

文章编号: 1004-0374(2010)12-1241-06

细胞因子与酒精性肝病

刘丽琼^{1,2}, 骆嘉¹, 柯尊记^{1*}

(1 中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所, 营养与代谢重点实验室, 上海 200031;

2 上海中医药大学, 上海 201203)

摘要 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的发生发展过程与体内多种细胞因子有关,尤其是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)在调节肝细胞的凋亡过程中具有重要作用。TNF- α 可引起肝细胞凋亡与炎症反应等,抗TNF- α 治疗能明显减轻酒精引起的肝损害; TGF- β 具有增加细胞外基质的合成和抑制细胞外基质降解的作用, TGF- β_1 升高与肝纤维化密切相关。细胞因子可能是防治酒精性肝病的有效分子靶点。

关键词: 酒精性肝病; 肿瘤坏死因子- α ; 转化生长因子; 炎症反应

中图分类号: R573; R392.32

文献标识码 A

The role of cytokines in the progress of alcoholic liver disease

LIU Li-qiong^{1,2}, LUO Jia¹, KE Zun-Ji^{1*}

(1 Key Laboratory of Nutrition and Metabolism, Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 Shanghai University of Traditional Chinese

Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Cytokines, especially tumor necrosis factor- α (TNF- α) and transforming growth factor- β (TGF- β), play an important role in the mechanisms in the pathogenesis of alcoholic liver disease (ALD), such as steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis. TNF- α and TGF- β are involved in the apoptotic liver cell death. TNF- α also takes part in the inflammation related to ALD. TNF- α antibody can distinctly alleviate alcohol-induced liver injury. TGF- β can increase extracellular matrix synthesis and inhibit its degradation; TGF- β_1 is intimately related to the alcoholic liver fibrosis. Cytokines are promising targets for preventing and treatment of the ALD.

Key words: alcoholic liver disease; tumor necrosis factor- α ; transforming growth factor; inflammation

酒精性肝病(alcohol-induced liver disease, ALD)是因长期、大量饮用含酒精的饮品所致的肝脏损害,包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化。ALD是发达国家肝硬化的主要病因。ALD的发生机制比较复杂,包括氧化应激、线粒体功能损伤、内质网应激和免疫/炎症反应等。酒精直接刺激可使肝脏Kupffer(库普弗)细胞释放大量的过氧化物,直接造成肝细胞损伤。新近的研究显示,细胞因子代谢异常是ALD形成的重要特征之一^[1]。肝脏细胞持续的细胞因子,尤其是肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的持续分泌能够

导致慢性炎症,也可以调节细胞凋亡,在酒精诱导的肝细胞凋亡中具有重要作用^[2]。本文就相关细胞因子在ALD发病中的作用作一综述。

1 细胞因子概述

细胞因子(cytokines)是一类能在细胞与细胞间传

收稿日期: 2010-10-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(30870812); 国家重点基础研究发展计划("973"项目)(2010CB912000; 2007CB947100); 中国科学院上海生科院首席科学家计划(SIBS2008006)

*通讯作者 E-mail: zjke@sibs.ac.cn

递信息、具有免疫调节和效应功能的小分子蛋白质或小分子多肽。细胞因子可分为以下三种类型^[2]：(1)炎症细胞因子,如白细胞介素(Interleukin, IL),包括IL-1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ),它们可以刺激各种免疫细胞的生长和成熟,激活巨噬细胞释放更多的细胞因子而引起炎症反应发生；(2)细胞趋化因子,如IL-8、IL-18,其主要作用是诱导细胞迁移,细胞沿着趋化因子浓度增加的信号向趋化因子源处的迁移；(3)免疫调节细胞因子,如IL-4、IL-5、IL-10,它们都可以调节炎症、过敏反应^[3],其中IL-10可以通过抑制某种免疫细胞的增殖并促进其他细胞的增殖来帮助调节免疫反应,减少炎症细胞因子的产生,促进抗体的分泌,具有抗炎作用及肝保护功能^[2,4]。上述细胞因子在肝脏的损伤和修复过程中以及ALD的发生、发展中均发挥重要作用。

细胞因子引起肝细胞损伤的机制有两种：(1)直接方式,即与肝细胞表面特异性受体结合产生有害的细胞内信息,如TNF- α 可与细胞表面受体TNF-R1及TNF-R2结合诱导细胞死亡；(2)间接方式,即通过激活其他细胞,被激活的细胞产生细胞毒性因子而损伤肝细胞。细胞因子刺激肝脏巨噬细胞,即Kupffer细胞,被激活的Kupffer细胞分泌TNF- α 和IL-1能刺激中性粒细胞释放毒性代谢产物,如一氧化氮,从而影响肝细胞功能。同时TNF- α 还能刺激肝细胞分泌IL-8,IL-8可使中性粒细胞聚集于炎症部位,加重肝细胞损伤。

2 主要细胞因子在ALD发病中的作用

2.1 肿瘤坏死因子(TNF- α)

肿瘤坏死因子(TNF- α)作为一个主要的炎症反应调节因子,参与调控细胞活性、细胞增殖、细胞毒性和细胞凋亡,TNF- α 也是维持正常免疫功能的一个重要分子^[5,6]。TNF- α 对肝脏的作用具有双重生物学效应,少量的TNF- α 具有重要的免疫及肝保护功能,在肝细胞的再生过程中发挥重要作用；过量的TNF- α 可对敏感的肝细胞产生严重的毒性作用^[7-9]。TNF- α 作为一个关键的细胞因子参与各种肝脏疾病的发生发展。长期大量饮酒可激活肝脏的Kupffer细胞并产生大量的TNF- α ,在酒精性肝病的发生发展中发挥重要作用。ALD具有显著的炎症反应和细胞因子反应特征,早期肝炎的特征是急性自身免疫反应,即通过TNF- α 的作用。TNF- α 在早期酒精引起的肝损伤中被发现,是由于缺乏TNF- α 受体1的小鼠

肝脏对慢性酒精产生的影响是抵制的,如脂肪肝、肝炎和细胞坏死^[10]。研究者利用缺乏TNF受体1的转基因小鼠及抗TNF- α 治疗酒精处理的小鼠和大鼠作对照,使它们均暴露在慢性酒精中。该研究证实了在慢性酒精诱导的肝损伤中,抗TNF- α 治疗可以防止酒精性肝损伤,亦有有力的证实了TNF- α 在酒精性肝病的发展中具有重要作用^[11]。

2.1.1 ALD时肿瘤坏死因子(TNF- α)的产生

TNF- α 的产生是肝脏损害发生的早期反应之一,研究发现,急性酒精摄入对于炎症细胞因子TNF- α 的产生具有抑制作用,而持续暴露于慢性酒精中可增加脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的产生,从而刺激TNF- α 的产生。在ALD时,对TNF- α 的产生具有促进作用的两种主要刺激物,被认为是肠源性LPS和ROI(reactive oxygen intermediate, ROI)。在Kupffer细胞LPS可通过激活核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B),从而刺激TNF- α 的产生；ROI亦可通过酒精的代谢激活NF- κ B,从而产生TNF- α ^[1]。在血清中TNF- α 水平的持续增加可导致炎症的恶化,并且可导致酒精吸收的增加^[12]。

2.1.2 肿瘤坏死因子(TNF- α)与肝细胞内信号传导

肝细胞凋亡的发生主要通过两条通路,死亡受体通路和线粒体通路。在肝细胞中这两条通路是相互关联的,在死亡受体诱发的肝细胞凋亡中,TNF- α 和Fas配体(Fas ligand, FasL)被认为具有重要作用,因此也被广泛研究^[13,14]。由于TNF- α 在ALD的发生中是一个重要的细胞因子,它可通过多种机制促进凋亡,最后导致肝损害,因此了解TNF- α 的信号传导通路具有重要作用^[15]。

TNF- α 的信号传导主要通过两个细胞表面受体,即TNF-R1和TNF-R2。首先,TNF- α 三聚体和TNF-R1的细胞外区域结合,并且从TNF-R1的细胞外区域释放抑制蛋白和沉默基因,这可以导致TNF-R1细胞外区域的聚集,它可以被调节蛋白识别,与TNF受体相关的死亡区域可以募集其他的调节蛋白受体反应蛋白(receptor-interacting protein, RIP)、TNF-R2以及Fas相关的死亡区域(Fas-associated death domain, FADD),后者可以为TNF-R1募集关键的酶,这对于引发信号传导具有重要作用。FADD也包含有一个死亡效应区域,它可以募集caspase-8,caspase-8可以通过自我剪切激活,然后导致其下游信号的激活,活化的caspase-8通过激活Bid等胞质内细胞色素c释放诱导因子,导致线粒体膜变化、细胞色素c释放；释放到胞外的细胞

色素c激活procaspase-9, 裂解的caspase-9依次激活下游蛋白水解酶如caspase-3, 诱导核凋亡^[16, 17]。其次, TNF- α 也可以激活JNK通路, JNK是MAPK家族的一部分, 代表了与细胞死亡通路相关的MAPKs的一个亚群, 在环境影响下主要由细胞因子激活。一旦被激活, JNK蛋白可由细胞的胞质进入胞核, JNK信号通路激活的主要标志是活性蛋白1(activator protein-1)转运因子的激活, 部分是通过c-Jun及相关分子的磷酸化。许多研究发现JNK信号通路具有抗凋亡及前凋亡两种功能, 最近的研究显示, 持续的肝细胞JNK激活可导致肝细胞凋亡及肝损伤^[18, 19]。

此外, TNF- α 还可激活NF- κ B信号通路, 主要依赖于I κ B蛋白的磷酸化、泛素化及降解, NF- κ B可通过与其抑制剂I κ B相互作用而存在于胞质中。NF- κ B是参与细胞凋亡与增殖调控的重要转录因子, 它可调节炎症反应、免疫应答和抗细胞凋亡等。NF- κ B与肝损伤及ALD中的炎症是联系在一起的, 现已证实在酒精性肝炎病人的单核细胞内NF- κ B是升高的^[20]。TNF- α 能激活NF- κ B, 反之NF- κ B能增加各种炎症细胞因子的活性, 比如TNF- α , 激活的NF- κ B通过刺激各种炎症细胞因子对肝脏造成损伤及纤维化的作用是不同的, 激活的NF- κ B在肝细胞内能增加损伤, 然而在肝星状细胞内能抑制纤维化^[23]。

对慢性乙醇灌胃大鼠研究表明, Kupffer细胞中NF- κ B的DNA结合活性增强, NF- κ B的活化增加, 抑制NF- κ B的活化可以防止乙醇诱导的肝损伤的发生^[24]。Kono等^[25]发现阻断酒精引起的肝组织内氧化应激, 抑制NF- κ B的活性, 可预防酒精所致的肝损伤。TNF- α 信号转导的一个特征是凋亡与存活信号通路之间相互交叉并存, 研究发现NF- κ B激活也可对细胞产生保护作用, 凋亡信号增强或者NF- κ B活性降低可引起细胞对TNF- α 信号的敏感性, 增加细胞凋亡; NF- κ B活性增强可促进细胞生存。正常状态下, TNF- α 不诱导肝细胞凋亡; 在ALD状态下, 肝细胞不仅增加了TNF- α 的产生, 而且酒精可致使肝细胞对TNF- α 诱导的细胞凋亡产生易感性^[26]。

2.2 转化生长因子(TGF- β)

2.2.1 转化生长因子 β 家族及其作用

转化生长因子 β 家族主要有三种类型, TGF- β s、activins、骨形成蛋白(bone morphogenetic proteins,

BMPs), 目前研究发现它们与各种器官的形成和发育有关。其中TGF- β s可通过自分泌、旁分泌、内分泌等方式在机体内控制一系列细胞反应。在许多疾病的发生过程中, TGF- β 是一个重要的细胞因子, 因为它可参与体内多种生理过程, 比如血管生成、刺激细胞外基质的合成及降解; 也可刺激间叶细胞的分化及抑制造血细胞、内皮细胞、淋巴细胞的分化^[27, 28]。

TGF- β 在体内的每个细胞都可以产生, 它被合成为一个大的前体分子的一部分, 并包含有一个多肽区域。分泌后, 大量TGF- β 储存在细胞外基质, 可以由多功效的基质糖蛋白或血纤维蛋白溶酶释放^[29, 30], TGF- β 可以调节细胞的增殖和分化、胚胎发育、创伤愈合及血管形成^[31]。其中TGF- β_1 是目前研究最多的细胞因子。

2.2.2 TGF- β_1 的作用与ALD

TGF- β_1 是目前研究最深入的与肝脏疾病密切相关的细胞因子, 它具有增加细胞外基质的合成和抑制细胞外基质降解的作用^[32, 33]。TGF- β_1 是TGF- β 的三个亚基之一, 是多效的细胞因子, 主要由外周血单核细胞、内皮细胞及血管平滑肌细胞产生, 目前认为其主要有以下功能: 诱导细胞外基质合成; 创伤愈合的主要成分; 抑制细胞增殖; 促进细胞分化和凋亡^[29]。它可促进星状细胞转化为成纤维细胞, 研究发现^[31]TGF- β_1 在各型酒精性肝病血清中均增加, 在实验动物及临床病人中均发现TGF- β_1 升高与酒精诱导的肝纤维化密切相关。此外, 在酒精性肝病病人中TGF- β_1 mRNA的表达亦明显增加^[33]。

2.2.3 TGF- α 的作用与ALD

TGF- α 为一种促进细胞生长的因子, 与肝细胞生长因子(HGF)、表皮生长因子(EGF)等具有相同功效, 即对肝细胞再生起重要作用, 在肝细胞受损时明显升高, 反映了炎症、坏死、细胞再生。TGF- α 参与多种生理过程, 包括自分泌、旁分泌生长控制、血管发生、促进生长、炎症反应及细胞毒性^[34]。已有研究报道TGF- α 在酒精性肝病中是增多的, 尤其在酒精性肝炎中明显增多^[35]。Mookerjee等^[36]发现了TGF- α 在酒精性肝炎伴有高血压的发生中具有重要作用。试管及体内试验证明, TGF- α 对肝细胞生长有自分泌调节作用^[37]。

2.3 白细胞介素-1和白细胞介素-6

白细胞介素(IL)-1、IL-6是促炎性细胞因子, 酒精性肝病病人血循环中IL-1、IL-6水平显著增加, 且与肝损伤的严重程度相关^[34]。IL-1主要由

LPS 刺激巨噬细胞产生, IL-1 作为主要的调节因子之一, 它的过度表达可加重酒精引起的肝损害^[38]。TNF 是 IL-1 的诱导剂, 应用特异性抗体中和 LPS 或 TNF 治疗, 可降低病人体内的 IL-1 水平和死亡率。动物实验显示, 乙醇使肝脏内 IL-1 β 水平增高^[39]。

IL-6 作为肝细胞刺激因子, 可由单核细胞、淋巴细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等分泌, 它可以刺激细胞的生长和分化、调节免疫反应、调节造血功能及抑制肿瘤生长。近来认为 IL-6 在肝细胞的再生过程中具有诱导急性期蛋白反应, 维持体内平衡的重要作用, 尤其是在部分肝切除术后。IL-6 也具有保护功能, 包括诱导肝细胞再生及抑制肝细胞凋亡^[40]。在酒精肝纤维化患者的外周白血球 IL-6 含量与对照组相比显著增加^[41]。IL-6 敲除小鼠实验证实, IL-6 可诱导肝细胞增殖; IL-6 可诱导抗凋亡基因, 对拮抗因子 Jo2 诱导的肝细胞凋亡具有保护作用; 下调前凋亡基因, 比如 caspase-3。根据后面两个作用将 IL-6 归类为抗凋亡细胞因子^[1]。

IL-6 可以通过诱导抗凋亡的 bcl-x1 蛋白, 对酒精引起的肝细胞凋亡具有保护作用, 而且在肝细胞内对酒精引起的氧化应激和线粒体损伤均具有保护作用, 表明 IL-6 作为有保护功能的细胞因子, 可以保护酒精引起的肝损伤^[42, 43]。

2.4 IL-8和IL-18

2.4.1 IL-8

IL-8 又称中性粒细胞趋化因子, 在 ALD 时具有介导肝中性粒细胞浸润和继发促进乙醇诱导的肝损伤作用, 其中对酒精性肝炎的损伤最为明显。IL-8 主要由单核细胞、巨噬细胞、Kupffer 细胞及肝细胞产生, 能够激活嗜中性细胞、嗜碱性细胞、嗜酸性细胞及 T 淋巴细胞^[44]。酒精性肝炎患者血清 IL-8 水平明显增高。在肝脏内, 增加的 IL-8 水平不仅是它对炎症浸润形成影响的结果, 而且酒精及其代谢产物刺激细胞产生 IL-8^[45]。IL-8 水平可以反映酒精性肝病的进展及严重程度, 因此可作为酒精性肝炎患者病程进展的一个预测指标^[46]。

2.4.2 IL-18

IL-18 是相对分子质量为 18~19 k 的多肽, 结构上与 IL-12 不同, 但某些生物学活性相同, 并在多种功能上有协同作用。IL-18 主要来源于单核巨噬细胞, 有增强宿主防御反应及抗肿瘤活性。Kupffer 细胞通过产生 IL-18 而具有诱导肝细胞损伤的潜在作用。内毒素通过 IL-18 激活 TNF- α 和 Fas L 介导的肝细胞毒性作用也是其造成肝损伤的机制之一。

长期酒精滥用可减弱肠道黏膜的防护能力, 嗜酒者血中内毒素水平是健康者的 5 倍^[47]。LPS 可通过 caspase-1 依赖性方式诱导 Kupffer 细胞分泌 IL-18。Caspase-1 缺陷鼠对痤疮丙酸杆菌和 LPS 诱导的肝损伤有抵抗作用。IL-18 以 caspase-1 非依赖方式释放是产生肝损伤的必要条件。此外, 在严重酒精引起的肝硬化病人的外周血单核细胞内 IL-18 的基因表达是明显增加的, 同时血清 IL-18 的含量与健康对照组相比也是明显增加的^[48]。

2.5 IL-10

IL-10 又称为细胞因子合成抑制剂, 是一种由多种细胞分泌的细胞因子, 如辅助性 T 细胞 (Th) Th1 和 Th2、单核细胞、巨噬细胞、B 细胞等。IL-10 具有免疫抑制特性, 能够调控细胞的增殖、分化及免疫和非免疫细胞的活性^[49]。研究证实 IL-10 具有抑制炎症反应的功能^[50], 它可以通过各种机制抑制炎症反应, 比如可以减少 T 细胞分泌 IL-2, 通过激活单核细胞/巨噬细胞来减少 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-8 的分泌^[51]。临床发现在 ALD 病人血清中 IL-10 水平明显减少^[52]。但是 IL-10 抑制肝细胞炎症反应的机制还没有完全清楚, 仍是探索的热点之一^[53]。

3 小结

许多因素可改变肝细胞对酒精的敏感性, 最终导致酒精性肝损害。细胞因子在 ALD 的发生、发展过程中具有重要的作用, 比如细胞因子可促进免疫系统的激活导致慢性酒精性肝炎, 及促进肝细胞凋亡的发生。在 ALD 过程中, 不仅仅有炎症细胞因子水平的增加, 而且同时伴有单核细胞及 Kupffer 细胞所产生的具有保护性的抗炎细胞因子的减少, 如 IL-10^[1]。IL-10 不仅对调控 TNF- α 具有重要的生理功能, 也同时具有抗纤维化的作用。在许多与 ALD 相关的细胞因子中, 尤其有两种细胞因子, 即 TNF- α 和 TGF- β 是引起 ALD 的重要细胞因子, 在 ALD 的发生与发展中具有重要作用。内源性致炎因子 TNF- α 在肝脏主要由激活的 Kupffer 细胞产生, 可以诱导成纤维细胞、平滑肌细胞及血管内皮细胞产生 IL-1、IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte/macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、TGF- β 等细胞因子并能放大这种效应, 与炎症反应、脂质代谢关系密切。TNF- α 也可以导致肝纤维化, 由于它可以激活肝内 Kupffer 细胞及巨噬细胞, 被激活的细胞可分泌 TGF- β , TGF- β 是一个关键的纤维发生调节因子^[3]。研究发现, TGF- β

在酒精引起的肝纤维化病人及实验动物体内的表达都是增加的。因此, TGF- β 也为实验研究及临床治疗干预提供了一个重要的靶点。

[参 考 文 献]

- [1] McClain CJ, Song Z, Barve SS, et al. Recent advances in alcoholic liver disease IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287: 497-502
- [2] Neuman MG. Cytokines—Central factors in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(4): 307-16
- [3] Tilg H, Kaser A, Moschen AR. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases. *Liver Int*, 2006, 26: 1029-39
- [4] Stejskal D, Ruzicka V, Fanfrdlova G, et al. High adiponectin and TNF- α levels in moderate drinkers suffering from liver steatosis: comparison with non-drinkers suffering from similar hepatopathy. *Biomed*, 2005, 149(1): 93-9
- [5] Megan R, McMullen, Michele T, et al. Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 2066-76
- [6] Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1467-76
- [7] Rust C, Gregory J. Apoptosis and liver disease. *Am J Med*, 2000, 108: 567-74
- [8] Jalan R, Williams R, Kaser A, et al. Clinical and cytokine response to anti-TNF antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 2001, 34: 441
- [9] Keane J, Gerson S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J med*, 2001, 345: 1098-104
- [10] Yin M, Wheeler MD, Kono H, et al. Essential role of tumor necrosis factor α in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*, 1999, 117: 942-52
- [11] Ji C, Deng Q, Kaplowitz N. Role of TNF- α in ethanol-induced hyperhomocysteinemia and murine alcoholic liver injury. *Hepatology*, 2004, 40: 442-51
- [12] Crews FT, Collins MA, Dlugos C, et al. Alcohol induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28: 350-64
- [13] Ding WX, Yin XM. Dissection of the multiple mechanisms of TNF- α -induced apoptosis in liver injury. *J Cell Mol Med*, 2004, 8(4): 445-54
- [14] Yin XM, Ding WX. Death receptor activation-induced hepatocyte apoptosis and liver injury. *Curr Mol Med*, 2003, 3(6): 491-508
- [15] Hill D, Shedlofsky S, McClain CJ, et al. Cytokines and liver disease [M]// Remick D, Friedland J. Cytokines in Health and Disease. New York: Dekker, 1997: 401-25
- [16] Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*, 2002, 296: 1634-5
- [17] Kim YM, Kim TH, Chung HT, et al. Nitric oxide prevents tumor necrosis factor α -induced rat hepatocyte apoptosis by the interruption of mitochondrial apoptotic signaling throughs-nitrosylation of caspase-8. *Hepatology*, 2000, 32: 770-8
- [18] Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell*, 2000, 103: 239-52
- [19] Lin A. Activation of the JNK signaling pathway: breaking the brake on apoptosis. *Bioessays*, 2003, 25: 17-24
- [20] Mezey E, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*, 2004, 40(1): 40-6
- [21] Novitskiyi G, Ravi R, Potter JJ, et al. Effects of acetaldehyde and TNF α on the inhibitory κ B- α protein and nuclear factor κ B activation in hepatic stellate cells. *Alcohol Alcohol*, 2005, 40(2): 96-101
- [22] Hirano F, Komura K, Fukawa E, et al. Tumor necrosis factor α (TNF- α) induces RANTES chemokine expression via activation of NF- κ B and p38 MAP kinase: roles of TNF- α in alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 2003, 38(4): 483-9
- [23] Novitskiyi G, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, et al. Identification of a novel NF- κ B binding site with regulation of the murine α_2 (I) collagen promoter. *J Biol Chem*, 2004, 279(15): 15639-44
- [24] Uesugi T, Froh M, Arteel GE, et al. Delivery of I- κ B super-repressor gene with adenovirus reduces early alcohol-induced liver injury in rats. *Hepatology*, 2001, 34(6): 1149-57
- [25] Kono H, Arteel GE, Rusyn I, et al. Ebselen prevents early alcohol-induced liver injury in rats. *Free Radic Biol Med*, 2001, 30: 403-11
- [26] Wang CY, Mayo MW, Baldwin AS. TNF and cancer therapy induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF- κ B. *Science*, 1996, 274: 784-7
- [27] Stepien-Wyrobiec O, Hrycek A, Wyrobiec G. Transforming growth factor β (TGF- β): its structure, function, and role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Postepy Hig Med Dosm*, 2008, 62: 688-93
- [28] Trombly DJ, Woodruff TK, Mayo KE. Roles for transforming growth factor β superfamily proteins in early folliculogenesis. *Semin Reprod Med*, 2009, 27(1): 14-23
- [29] Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor β in human disease. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1350-8
- [30] Crawford SE, Stellmach V, Murphy-Ullrich JE, et al. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF- β 1 *in vivo*. *Cell*, 1998, 93: 1159-70
- [31] Cubero FJ, Natalia Nieto. Ethanol and arachidonic acid synergize to activate Kupffer cells and modulate the fibrogenic response via tumor necrosis factor α , reduced glutathione, and transforming growth factor β -dependent mechanisms. *Hepatology*, 2008, 48(6): 2027-39
- [32] Bissell DM. Chronic liver injury, TGF- β and cancer. *Exp Mol Med*, 2001, 33: 179-90
- [33] Chen WX, Li YM, Yu CH, et al. Quantitative analysis of transforming growth factor β 1 mRNA in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2002, 8: 379-81
- [34] Balasubramanian V, Murugaiyan G, Shukla R, et al. Leptin downregulates ethanol-induced secretion of proinflammatory cytokines and growth factor. *Cytokine*, 2007, 37: 96-100
- [35] McClain CJ, Barve SS, Deaciuc I, et al. Cytokines in alco-

- holic liver disease. *Semin Liver Dis*, 1999, 19: 205-19
- [36] Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, et al. Tumour necrosis factor α is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut*, 2003, 52: 1182-7
- [37] Chung YH, Kim JA, Song BC, et al. Expression of transforming growth factor- α mRNA in liver of patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2000, 89: 977
- [38] Zhang XG, Xu P, Liu Q, et al. Effect of tea polyphenol on cytokine gene expression in rats with alcoholic liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006, 5(2): 268-72
- [39] Zhao J, Chen H, Li Y. Protective effect of bicyclol on acute alcohol-induced liver injury in mice. *Eur J Pharmacol*, 2008, 586(1-3): 322-31
- [40] Gallucci RM, Sloan DK, Odell SJ, et al. Differential expression of liver interleukin-6 receptor- α in female versus male ethanol-consuming rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28: 365-73
- [41] Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13: 357-68
- [42] EI-Assal O, Hong F, Kim WH, et al. IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. *Cell Mol Immunol*, 2004, 1(3): 205-11
- [43] Hong F, Kim WH, Tian Z, et al. Elevated interleukin-6 during ethanol consumption acts as a potential endogenous protective cytokine against ethanol-induced apoptosis in the liver: involvement of induction of Bcl-2 and Bcl-x(L) proteins. *Oncogene*, 2002, 21(1): 32-43
- [44] Swiatkowska-Stodulska R, Bakowska A, Drobinska-Jurowiecka A, et al. Interleukin-8 in the blood serum of patients with alcoholic liver disease. *Med Sci Monit*, 2006, 12(5): 215-20
- [45] Jayatilake A, Shaw S. Stimulation of monocyte interleukin-8 by lipid peroxidation products—a mechanism for alcohol-induced liver injury. *Alcohol*, 1998, 116(2): 119-23
- [46] Ciecko-Michalska I, Bogdal J, Szczepanek M, et al. Study on the serum cytokine level as prognostic factor in the alcoholic liver disease. *Med Sci Monit*, 2003, 9(2): 7-10
- [47] Parlezak A, Schafer C, Schutz T, et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol induced liver disease. *J Hepatol*, 2000, 32: 742-7
- [48] Hanck C, Manigold T, Böcker U, et al. Gene expression of interleukin 18 in unstimulated peripheral blood mononuclear cells of patients with alcoholic cirrhosis. *Gut*, 2001, 49: 106-11
- [49] Li MO, Wan YY, Flavell RA. T cell-produced transforming growth factor- β controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity*, 2007, 26(5): 579-91
- [50] Anderson CF, Lira R, Kamhawi S, et al. IL-10 and TGF- β control the establishment of persistent and transmissible infections produced by *Leishmania tropica* in C57BL/6 mice. *J Immunol*, 2008, 180(6): 4090-7
- [51] Mosmann TR. Properties and functions of interleukin-10. *Adv Immunol*, 1994, 56: 1-26
- [52] Crews FT, Bechara R, Brown LA, et al. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 2006, 30: 720-30
- [53] Herbert DR, Orekov T, Perkins C, et al. IL-10 and TGF- β redundantly protect against severe liver injury and mortality during acute schistosomiasis. *J Immunol*, 2008, 181(10): 7214-20