nrf2 信号通路是肝脏发生氧化应激的重要靶点,Nrf2 是抵御氧化损伤的关键蛋白,可诱导抗氧化基因的表达^[54]。细胞质中的 Nrf2 易位到细胞核,并与抗氧化基因上游启动子区域的抗氧化反应元件(ARE)结合,激活 Nrf2/ARE 通路,减缓了酒精对肝脏的氧化应激,对 ALD 有一定的缓解作用。Hong 等^[55]的研究表明,枣中含有丰富的香草酸及芦丁,枣多酚类提取物通过激活 Nrf2/ARE 信号通路显著改善了酒精诱导的肝损伤。

2.2.2 多酚类化合物影响肠道菌群及屏障间接干预 ALD “肠-肝”轴是 ALD 发生及发展过程中的重要影响因素之一,研究表明,多酚类化合物可通过维持肠道微生物生态环境平衡,改善肠道屏障功能来干预 ALD 发生、发展^[79]。

机体的大部分微生物群分布在肠道中,肠道菌群通过“肠-肝”轴对肝脏生理功能有重要影响。富含多酚类化合物的食物(如槲皮素、芦丁、儿茶素等)可有效调节酒精导致肠道菌群失调,缓解酒精引起的肝损伤^[64]。乳酸菌是对肠道有益的益生菌,可竞争性地排除病原体,触发黏蛋白分泌和调节炎症反应,(嗜)盐杆菌属、瘤胃球菌属、肠杆菌属的丰度与炎症呈正相关^[80]。采用荔枝和水稻多酚类提取物干预 ALD 小鼠,发现小鼠肠道中乳酸菌属和拟杆菌属的相对丰度显著增加,(嗜)盐杆菌属、瘤胃球菌属、肠杆菌属的丰度降低,表明多酚类化合物可调节酒精导致的肠道微生物菌群失调^[59,64]。

Xiao 等^[64]的研究发现,水稻多酚类提取物(富含类黄酮)干预 ALD 小鼠后提高了小鼠肠道紧密连接蛋白(ZO-1、occludin、claudin-1)和抗菌蛋白

(Reg3g)的表达,降低了体内 LPS 水平,减缓由于酒精引起的肝脏炎症反应。因此,食源性多酚类化合物可通过调节肠道菌群及保护肠道屏障,进而干预 ALD 的发生、发展。

3 结语与展望

酒精性肝病(ALD)是目前困扰人类生活的肝脏疾病之一,其初期表现为脂肪肝,进而发展为肝炎、肝硬化、纤维化,严重时引发肝癌;目前酒精性肝病的发生机制包括机体代谢紊乱,脂质积累,炎症反应和氧化应激增加,肠道菌群失调及屏障破坏等;未来可进一步加强基于“肠-肝”轴及“肠-肠-肝”轴调控的 ALD 作用机制研究。同时,也可建立肠道菌群变化和 ALD 相关通路的关联性研究,进一步明确 ALD 的发生、发展作用机制。食源性多酚对 ALD 具有干预作用,是预防 ALD 的潜在成分,具有良好的开发利用价值;食源性多酚对 ALD 的作用机制主要是加速酒精及肝脏脂质代谢,抑制细胞凋亡,调节肠道菌群,加强肠道屏障以防止 LPS 渗漏引发炎症反应,抑制炎症信号通路及降低炎症因子表达,清除氧化应激产生的自由基,增强抗氧化酶活性等;掌握和分析多酚类化合物干预 ALD 的作用机制,寻找安全性高、功效显著的多酚类化合物用于 ALD 及其它一些肝脏疾病的治疗是未来发展的重要方向,未来可利用网络药理学、分子动力学及多组学结合多靶点研究多酚类化合物干预 ALD 的作用机制。

中国具有源远流长的饮酒文化,经常饮酒的人群应更注重富含多酚类化合物食品的摄入以预防或改善 ALD,将多酚类化合物应用于解酒保肝的保健食品的开发是未来多酚类化合物的应用方向之一。此外,多酚类化合物多为光敏性化合物,见光易分解,在很大程度上阻碍多酚类化合物的应用效果及效率,未来应加强对多酚结构和活性的研究,明确构效关系;多酚类化合物还有可能通过与其它大分子,如多糖、蛋白质等相互作用来发挥活性功效,因此可以利用多酚与其它物质结合改善多酚的性质,通过制作稳态化载体提高其稳定性,并在载体上添加靶向多酚实现精准靶向递送,提高生物利用率,拓宽其应用范围。

参 考 文 献

- [1] GANNE -CARRIÉ N, NAHON P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70(2): 284-293.
- [2] 单姗, 赵连晖, 马红, 等. 肝硬化的定义、病因及流行病学[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 14-16.
- SHAN S, ZHAO L H, MA H, et al. Definition, etiology, and epidemiology of liver cirrhosis[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2021, 37(1): 14-16.
- [3] XIAO J, WANG F, WONG N K, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 71(1): 212-221.
- [4] DEL RIO D, RODRIGUEZ-MATEOS A, SPENCER J P E, et al. Dietary (poly) phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2013, 18(14): 1818-1892.
- [5] CAO H, OU J Y, CHEN L, et al. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Human study and clinical trial[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(20): 3371-3379.
- [6] BEHL T, BUNGAU S, KUMAR K, et al. Pleiotropic effects of polyphenols in cardiovascular system[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 130: 110714.
- [7] SIMÓN J, CASADO-ANDRÉS M, GOIKOETXEA-USANDIZAGA N, et al. Nutraceutical properties of polyphenols against liver diseases[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3517.
- [8] LI S, TAN H Y, WANG N, et al. The potential and action mechanism of polyphenols in the treatment of liver diseases[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018: 8394818.
- [9] EFENBERGER -SZMECHTYK M, NOWAK A, CZYZOWSKA A. Plant extracts rich in polyphenols: Antibacterial agents and natural preservatives for meat and meat products[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021, 61(1): 149-178.
- [10] MILEO A M, NISTICÒ P, MICCADEI S. Polyphenols: Immunomodulatory and therapeutic implication in colorectal cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 729.
- [11] YAN Z M, ZHONG Y Z, DUAN Y H, et al. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits[J]. *Animal Nutrition*, 2020, 6(2): 115-123.
- [12] KOURKOUNPETIS T, SOOD G. Pathogenesis of alcoholic liver disease: An update[J]. *Clinics in Liver Disease*, 2019, 23(1): 71-80.
- [13] ASRANI S K, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70(1): 151-171.
- [14] MCKILLOP I H, SCHRUM L W, THOMPSON K J. Role of alcohol in the development and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatic Oncology*, 2016, 3(1): 29-43.
- [15] DONG X L, LIU H, CHEN F J, et al. MiR - 214 promotes the alcohol - induced oxidative stress via down - regulation of glutathione reductase and cytochrome P450 oxidoreductase in liver cells[J]. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2014, 38(1): 68-77.
- [16] PARKER R, KIM S J, GAO B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: Mechanistic links and clinical considerations[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15(1): 50-59.
- [17] OSNA N A, RASINENI K, GANESAN M, et al. Pathogenesis of alcohol-associated liver disease[J]. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2022, 12(6): 1492-1513.
- [18] HU M, WANG F M, LI X, et al. Regulation of hepatic lipin-1 by ethanol: Role of AMP-activated protein kinase/sterol regulatory element-binding protein 1 signaling in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2): 437-446.
- [19] YAN G, LI X, PENG Y, et al. The fatty acid β -oxidation pathway is activated by leucine deprivation in HepG2 cells: A comparative proteomics study[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1-11.
- [20] ZHANG W L, SUN Q, ZHONG W, et al. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling contributes to alcohol-induced hepatic steatosis and inflammation in mice[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(5): 988-999.
- [21] YU J H, SONG S J, KIM A, et al. Suppression of PPAR γ -mediated monoacylglycerol *O*-acyltransferase 1 expression ameliorates alcoholic hepatic steatosis[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 1-12.

- [22] STÄRKEKEL P, SCHNABL B. Bidirectional communication between liver and gut during alcoholic liver disease[C]// *Seminars in liver disease*. Uttar Pradesh: Thieme Medical Publishers, 2016, 36(4): 331–339.
- [23] BAIN C C, MOWAT A M I. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation[J]. *Immunological Reviews*, 2014, 260(1): 102–117.
- [24] BAJAJ J S, KAKIYAMA G, ZHAO D, et al. Continued alcohol misuse in human cirrhosis is associated with an impaired gut–liver axis[J]. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2017, 41(11): 1857–1865.
- [25] GAO B, TSUKAMOTO H. Inflammation in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease: Friend or foe? [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(8): 1704–1709.
- [26] KAWARATANI H, MORIYA K, NAMISAKI T, et al. Therapeutic strategies for alcoholic liver disease: Focusing on inflammation and fibrosis[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2017, 40(2): 263–270.
- [27] GAFFEN S L. Structure and signalling in the IL–17 receptor family [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2009, 9(8): 556–567.
- [28] 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 [J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 9(1): 145–160.
- [29] DE MORALES J M G R, PUIG L, DAUDÉN E, et al. Critical role of interleukin (IL)–17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2020, 19(1): 102429.
- [30] TAN H K, YATES E, LILLY K, et al. Oxidative stress in alcohol–related liver disease[J]. *World Journal of Hepatology*, 2020, 12(7): 332.
- [31] LI M R, WU C X, GUO H B, 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.
- [32] PARKER R, KIM S J, GAO B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: Mechanistic links and clinical considerations[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15(1): 50–59.
- [33] 冯彩珠, 朱肖鸿. 酒精性肝病 LPS 信号通路与治疗的研究进展[J]. *浙江医学*, 2016, 38(8): 591–594.
- FENG C Z, ZHU X H. Research progress of LPS signaling pathway and treatment in alcoholic liver disease[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2016, 38(8): 591–594.
- [34] GUPTA H, SUK K T, KIM D J. Gut microbiota at the intersection of alcohol, brain, and the liver[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(3): 541.
- [35] LLOPIS M, CASSARD A M, WRZOSEK L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease[J]. *Gut*, 2016, 65(5): 830–839.
- [36] CIOCAN D, REBOURS V, VOICAN C S, et al. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 1–12.
- [37] SMIRNOVA E, PURI P, MUTHIAH M D, et al. Fecal microbiome distinguishes alcohol consumption from alcoholic hepatitis but does not discriminate disease severity[J]. *Hepatology*, 2020, 72(1): 271–286.
- [38] YANG A M, INAMINE T, HOCHRATH K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2017, 127(7): 2829–2841.
- [39] LANG S J, DUAN Y, LIU J Y, et al. Intestinal fungal dysbiosis and systemic immune response to fungi in patients with alcoholic hepatitis[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 522–538.
- [40] FAIRFIELD B, SCHNABL B. Gut dysbiosis as a driver in alcohol–induced liver injury[J]. *JHEP Reports*, 2021, 3(2): 100220.
- [41] YANG W Y, HUANG L B, WANG P W, et al. The effect of low and high dose deoxynivalenol on intestinal morphology, distribution, and expression of inflammatory cytokines of weaning rabbits[J]. *Toxins*, 2019, 11(8): 473.
- [42] CHEN P, TORRALBA M, TAN J, et al. Supplementation of saturated long–chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol–induced liver injury in mice[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 203–214.
- [43] WANG J, ZHANG C L, GUO C M, et al. Chitosan ameliorates DSS–induced ulcerative colitis mice by enhancing intestinal barrier function and improving

- microflora[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(22): 5751.
- [44] 孟宪军, 邓静, 朱力杰, 等. 北五味子藤茎总三萜对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 食品科学, 2013, 34 (15): 228–231.
- MENG X J, DENG J, ZHU L J, et al. Protective effect of triterpenoid from *Schisandra chinensis* (Turcz) Baill rattan against alcoholic liver disease in mice[J]. Food Science, 2013, 34(15): 228–231.
- [45] 宋鑫华. 甘草香豆素预防和治疗肝癌的作用及机制研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2018.
- SONG X H. Anti-liver cancer activity and mechanism of glycycomarin[D]. Beijing: China Agricultural University, 2018
- [46] GE X, LU Y, LEUNG T M, et al. Milk osteopontin, a nutritional approach to prevent alcohol-induced liver injury[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2013, 304 (10): G929–G939.
- [47] BELŠČAK-CVITANOVIĆ A, DURGO K, HUĐEK A, et al. Overview of polyphenols and their properties[M]// Polyphenols: Properties, recovery, and applications. Cambridge: Woodhead Publishing, 2018: 3–44.
- [48] LÓPEZ-FERNÁNDEZ O, DOMÍNGUEZ R, PATEIRO M, et al. Determination of polyphenols using liquid chromatography-tandem mass spectrometry technique (LC-MS/MS): A review[J]. Antioxidants, 2020, 9 (6): 479.
- [49] LIN L Y, YANG S T, XIAO Z B, et al. The inhibition effect of the seaweed polyphenol, 7-phloro-eckol from *Ecklonia cava* on alcohol-induced oxidative stress in HepG2/CYP2E1 cells[J]. Marine Drugs, 2021, 19(3): 158.
- [50] KIM B H, JUNG S H, JUNG S. Beet root (*Beta vulgaris*) protects lipopolysaccharide and alcohol-induced liver damage in rat[J]. Toxicological Research, 2020, 36(3): 275–282.
- [51] ZHOU Y L, TAN F, LI C, et al. White peony (fermented *Camellia sinensis*) polyphenols help prevent alcoholic liver injury via antioxidation[J]. Antioxidants, 2019, 8(11): 524.
- [52] ZAVODNIK I, BUKO V, LUKIVSKAYA O, et al. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) peel polyphenol-rich extract attenuates rat liver mitochondria impairments in alcoholic steatohepatitis *in vivo* and after oxidative treatment *in vitro*[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 57: 83–94.
- [53] GUO M, MAO B Y, SADIQ F A, et al. Effects of noni fruit and fermented noni juice against acute alcohol induced liver injury in mice[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 7: 103995.
- [54] YEH W J, TSAI C C, KO J, et al. *Hylocereus polyrhizus* peel extract retards alcoholic liver disease progression by modulating oxidative stress and inflammatory responses in C57BL/6 mice[J]. Nutrients, 2020, 12(12): 3884.
- [55] HONG S W, KIM Y H, SUNG J H, et al. Jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) protects hepatocytes against alcohol-induced damage through Nrf2 activation[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020: 6684331.
- [56] ZHUGE Q, ZHANG Y, LIU B, et al. Blueberry polyphenols play a preventive effect on alcoholic fatty liver disease C57BL/6 J mice by promoting autophagy to accelerate lipolysis to eliminate excessive TG accumulation in hepatocytes[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(3): 1045–1054.
- [57] AMEN Y, SHERIF A E, SHAWKY N M, et al. Grape-leaf extract attenuates alcohol-induced liver injury via interference with NF-κB signaling pathway [J]. Biomolecules, 2020, 10(4): 558.
- [58] ZHOU T, ZHANG Y J, XU D P, et al. Protective effects of lemon juice on alcohol-induced liver injury in mice [J]. BioMed Research International, 2017, 2017: 7463571.
- [59] XIAO J, ZHANG R F, ZHOU Q Y, 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.
- [60] JIN H R, LEE S, CHOI S J. Pharmacokinetics and protective effects of *Tartary buckwheat* flour extracts against ethanol-induced liver injury in rats[J]. Antioxidants, 2020, 9(10): 913.
- [61] CAI Z, SONG L H, QIAN B J, et al. Understanding the effect of anthocyanins extracted from purple sweet potatoes on alcohol-induced liver injury in

- mice[J]. Food Chemistry, 2018, 245: 463–470.
- [62] MIR S M, SAHU B D, KONERU M, et al. Supplementation of oat (*Avena sativa* L.) extract abates alcohol-induced acute liver injury in a mouse model [J]. Nutrition Research, 2018, 54: 80–92.
- [63] HOU Z H, QIN P Y, REN G X. Effect of anthocyanin-rich extract from black rice (*Oryza sativa* L. Japonica) on chronically alcohol-induced liver damage in rats [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(5): 3191–3196.
- [64] XIAO J, ZHANG R F, WU Y J, et al. Rice bran phenolic extract protects against alcoholic liver injury in mice by alleviating intestinal microbiota dysbiosis, barrier dysfunction, and liver inflammation mediated by the endotoxin-TLR4-NF- κ B pathway[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 68(5): 1237–1247.
- [65] XIAO J, WU C J H, HE Y E, et al. Rice bran phenolic extract confers protective effects against alcoholic liver disease in mice by alleviating mitochondrial dysfunction via the PGC-1 α -TFAM pathway mediated by microRNA-494-3p[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(44): 12284–12294.
- [66] MOHD ALI N, MOHD YUSOF H, 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: 693613.
- [67] MENG X, TANG G Y, ZHAO C N, et al. Hepatoprotective effects of *Hovenia dulcis* seeds against alcoholic liver injury and related mechanisms investigated via network pharmacology[J]. World Journal of Gastroenterology, 2020, 26(24): 3432.
- [68] EOM T, KIM K C, KIM J S. Dendropanax morbifera leaf polyphenolic compounds: Optimal extraction using the response surface method and their protective effects against alcohol-induced liver damage[J]. Antioxidants, 2020, 9(2): 120.
- [69] JUNG J C, LEE Y H, KIM S H, et al. Hepatoprotective effect of licorice, the root of *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, in alcohol-induced fatty liver disease[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2015, 16(1): 1–10.
- [70] LIU Y S, YUAN M H, ZHANG C Y, et al. Puerariae *Lobatae radix* flavonoids and puerarin alleviate alcoholic liver injury in zebrafish by regulating alcohol and lipid metabolism[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 134: 111121.
- [71] SUN Y, KANG K, LI Y L, et al. Tea polyphenols protect mice from acute ethanol-induced liver injury by modulating the gut microbiota and short-chain fatty acids [J]. Journal of Functional Foods, 2021, 87: 104865.
- [72] LUO L P, ZHANG J P, LIU M Y, et al. Monofloral *Triadica cochinchinensis* honey polyphenols improve alcohol-induced liver disease by regulating the gut microbiota of mice[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 673903.
- [73] HO W Y, YEAP S K, HO C L, et al. Hepatoprotective activity of *Elephantopus scaber* on alcohol-induced liver damage in mice [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, 2012: 417953.
- [74] ELMAIDOMY A H, ALHADRAMI H A, AMIN E, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activities of terpene- and polyphenol-rich *Premna odorata* leaves on alcohol-inflamed female wistar albino rat liver[J]. Molecules, 2020, 25(14): 3116.
- [75] AZIZI M, ABBASI N, MOHAMADPOUR M, et al. Investigating the effect of *Crocus sativus* L. petal hydroalcoholic extract on inflammatory and enzymatic indices resulting from alcohol use in kidney and liver of male rats[J]. Journal of Inflammation Research, 2019, 12: 269.
- [76] TANG Y H, GAO C, XING M Y, et al. Quercetin prevents ethanol-induced dyslipidemia and mitochondrial oxidative damage[J]. Food and Chemical Toxicology, 2012, 50(5): 1194–1200.
- [77] MALEKI S J, CRESPO J F, CABANILLAS B. Anti-inflammatory effects of flavonoids[J]. Food Chemistry, 2019, 299: 125124.
- [78] SIDDHURAJU P, BECKER K. Antioxidant properties of various solvent extracts of total phenolic constituents from three different agroclimatic origins of drumstick tree (*Moringa oleifera* Lam.) leaves [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51(8): 2144–2155.
- [79] ADOLPH T E, GRANDER C, MOSCHEN A R, et al. Liver-microbiome axis in health and disease[J]. Trends in Immunology, 2018, 39(9): 712–723.
- [80] ARRAZURIA R, ELGUEZABAL N, JUSTE R A,

et al. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection modifies gut microbiota under different

dietary conditions in a rabbit model[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 446.

Research Progress on the Intervention of Food-borne Polyphenols in Alcoholic Liver Disease

Wang Zilin¹, Tao Liang^{1,2,3,4*}, Yang Min¹, Wang Yuanli¹, Wang Yue¹, Tian Yang^{1,2,3,4}

(¹College of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650000

²Engineering Research Center for the Development and Utilization of Food and Medicine Homologous Resources, Kunming 650000

³Yunnan Province Medicine and Food Homologous Functional Food Engineering Research Center, Kunming 650000

⁴Yunnan Key Laboratory of Precision Nutrition and Personalized Food Manufacturing, Kunming 650000)

Abstract Alcoholic liver disease is a liver disease caused by heavy or high frequency of alcohol consumption, which initially manifests as alcoholic fatty liver, and progresses to alcoholic hepatitis, cirrhosis, and even liver cancer. Alcoholism can lead to liver cell death and liver failure. At present, the search for effective active ingredients to prevent or improve alcoholic liver disease has become a research hotspot. Polyphenols are widely found in vegetables, fruits, cereals et al., and affect the intervention of alcoholic liver disease. However, the intervention effect on alcoholic liver disease has rarely been systematically discussed. In this review, the pathogenesis of alcoholic liver disease and the regulation mechanism of food-borne polyphenols that could interfere with alcoholic liver injury were summary to provide a theoretical basis for the research and develop polyphenol health food with the effect of alleviating alcoholic liver injury.

Keywords food-borne polyphenols; alcoholic liver disease; mechanism of action