

DOI: 10.13376/j.cbls/2014120

文章编号: 1004-0374(2014)08-0840-06

酒精与肝脏脂质代谢

朱雅丽, 季晨阳, 乐佳清, 吴俊俊, 王楠, 富浩轩, 吴涛*

(浙江工业大学生物与环境工程学院, 杭州 310032)

摘要: 酒精滥用是一个重大的公共健康问题。酒精通过刺激脂肪酸合成, 抑制脂肪酸的氧化导致肝脏脂质积累, 进而诱发肝细胞病变, 导致脂肪肝的病发。从转录调控脂质代谢的改变, 异常甲硫氨酸代谢对内质网应激反应的作用等方面概述酒精与脂质代谢的相互调控机制, 并阐述了这些调控机制之间的内在联系以及酒精如何影响肝脏脂质代谢, 从而导致脂肪肝形成的最新相关研究进展。

关键词: 酒精; 脂肪酸氧化; 脂肪酸合成; 内质网应激

中图分类号: R595.6; R575.5; TS262.2 **文献标志码:** A

Alcohol and hepatic lipid metabolism

ZHU Ya-Li, JI Chen-Yang, LE Jia-Qing, WU Jun-Jun, WANG Nan, FU Hao-Xuan, WU Tao*

(College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China)

Abstract: Alcohol abuse is a major public health problem. Alcohol induces lipid accumulation in hepatocyte by stimulating lipid synthesis and inhibiting lipid oxidation, further induces hepatocytes lesions and finally leads to the development of steatosis. This review summarized mechanisms of effects of alcohol on lipid metabolism, including alterations of transcriptional regulation of lipid metabolism, effects of abnormal methionine metabolism on the endoplasmic reticulum stress. Then we elaborated intrinsic link among these mechanisms, and how alcohol deranges hepatic lipid metabolism and then leads to the development of fatty liver.

Key words: alcohol; fatty acid oxidation; fatty acid synthesis; endoplasmic reticulum stress

酒精是全球疾病负担的第三大风险因素, 滥用酒精已成为一个损害个人和社会发展的全球性问题, 每年造成 250 万人死亡。酒精具显著成瘾性, 长期、大量地摄入酒精对机体健康产生多方面的影响和危害。酒精已被癌症国际研究机构列为人类致癌物, 酒精可能诱发多种癌症, 包括上呼吸道癌症、结肠/直肠癌、女性乳房癌、肺癌和肝癌等^[1-2]。酒精进入人体后很快经口腔食道胃肠等器官直接通过生物膜进入血液循环, 有 90%~95% 的酒精经血液循环进入肝脏进行代谢。在肝脏中, 酒精被乙醇脱氢酶 (ADH)、微粒体乙醇氧化系统 (MEOS)、过氧化氢酶系统氧化, 形成乙醛。在线粒体内乙醛经过乙醛脱氢酶 (ALDH) 转化为乙酸。乙酸以乙酰 CoA 的形式进入三羧酸循环, 氧化成 H₂O 和 CO₂^[3]。

长期大量饮酒导致的酒精性肝病 (ALD) 的发展进程包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化^[4]。饮酒引起肝脏疾病的第一个也是最常见的变化就是形成脂肪肝。酒精引起的脂肪堆积是一个快速而可逆的过程, 它存在于其他肝脏疾病中。由于这些原因, 脂肪肝最初被视为是 ALD 的惰性病变。但是, 酒精性脂肪肝的形成可能导致后续的酒精性肝炎和肝纤维化等的发展^[5]。以往的研究表明, 酒精性脂肪肝的形成与酒精代谢过程中产生的 NAD⁺/NADH 比值的变化、乙醛的产

收稿日期: 2014-01-25; 修回日期: 2014-03-28

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(31200890)

*通信作者: E-mail: wt_hz@zjut.edu.cn; Tel: 0571-88320242

生、氧化应激和线粒体功能有关^[6]。然而, 这些机制不足以解释清楚酒精性脂肪肝的发生和发展过程。最近, 研究发现了许多新的调控脂质合成、转运和氧化的途径, 以及酒精与这些基本的调控途径间的相互作用机制。本文就酒精对肝脏和机体其他部分的刺激作用, 及其如何导致酒精性脂肪肝的发病等方面作一阐述。

1 酒精对脂肪酸氧化系统的作用

脂肪酸氧化功能的失常, 如过氧化物酶体缺陷以及酰基 CoA 氧化相关的酶的遗传不正常都导致脂肪肝的发病。酒精性脂肪肝的发生机制是 NAD(P)H 积累导致 β - 氧化受到抑制和线粒体脂肪酸氧化脱氢酶的产物抑制^[7-8]。最近的研究报道了另一条可能的调控途径: 酒精通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR α) 和 AMP- 激活的蛋白激酶 (AMPK) 进而抑制脂肪酸的氧化^[9]。PPAR α 和 AMPK 分别是短链脂肪酸和长链脂肪酸氧化的关键调控因子。

1.1 PPAR α

PPAR α 是一种参与调节脂肪酸氧化和运输的核激素受体。当 PPAR α 被激活时, 它与维甲酸 X 受体 (RXR) 结合形成异源二聚体后, 绑定到过氧化物酶体增殖物应答元件上, 激活酰基辅酶 A 氧化酶、肉碱棕榈酰基转移酶 -1 (CPT1) 和脂肪酸结合蛋白 (FABP) 等的转录, 调控脂肪酸转运和氧化途径。在禁食 24 h 后, PPAR α 敲除小鼠脂肪酸氧化受损并出现低血糖、低酮血症、高血清游离脂肪酸 (FFA) 和脂肪肝等现象^[10-11]。这些结果揭示了 PPAR α 在脂质代谢中的重要作用。肝脏中 FFA 的增加会激活 PPAR α , 继而诱导线粒体和过氧化物酶体内 FAA 的 β - 氧化途径相关的基因的表达。在体内实验中, 酒精喂养的 C57BL/6J 小鼠体内 PPAR α mRNA 水平和蛋白浓度都下降, 而且一些 PPAR α 的靶标基因, 如酰基辅酶 A 氧化酶、CPT1、中链酰基辅酶 A 脱氢酶、FABP 等表达也下调^[12-13], 这一结果在体外实验中也得到验证^[14], 而且 PPAR α 敲除小鼠与野生型小鼠相比, 对乙醇诱导的肝损伤更为敏感^[15]。

同时, PPAR α 也参与调控脂肪酸的转运途径。在脂肪酸转运前组装极低密度脂蛋白 (VLDL) 必须有微粒体甘油三酯转运蛋白 (MTP) 参与。然而, 在酒精喂养的动物肝脏中 MTP 水平下降, 用 PPAR α 激动剂处理会上调 MTP 水平并增加 VLDL 的转运效率^[16-17]。因此, 酒精可能通过抑制 PPAR α 途径,

进而抑制脂肪酸氧化、转运途径并抑制甘油三酯的合成, 对脂质代谢产生干扰。

1.2 AMPK

AMPK 是一个新陈代谢主要的调节因子, 它对细胞应激状态 (如氧化应激、能量消耗的减少) 产生反应, 增加能量生成途径 (糖酵解和脂肪酸氧化) 的活动, 并下调对能量的需求 (脂肪酸、胆固醇和蛋白质的合成)。激活 AMPK 可以增加脂肪酸的氧化并抑制其合成; 而抑制 AMPK 可以抑制脂肪酸氧化, 促进脂肪酸合成^[18]。此调控的关键是丙二酰辅酶 A (脂肪酸合成的前体, CPT1 的有效抑制剂)。AMPK 不仅可以通过抑制丙二酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 导致丙二酰辅酶 A 的合成减少, 而且还可以通过激活丙二酰辅酶 A 脱羧酶 (MCD) 导致丙二酰辅酶 A 的降解增加, 继而增加脂肪酸氧化^[19-20]。酒精刺激会引起机体 AMPK 磷酸化程度降低以及活性的降低, 继而引起 ACC 活性增加、CPT1 活性降低以及丙二酰辅酶 A 浓度升高等现象^[21-23]。除此之外, AMPK 可能介导酒精对甾醇调控元件结合蛋白 -1 (SREBP-1) 和 PPAR α 的作用。AMPK 的激活可以通过加速蛋白酶体的降解而降低肝细胞内成熟的 SREBP-1 蛋白的稳定性, 抑制 PPAR α 的活性^[24-25]。You 等^[26]指出, 酒精对 SREBP-1 的激活作用部分是由于 AMPK 受到抑制所引起的。Hu 等^[27]也指出, 酒精通过 AMPK/SREBP-1 信号途径调控甘油三酯的合成。研究发现两种 AMPK 激活剂, 二甲双胍或 5-氨基咪唑 -4- 甲酰 -1-D- 咪唑核糖苷 (AICAR) 可以部分阻断酒精介导的肝肿瘤细胞内 SREBP 依赖的启动子活性^[26,28]。

因此, 酒精通过直接抑制 AMPK, 然后直接或间接 (通过抑制 PPAR α 或 SREBP-1) 调控脂质代谢, 引起肝脏损伤。

2 酒精对脂肪酸合成的作用

在某些实验条件下, 酒精会增加肝脏中脂肪酸的合成作用。这与酒精诱导许多脂肪酸合成的限速酶的合成有关。随着 SREBP-1 的发现, 酒精可能通过转录因子加重脂肪肝的病变^[29]。

2.1 SREBP-1

SREBP 是调控脂肪酸、甘油三酯和胆固醇合成的转录因子。在细胞核内, SREBP 绑定到甾醇应答元件上激活靶标基因的转录。SREBP-1 在转基因小鼠体内的超表达导致大量脂肪肝的形成^[30]。慢性酒精刺激小鼠会导致其肝脏中成熟的活性 SREBP-1c

浓度增加而 SREBP-2 表达水平不变, 这一结果在乙醛介导的体外实验中得到验证^[29]。小鼠急性酒精暴露导致 SREBP-1 mRNA 及其靶标基因表达上调^[31]。SREBP-1c 下游靶标包括: 脂肪酸合成酶 (FAS)、硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 (SCD)、苹果酸酶 (ME)、ATP 柠檬酸裂解酶 (ACL) 以及 ACC 等。所有这些酶都参与脂肪酸的合成步骤, 因此, 酒精通过激活 SREBP-1 影响脂肪酸的合成。

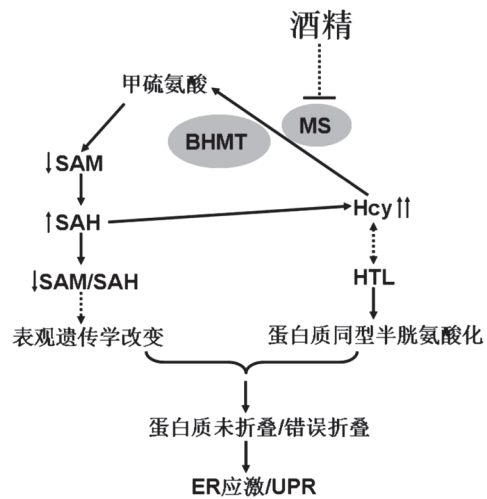
SREBP-1 的活性受几条途径的控制, 其中与 AMPK 相关的途径已经基本阐明。脂多糖 (LPS) 和肿瘤坏死因子 (TNF α) 能诱导肝脏中 SREBP-1 的表达也有报道^[32-33]。2006 年, Kaplowitz 和 Ji^[34] 的研究表明, 诱导内质网 (ER) 应激反应也是激活 SREBP 的主要途径之一。

2.2 同型半胱氨酸(Hcy)和内质网应激

内质网是细胞内负责合成、折叠、转运和熟化蛋白质的细胞器^[35-36]。在正常情况下, 内质网内未折叠肽的涌入和折叠之间处于均衡的稳态。生理条件的改变会影响蛋白质的合成速率, 进而导致内质网和细胞内其他细胞器之间的信号转导途径发生变化, 以适应对新折叠的需求和环境变化。这些生理适应性应答对富含 ER 并负责蛋白质合成的细胞, 如淋巴细胞、胰腺细胞以及肝细胞十分重要。

基因表达有两种重要的表观遗传学规则: CpG (胞嘧啶 (C)、鸟嘌呤 (G), 以及使两者相连的磷酸酯键 (p)) 二核苷酸内胞嘧啶核苷酸甲基化和组蛋白修饰。表观遗传变化与越来越多的疾病相关。这是因为 DNA 甲基化普遍依赖甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM), 而 SAM 会被 S-腺苷高半胱氨酸 (SAH) 抑制。SAM 和 SAH 都与甲硫氨酸代谢有关。细胞内甲硫氨酸通过甲硫氨酸腺苷转移酶 (MAT) 转化为 SAM。SAM 通过提供一个甲酰基到受体分子而转化为 SAH。然后 SAH 转化为 Hcy。Hcy 反过来可以利用 N-5-甲基-THF (5-甲基四氢叶酸) 或甜菜碱作为甲基供体, 分别通过甲硫氨酸合成酶 (MS) 或甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶 (BHMT) 转化为甲硫氨酸 (图 1)。

酒精可以改变肝脏中甲硫氨酸的代谢^[37]。酒精可以导致 Hcy、SAH 浓度的增加以及 SAM/SAH 比例的降低, 并导致肝脏表观遗传学的改变, 继而诱导 ER 应激反应^[38-40]。Hcy 是甲硫氨酸代谢的中间产物, 其大量合成对细胞具有毒性作用。慢性酒精喂养的动物模型体内 Hcy 浓度增加, 一部分是因为缺乏叶酸以及甲硫氨酸合成酶活性降低^[41-42], 其



酒精通过干扰甲硫氨酸代谢, 导致 SAM、SAM/SAH 比例下降, SAH 和 Hcy 浓度上升, 导致肝细胞表观遗传学的改变以及蛋白质同型半胱氨酸化, 进而引起细胞内未折叠和错误折叠的蛋白质的积累, 触发 ER 应激反应。

图1 酒精诱导的ER应激反应机理

结果是 Hcy 转化成甲硫氨酸出现错误, 导致同型半胱氨酸硫代内酯 (homocysteine thiolactone, HTL) 的形成。同时, HTL 可以被硫代内酯水解酶水解为 Hcy^[43]。HTL 导致 Hcy 的毒性作用^[44]。HTL 可以和蛋白质加合物或者蛋白质的赖氨酸侧链或其他游离的氨基反应, 导致蛋白质的同型半胱氨酸化^[44]。这些反应都会导致蛋白的异常折叠并触发 ER 应激反应^[45-46]。未折叠或错误折叠蛋白的积累会触发“未折叠蛋白应答 (UPR)”, 这导致促凋亡蛋白浓度增加以及脂质合成增加等^[47]。研究表明, ER 应激诱导的脂质合成与 SREBP-1 的激活有关。饮食中缺乏叶酸且进行慢性酒精处理的乳猪, 肝脏中 SREBP-1c 浓度和 SAH、Hcy 浓度呈正相关, 与 SAM/SAH 比例负相关^[41]。SAM 的补给可以使 SREBP-1c 的浓度达到正常水平, 这可能是因为 ER 应激反应受到抑制^[48]。尽管 SAM 可以通过增加脂联素浓度来调节 SREBP-1c 浓度^[48], 但甜菜碱也可以调节 SREBP-1c 的浓度^[45]。酒精灌胃的小鼠肝脏 SREBP-1c 浓度增加, 这与 AMPK 活性的变化无关, 且被甜菜碱抑制^[49]。所有这些研究都指出 ER 应激在诱导酒精脂肪肝的发病机制中的突出作用^[46]。

3 酒精性肝病相关其他因子

3.1 脂联素

越来越多的证据表明, 脂联素是一种细胞因子样蛋白, 完全由脂肪细胞分泌, 严格调节脂质代谢,

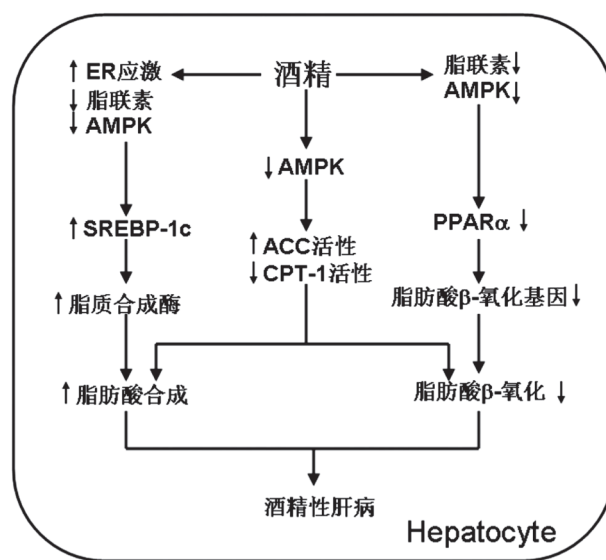
促进脂肪酸的氧化并抑制脂肪生成^[50-52]。细胞膜上的两种主要的脂联素受体已经被鉴别出来, 即脂联素受体 1 (AdipoR1) 和脂联素受体 2 (AdipoR2), 其中 AdipoR2 在肝脏中起主导作用。激活脂联素受体介导的信号会激活 AMPK, 然后通过抑制 SREBP-1c 而抑制脂肪酸合成^[52]。相反, 肝脏中脂联素信号通过激活 PPAR α 和过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α) 刺激脂肪酸的 β -氧化^[51]。因此, 肝脏中脂联素信号转导的结果是脂质积累的减少。酒精性脂肪肝动物模型中存在脂联素和脂联素受体失调现象。酒精暴露减少脂肪组织中脂联素 mRNA 和蛋白质的表达, 导致血清中脂联素浓度下降^[53-55]。慢性酒精暴露也下调肝脏中脂联素受体 mRNA 和蛋白质表达的浓度^[48,53,55]。Xu 等^[56]指出, 重组脂联素通过抑制 ACC、FAS 以及 TNF α 的分泌, 促进 CPT1 的浓度升高而大大减轻酒精性脂肪肝、炎症等症状并抑制血清谷丙转氨酶浓度的升高。因此, 脂联素通过调节多个代谢途径缓解酒精诱导的脂肪肝。

3.2 纤溶酶原激活剂抑制因子 1

纤溶酶原激活剂抑制因子 1 (PAI-1) 主要抑制纤维化, 当细胞产生应激反应时, PAI-1 的表达急剧上升。最近指出 PAI-1 与酒精性脂肪肝有关^[57-58]。血浆 PAI-1 浓度与肝脏 PAI-1 的表达及肝脏脂肪变性程度相关^[55]。急性和慢性酒精暴露使小鼠肝脏中 PAI-1 的 mRNA 表达增加^[59]。AMPK 的激活因子二甲双胍可以抑制脂肪肝, 使酒精对 PAI-1 和肝脏脂质积累的作用减弱。PAI-1 敲除小鼠酒精处理后脂质积累减少, 而且二甲双胍对敲除小鼠的脂质积累没有作用, 表明二甲双胍通过降低 PAI-1 的表达发挥作用^[58]。这些研究发现是否与前面讨论的其他病理途径相关还有待进一步证实。

4 总结

本文综述了酒精对脂质合成和氧化的影响以及酒精诱导脂肪肝形成的途径。酒精对脂质代谢的作用是通过上调 SREBP-1c 的表达和下调 PPAR α 的表达, 诱导脂肪酸合成并抑制脂肪酸的 β -氧化, 进一步会导致酒精性脂肪肝的病发。酒精也通过抑制 AMPK 引起 ACC 活性的增加和 CPT1 活性的下降, 继而导致脂肪酸合成增加和 β -氧化减少 (图 2)。上述研究成果不仅有助于我们进一步阐明体内酒精影响脂质代谢的调控机制, 而且为我们更好地预防和控制酒精性脂肪肝提供理论依据。



酒精通过下调 AMPK、脂联素或者激活内质网应激, 间接上调 SREBP-1c 的水平。而 SREBP-1c 通过上调脂质合成基因, 促进脂肪酸的合成。酒精通过下调 AMPK 和脂联素的水平, 间接抑制 PPAR α 的表达, 进一步导致脂肪酸 β -氧化受到抑制。另外, 酒精还可以通过直接抑制 AMPK, 致使 ACC 活性下降而 CPT1 活性增加, 这两者分别参与脂肪酸合成和脂肪酸氧化。这三条途径的作用结果是脂肪酸合成增加而脂肪酸氧化受阻, 并进一步诱导酒精性脂肪肝的病发。

图2 酒精性脂肪肝的发病机制

[参 考 文 献]

- [1] Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens-Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*, 2009, 10:1033-4
- [2] Pelucchi C, Tramaceri I, Boffetta P, et al. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Cancer*, 2011, 63(7): 983-90
- [3] 张卫强, 苏乐群, 王文奇. 酒精代谢酶基因多态性与酒精性肝病关系. *药品评价*, 2010, 7(8): 42-6
- [4] 邬升, 郑世华, 全巧云. 酒精性肝病发病机制的研究进展. *实用医学杂志*, 2013, 29(12): 2049-50
- [5] Seth D, Haber P.S, Syn WK, et al. Pathogenesis of alcohol-induced liver disease: classical concepts and recent advances. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26: 1089-105
- [6] Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis*, 2012, 16(4): 667-85
- [7] Mantena SK, King AL, Andringa KK, et al. Novel interactions of mitochondria and reactive oxygen/nitrogen species in alcohol mediated liver disease. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(37): 4967-73
- [8] Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc*, 2006, 65(3): 278-90
- [9] Crabb DW, Galli A, Fischer M, et al. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver: role of peroxisome proliferator-activated receptor α . *Alcohol*, 2004, 34(1): 35-8

- [10] Costet P, Legendre C, More J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α -isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *J Biol Chem*, 1998, 273(45): 29577-85
- [11] Kersten S, Seydoux J, Peters JM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting. *J Clin Invest*, 1999, 103(11): 1489-98
- [12] Kong L, Ren W, Li W, et al. Activation of peroxisome proliferator activated receptor α ameliorates ethanol induced steatohepatitis in mice. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 246-54
- [13] Nan YM, Kong LB, Ren WG, et al. Activation of peroxisome proliferator activated receptor α ameliorates ethanol mediated liver fibrosis in mice. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 11-21
- [14] Galli A, Pinaire J, Fischer M, et al. The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor α is inhibited by ethanol metabolism. A novel mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver. *J Biol Chem*, 2001, 276(1): 68-75
- [15] Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology*, 2004, 40(4): 972-80
- [16] Ameen C, Edvardsson U, Ljungberg A, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor α increases the expression and activity of microsomal triglyceride transfer protein in the liver. *J Biol Chem*, 2005, 280(2): 1224-9
- [17] Sugimoto T, Yamashita S, Ishigami M, et al. Decreased microsomal triglyceride transfer protein activity contributes to initiation of alcoholic liver steatosis in rats. *J Hepatol*, 2002, 36(2): 157-62
- [18] Lian Z, Li Y, Gao J, et al. A novel AMPK activator, WS070117, improves lipid metabolism discords in hamsters and HepG2 cells. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 67-74
- [19] Ruderman NB, Park H, Kaushik VK, et al. AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise. *Acta Physiol Scand*, 2003, 178(4): 435-42
- [20] Saha AK, Ruderman NB. Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase: an expanding partnership. *Mol Cell Biochem*, 2003, 253(1-2): 65-70
- [21] Clugston RD, Jiang H, Lee MX, et al. Altered hepatic lipid metabolism in C57BL/6 mice fed alcohol: a targeted lipidomic and gene expression study. *J Lipid Res*, 2011, 52(11): 2021-31
- [22] You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(1): G1-6
- [23] Garcia-Villafranca J, Guillen A, Castro J. Ethanol consumption impairs regulation of fatty acid metabolism by decreasing the activity of AMP-activated protein kinase in rat liver. *Biochimie*, 2008, 90(3): 460-6
- [24] Sozio MS, Lu C, Zeng Y, et al. Activated AMPK inhibits PPAR- α and PPAR- γ transcriptional activity in hepatoma cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301(4): G739-47
- [25] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 2001, 108(8): 1167-74
- [26] You M, Matsumoto M, Pacold CM, et al. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology*, 2004, 127(6): 1798-808
- [27] Hu M, Wang F, 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. *Hepatology*, 2012, 55(2): 437-46
- [28] Tomita K, Tamiya G, Ando S, et al. AICAR, an AMPK activator, has protective effects on alcohol-induced fatty liver in rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 2005, 29(12 Suppl): 240S-5S
- [29] You M, Fischer M, Deeg MA, et al. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem*, 2002, 277(32): 29342-7
- [30] Shimano H, Horton JD, Hammer RE, et al. Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a. *J Clin Invest*, 1996, 98(7): 1575-84
- [31] Yin HQ, Kim M, Kim JH, et al. Differential gene expression and lipid metabolism in fatty liver induced by acute ethanol treatment in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 223(3): 225-33
- [32] Fon Tacer K, Kuzman D, Seliskar M, et al. TNF α interferes with lipid homeostasis and activates acute and proatherogenic processes. *Physiol Genomics*, 2007, 31(2): 216-27
- [33] Endo M, Masaki T, Seike M, et al. TNF- α induces hepatic steatosis in mice by enhancing gene expression of sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c). *Exp Biol Med* : Maywood, 2007, 232(5): 614-21
- [34] Kaplowitz N, Ji C. Unfolding new mechanisms of alcoholic liver disease in the endoplasmic reticulum. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21 Suppl 3: S7-9
- [35] Song Y, Jiang Y, Ying W, et al. Quantitative proteomic survey of endoplasmic reticulum in mouse liver. *J Proteome Res*, 2010, 9(3): 1195-202
- [36] Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 623-34
- [37] Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ, et al. Effects of prolonged ethanol feeding on methionine metabolism in rat liver. *Biochem Cell Biol*, 1987, 65(3): 230-3
- [38] Esfandiari F, Villanueva JA, Wong DH, et al. Chronic ethanol feeding and folate deficiency activate hepatic endoplasmic reticulum stress pathway in micropigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289(1): G54-63
- [39] Esfandiari F, Medici V, Wong DH, et al. Epigenetic regulation of hepatic endoplasmic reticulum stress pathways in the ethanol-fed cystathionine β synthase-deficient mouse. *Hepatology*, 2010, 51(3): 932-41
- [40] Joan O, Jennifer D, Jun L, et al. Epigenetics of proteasome inhibition in the liver of rats fed ethanol chronically.

- World J Gastroenterol, 2009, 15(6): 705-12
- [41] Barak AJ, Beckenhauer HC, Junnila M, et al. Dietary betaine promotes generation of hepatic S-adenosylmethionine and protects the liver from ethanol-induced fatty infiltration. *Alcohol Clin Exp Res*, 1993, 17(3): 552-5
- [42] Trimble KC, Molloy AM, Scott JM, et al. The effect of ethanol on one-carbon metabolism: increased methionine catabolism and lipotrope methyl-group wastage. *Hepatology*, 1993, 18(4): 984-9
- [43] Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J Biol Chem*, 2000, 275(6): 3957-62
- [44] Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(4): 470-87
- [45] Ji C, Kaplowitz N. Betaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice. *Gastroenterology*, 2003, 124(5): 1488-99
- [46] Dara L, Ji C, Kaplowitz N. The contribution of endoplasmic reticulum stress to liver diseases. *Hepatology*, 2011, 53(5): 1752-63
- [47] Braakman I, Bulleid NJ. Protein folding and modification in the mammalian endoplasmic reticulum. *Annu Rev Biochem*, 2011, 80: 71-99
- [48] Esfandiari F, You M, Villanueva JA, et al. S-adenosylmethionine attenuates hepatic lipid synthesis in micropigs fed ethanol with a folate-deficient diet. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(7): 1231-9
- [49] Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol*, 2006, 45(5): 717-24
- [50] Liu Q, Yuan B, Lo KA, et al. Adiponectin regulates expression of hepatic genes critical for glucose and lipid metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(36): 14568-73
- [51] You M, Rogers CQ. Adiponectin: a key adipokine in alcoholic fatty liver. *Exp Biol Med*: Maywood, 2009, 234(8): 850-9
- [52] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 2005, 26(3): 439-51
- [53] Ajmo JM, Liang X, Rogers CQ, et al. Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(4): G833-42
- [54] Chen X, Sebastian BM, Nagy LE. Chronic ethanol feeding to rats decreases adiponectin secretion by subcutaneous adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(2): E621-8
- [55] Song Z, Zhou Z, Deaciuc I, et al. Inhibition of adiponectin production by homocysteine: a potential mechanism for alcoholic liver disease. *Hepatology*, 2008, 47(3): 867-79
- [56] Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*, 2003, 112(1): 91-100
- [57] Beier JI, Arteel GE. Alcoholic liver disease and the potential role of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrin metabolism. *Exp Biol Med*: Maywood, 2012, 237(1): 1-9
- [58] Massey VL, Arteel GE. Acute alcohol-induced liver injury. *Front Physiol*, 2012, 3: 1-8
- [59] Bergheim I, Guo L, Davis MA, et al. Metformin prevents alcohol-induced liver injury in the mouse: Critical role of plasminogen activator inhibitor-1. *Gastroenterology*, 2006, 130(7): 2099-112