

微小RNA在酒精致肝损伤中的作用机制研究进展

王序兵, 赵艳洁, 于典科

青岛大学公共卫生学院, 山东 青岛 266000

摘要:

微小RNA (microRNA) 可通过结合基因的3'-非转译区域降解mRNA或抑制翻译进程, 其在化学性肝损伤中的作用已成为近年来毒理学研究的热点之一。酒精性肝损伤是一个全球性的健康问题, 酒精在肝脏中的代谢及毒性机理已较为清晰, 但microRNA对酒精代谢及肝脏损伤过程的调控机制研究刚刚兴起。本综述主要介绍microRNA对酒精代谢酶、氧化应激及炎症相关基因的调控作用, 并探讨其在酒精性肝损伤中的作用机制。

关键词: 微小RNA; 酒精代谢; 氧化应激; 免疫炎症; 肝损伤

Advances on mechanism of microRNA in alcohol-induced liver injury WANG Xu-bing, ZHAO Yan-jie, YU Dian-ke (School of Public Health, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China)

Abstract:

MicroRNA can bind to the 3' untranslated region (3'UTR) of a target gene and then degrade mature mRNA or suppress relevant translational process, and its roles in chemical induced liver injury have been a toxicological research focus. Alcoholic liver injury becomes a global health burden, and the alcohol metabolism and toxic mechanism in the liver have been almost identified, but research on the regulatory roles of microRNA in alcoholic liver injury is still on the way. In this review, we summarized the biological roles of microRNA in regulating alcohol metabolizing enzymes, oxidative stress genes, and inflammation factors, and the potential regulatory mechanisms disturbing alcoholic liver injury.

Keywords: microRNA; alcohol metabolism; oxidative stress; immune inflammation; liver injury

酒精性肝损伤是一个全球性的健康问题^[1], 长期饮用酒精会导致多种肝脏疾病, 初期表现为酒精性脂肪肝, 进而发展成酒精性肝炎、酒精性肝纤维化, 最终导致酒精性肝硬化。酗酒严重者可诱发体内大量的肝细胞坏死, 导致肝脏功能衰竭。据国家酒精中毒研究所的数据表明, 酗酒导致的肝功能衰竭是美国的第12位死因, 仅2007年便导致14 364人死亡^[2]。此外, 酒精是200多种疾病的环境诱因, 是60余种疾病的直接原因。中国近年来酒精性肝病的患病率显著上升, 与饮酒的快速增长相关^[3]。到目前为止, 还没有预测酒精性肝损伤的敏感生物标志物, 也没有治疗酒精性肝病的特异可靠药物, 这表明乙醇在体内的代谢调控机制非常复杂。

肝脏是乙醇代谢的主要部位, 也是乙醇所致肝损伤的主要靶器官^[4]。在人类中观察到乙醇代谢的显著个体差异, 部分归因于遗传背景、年龄、性别和健康状况的差异^[5]。例如, 研究表明乙醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 和乙醛脱氢酶 (acetaldehyde dehydrogenase, ALDH) 基因中的功能性遗传变异会影响乙醇代谢酶的活性或表达水平, 从而改变乙醇的分解速率^[6-7]。ADH和ALDH是两个酶的家族, ADH家族由多个同工酶和等位酶组成, 而ALDH超家族有19个功能相关的家族成员^[8]。除了ADHs和ALDHs成员 (特别是ADHs和ALDH2) 在酒精代谢中的主要功能外, ADHs和ALDHs还参与代谢包括药物在内

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19647

基金项目

国家自然科学基金项目 (81903354)

作者简介

王序兵 (1990—), 男, 硕士生;
E-mail: 545373436@qq.com

通信作者

于典科, E-mail: dianke.yu@qdu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-09-23

录用日期 2020-02-04

文章编号 2095-9982(2020)04-0406-06

中图分类号 R11

文献标志码 A

►引用

王序兵, 赵艳洁, 于典科. 微小RNA在酒精致肝损伤中的作用机制研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (4): 406-411.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19647

Funding

This study was funded.

Correspondence to

YU Dian-ke, E-mail: dianke.yu@qdu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2019-09-23

Accepted 2020-02-04

►To cite

WANG Xu-bing, ZHAO Yan-jie, YU Dian-ke. Advances on mechanism of microRNA in alcohol-induced liver injury[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(4): 406-411.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19647

的一系列重要生物化学物质^[9]。乙醇在体内的代谢过程中可诱导细胞发生炎症反应和氧化应激,从而造成不同程度的肝损伤,酒精性肝损伤是多种效应相互作用的结果。肝脏中库普弗细胞(Kupffer细胞)分泌的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)在酒精性肝损伤中起重要的介导作用^[10]。Kupffer细胞上的Toll样受体(Toll-like receptors, TLR) 4与脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合后触发TNF- α 的释放,脂多糖在肠腔内的移位导致肝脏的稳态失衡。

另一方面,包括DNA甲基化、非编码RNA和组蛋白修饰在内的表观遗传修饰,被认为是调节基因表达的,与基因型无关的新机制,进而导致乙醇和其他化学物质的代谢和毒性的个体差异性^[11-14]。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长度约22个核苷酸的非编码单链RNA分子,在药物代谢酶(drug metabolizing enzyme, DME)和核受体的调节中具有重要的调节作用^[15-17]。大多数miRNAs的miRNA反应元件(miRNA response element, MRE)位于靶基因的3'-非转录区(untranslated regions, UTR)区域,miRNA与MRE的相互作用导致mRNA降解或翻译抑制。以往的研究表明,ALDH5A1受miRNA hsa-miR-29a-3p抑制,CYP2E1^[18-19]受多个miRNAs调控。观察到miR-378a-5p和miR-214-3p与CYP2E1的3'-UTR结合,降低CYP2E1的表达和酶活性,而miR-552通过与CYP2E1的3'-UTR和CYP2E1启动子区域相互作用,抑制CYP2E1的产生^[20]。据我们所知,虽然有一些研究观察到miRNAs与一些药物代谢基因之间的相互作用,但还没有系统的分析来阐明miRNAs在酒精分解代谢途径基因表达中的功能意义,特别是ADH和ALDH基因。近年来,miRNA对酒精代谢通路、氧化应激、免疫炎症通路关键分子的调控作用被逐渐解析,其在酒精性肝损伤的诊断和治疗中的作用也备受关注。

1 酒精性肝损伤

1.1 酒精在体内的代谢

酒精进入人体后经胃肠道吸收,约90%在肝脏内氧化代谢,剩下的2%~10%由尿液、汗腺等形式排出体外^[21]。ADH乙醇氧化体系、线粒体乙醇氧化(microsomal ethanol oxidizing system, MEOS)体系和过氧化氢酶3个体系共同完成对体内乙醇的代谢。肝细胞液中的酒精在ADH的作用下生成乙醛,再氧化成乙酸,最后进入三羧酸循环彻底氧化成二氧化碳和

水,并释放能量,产生ATP。酒精代谢与肝细胞线粒体功能也密切相关,此过程在烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP⁺)作为辅酶,在O₂存在下使酒精氧化成乙酸和水。另外,还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)、H⁺和O₂在NADPH氧化酶的作用下,氧化成NADP⁺和过氧化氢,再经过氧化氢酶的作用将乙醇氧化成乙醛和水;过氧化氢酶还可将次黄嘌呤、水和O₂氧化成过氧化氢,由过氧化氢酶催化与酒精反应生成乙醛和水^[22]。酒精及酒精代谢的效应是造成肝脏损伤的直接原因,当肝脏受到不同程度的损害时,会刺激ADH由肝脏内释放后进入血液,从而使血清内ADH酶的活性显著升高,乙醇氧化成乙醛过程加速,对肝细胞损伤更加明显^[23]。

1.2 氧化应激

氧化应激机制是酒精性肝损伤的主要发病机制,在酒精性肝损伤发生、发展过程中起着重要作用^[24]。有研究表明酒精引起细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(relative nitrogen species, RNS)介导的氧化应激反应,激活凋亡信号通路和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路等引起肝细胞损伤,而核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路的激活可以抑制氧化应激,对肝细胞起保护作用^[24]。长期大量饮酒会导致肝脏内ROS和RNS等自由基含量增加,肝脏对自由基的清除能力下降,使细胞内氧化与抗氧化状态失衡^[25]。ROS会引起线粒体功能障碍,核苷酸碱基的硝化去氨基,导致DNA损伤,诱导细胞死亡^[26]。

1.3 Kupffer细胞和免疫反应

Kupffer细胞是肝脏中常驻的巨噬细胞,识别细胞内和细胞外的LPS信号后发生活化^[27]。目前的研究表明Kupffer细胞在酒精性肝病的发生和进展中起重要作用^[28]。在乙醇暴露下,由于肠道通透性增加,肠道释放革兰氏阴性细菌衍生的LPS,引起免疫应答的激活。LPS将信号传递给TLR4及其共受体,刺激Kupffer细胞释放TNF- α ,诱发细胞死亡,导致酒精性肝损伤。

由Kupffer细胞产生的TNF- α 引起的肝脏危害包括脂肪变性、炎症和肝细胞损伤。Kupffer细胞和循环巨噬细胞分泌各种细胞因子。慢性酒精中毒患者血清TNF- α 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8和IL-12水平明显升高。另外,代谢产物乙醛通过miRNA对肝细胞中

的蛋白质进行调控修饰,使之成为诱发自身免疫反应的抗原^[29]。

2 miRNA与酒精性肝损伤

2.1 miRNA调控酒精关键代谢酶

ADH、ALDH和细胞色素P450 (cytochrome P450, CYP) 2E1在肝脏酒精代谢中起关键作用。在酒精代谢过程中,ADH和CYP2E1氧化乙醇生成乙醛,ALDH转化乙醛生成乙酸。理论上讲,乙醛的堆积量与肝脏中ADH、ALDH和CYP2E1酶蛋白的表达和降解速度有关。肝脏中miRNA种类丰富,可参与炎症反应、细胞凋亡和肝细胞再生等多种生命过程^[30]。当肝细胞发出受损或致病性感染信号时,miRNA可作为应答者参与调控肝脏的免疫反应,miRNA表达失调可能是肝脏疾病发生的重要原因。多种miRNA参与调控酒精代谢基因,并且在肝脏中表达丰富,例如miR-214、miR-122-5p、miR-29a、miR-224等,其调控作用分别在细胞和小鼠实验中都得到了验证,证明这些miRNAs确实对酒精代谢酶起着上调或下调的作用。同时,miRNA还可作为一种关键调节因子,通过减少乙醇代谢过程中酶的数量,限制乙醛产生的速率和乙醛在肝细胞中的存量,从而减轻乙醇对肝细胞产生的危害^[31]。在早期的肝损伤中可以观察到保护性miRNA表达下调,对应CYP酶的表达水平上调,miRNA与CYP酶的表达呈现负相关趋势^[31]。实验证据表明,miR-214可特异性结合于CYP2E1的3'-UTR区,可显著抑制肝脏细胞中酒精暴露诱导的CYP2E1表达^[19]。另外,miR-122是肝损伤后血清中可检测到的一种高度肝特异性标记物^[32]。miR-122可以抑制CYP1A2、CYP3A4 mRNA的表达,miR-122-5p通过结合CYP1A2、CYP3A4的mRNA 3'-UTR区域,抑制mRNA的翻译过程^[31]。这些发现都表明miRNA-122对CYP2E1家族的代谢酶有一定的调控作用,从而间接影响这些酶代谢酒精的能力。在动物实验中发现了miR-122基因在酒精性肝损伤和晚期纤维化小鼠肝细胞中的表达显著降低,血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)的水平升高^[33]。另外,miR-224是ALDH2的表观调控因子,实验证据表明miR-224可与ALDH2的3'-UTR结合,进而下调ALDH2的表达。当miR-224过表达后,肝脏内的甘油三酯产量下降,细胞凋亡率增加^[34]。ALDH2在肝和胃中都有较高的表达,是酒精代谢途径中最重要的代谢酶之一,在酒精代谢产物乙醛的解毒中起着重要的作用。

有研究发现,ALDH2缺乏在患者和小鼠模型中都加剧了酒精相关性肝癌的发展。在慢性酒精暴露后,ALDH2缺乏的肝细胞通过细胞外小泡产生大量有害的氧化线粒体DNA,这些线粒体DNA可以传递到相邻的原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞中,激活多种致癌途径,促进HCC的进展^[35]。上述发现均表明miR-224可以调节酒精代谢酶的表达,miR-224过表达后可能会加剧酒精性肝损伤的发展。此外,研究还发现miR-29a参与肝脏中ALDH5A1的表达^[18],对酒精代谢基因也有一定的调节作用。每种不同的miRNA对乙醇代谢酶的调控作用不一样,有多个miRNA共同调节同一个基因,也有一个miRNA同时对多个代谢酶进行调节,从而直接或间接影响酶代谢酒精的能力,对酒精性肝损伤起着加剧或保护性的作用。

2.2 miRNA调控氧化应激

氧化应激属于酒精性肝损伤的核心,由于乙醇的大量摄入使得乙醇在体内代谢失衡,乙醇及其代谢产物导致细胞发生氧化应激,从而使机体的抗氧化系统失调,在较短的时间内会造成不同程度的肝细胞死亡。miRNA作为一种小RNA分子在细胞发生氧化应激时起着关键的调节作用,对酒精性肝损伤具有保护作用。miR-122、miR-155是酒精性肝损伤中含量增高的两种小RNA分子。有研究指出,当细胞发生应激时,miR-155可通过对靶基因的调控来调节氧化应激,并且线粒体应激时的产物的生成以及有害物质的清除也与miR-155有关^[36]。两种miRNAs的缺失都会促进细胞凋亡,会使氧化应激失衡,引起炎症反应^[37]。另有实验研究表明小鼠敲除miR-155基因加重了酒精所致的肝损伤,并发现血清谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和ALT的水平升高^[38]。在miR-155缺陷的情况下,可通过增强p65的表达从而激活NF- κ B信号通路,miR-155通过介导核因子(nuclear factor, NF)- κ B信号通路来保护小鼠对酒精诱导的肝损伤^[39]。与此同时,敲除小鼠miR-155基因可显著增加酒精致肝损伤的发病风险,miR-122、miR-155通过调控氧化应激基因表达,影响线粒体应激产物生成及清除过程^[33, 40]。另外,miR-214可特异性结合于CYP2E1的3'-UTR区,抑制肝脏细胞中酒精暴露诱导的CYP2E1表达^[19]。与此同时,CYP2E1介导的乙醇代谢由于ROS的增加而引起氧化应激^[41],说明miR-214可能会调控CYP2E1的表达从而间接影响由乙醇代谢引起的氧化应激。

2.3 miRNA 调控炎症反应

酒精的大量摄入可导致抗氧化系统短时间内完全失调,造成肝细胞的大面积死亡,诱发炎症反应。miRNA 可能在氧化应激及炎症反应方面起重要的调节作用,抵御酒精性肝损伤。

miR-155 是在酒精性肝损伤发生后含量升高的一种小 RNA 分子,研究发现体内 miR-155 的缺失会导致细胞凋亡,诱导炎症反应^[40]。miR-155 缺失后,肝脏中各种炎症介质如 TNF- α 和 IL-6 的水平显著增加^[42]。NF- κ B 是一种由 p50 和 p65 亚基组成的异源二聚体转录因子,是酒精性肝损伤过程中多种炎症和免疫反应的调节因子,有证据显示 NF- κ B 调控 miR-155 的表达^[9]。另有研究发现 miR-155 在巨噬细胞中而对炎症因子 TNF- α 的分泌发挥着积极的作用^[43]。酒精可在巨噬细胞中诱导 miR-155 表达,而 miR-155 含量与 TNF- α 表达水平呈正相关^[27]。动物实验表明,酒精暴露使小鼠 miR-155 水平升高, Kupffer 巨噬细胞活化,促使细胞释放更多的 TNF- α ^[29]。由此可以看出,miR-155 不仅在酒精性肝损伤发生后表达升高,还参与了酒精引起的炎症反应。

酒精性肝损伤的重要病理特征是脂质代谢紊乱和肝细胞凋亡。miR-122 和 miR-34a 是脂肪性肝炎中最常见的两个表达失调的 miRNAs^[43]。在酒精引起的肝损伤中,血清/血浆 miR-122 水平与 ALT 升高有关^[36]。人源重组蛋白 SIRT1 在保护细胞免受氧化应激和 DNA 损伤方面起着重要作用^[35], miR-34a 是该基因重要的调控分子。miR-34a 的过表达可直接抑制 SIRT1 的表达,进而导致乙酰化 p53 水平和 p53 作用蛋白(如 p21) 的升高,诱导 p53 表达型肿瘤细胞的凋亡^[35]。

3 展望

miRNA 有可能成为人类酒精性肝损伤的生物标志物。事实上,在酒精性肝损伤患者的肝脏和血液中都发现了放松调控的 miRNA。由于其固有的稳定性,miRNA 可以作为肝损伤的血液检测指标。对血清或血浆中 miRNA 表达的分析可能是一种基于血液诊断人类酒精性肝损伤和其他肝脏疾病的富有前景的方法。

miRNA 在酒精性肝损伤中的作用无疑是至关重要的。当酒精进入人体内,首先经过酒精代谢酶进行氧化,但在此过程中,miRNA 对酒精代谢酶也起着关键的调节作用,通过对酶的调控间接影响酒精的代谢速率和酒精在体内的存储量,从而对酒精性肝损伤发

挥促进或者抑制的作用。酒精性肝损伤的过程开始于酒精的消耗和暴露,酒精也会影响 miRNA 的表达。例如,酒精还可以调节肝脏中的 miRNA (miR-122 和 miR-34a) 的表达,从而促进肝细胞的存活。随着酒精消耗量的增加,肝脏中的 miRNA 也随之改变,肝脏内的 miRNA 表达丰富多样,一种 miRNA 可以调控多个酒精代谢基因,一种酒精代谢基因也可以被多种 miRNA 调控。除此之外,miRNA 还参与酒精导致的氧化应激以及炎症反应等行为,因此,miRNA 调控酒精代谢基因的机制复杂多变。

尽管 miRNA 在酒精性肝损伤中的作用机制尚未明确,但现有证据已证明 miRNA 在酒精性肝损伤的发展、致病和调节中发挥着关键作用。另外,miRNA 可稳定存在于血浆中的特性,使其具备成为酒精或其他因素致肝细胞损伤的生物标记物的潜能^[31]。寻找肝脏中酒精特异性应答 miRNA,用来代替常规肝脏损伤检测指标,是科学家们正在努力的方向。

参考文献

- [1] MASSEY VL, ARTEEL GE. Acute alcohol-induced liver injury [J]. *Front Physiol*, 2012, 3 : 193.
- [2] POMPILI M, SERAFINI G, INNAMORATI M, et al. Suicidal behavior and alcohol abuse [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7 (4) : 1392-1431.
- [3] HEO MJ, KIM TH, YOU JS, et al. Alcohol dysregulates miR-148a in hepatocytes through FoxO1, facilitating pyroptosis via TXNIP overexpression [J]. *Gut*, 2019, 68 (4) : 708-720.
- [4] MELLO T, POLVANI S, GALLI A. Peroxisome proliferator-activated receptor and retinoic X receptor in alcoholic liver disease [J]. *PPAR Res*, 2009, 2009 : 748174.
- [5] LIANGPUNSAKUL S, HABER P, MCCAUGHAN G W. Alcoholic liver disease in Asia, Europe, and North America [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (8) : 1786-1797.
- [6] DINIS-OLIVEIRA RJ. Oxidative and non-oxidative metabolomics of ethanol [J]. *Curr Drug Metab*, 2016, 17 (4) : 327-335.
- [7] BIRLEY AJ, JAMES MR, DICKSON PA, et al. ADH single nucleotide polymorphism associations with alcohol metabolism *in vivo* [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18 (8) : 1533-1542.
- [8] RODENHISER D, MANN M. Epigenetics and human disease : translating basic biology into clinical applications [J]. *CMAJ*, 2006, 174 (3) : 341-348.

- [9] MCDANIEL K, HERRERA L, ZHOU T, et al. The functional role of microRNAs in alcoholic liver injury [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18 (2) : 197-207.
- [10] SZABO G, BALA S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16 (11) : 1321-1329.
- [11] MOSS T J, WALLRATH L L. Connections between epigenetic gene silencing and human disease [J]. Mutat Res, 2007, 618 (1/2) : 163-74.
- [12] RESENDIZ M, MASON S, LO C L, et al. Epigenetic regulation of the neural transcriptome and alcohol interference during development [J]. Front Genet, 2014, 5 : 285.
- [13] MENG F, GLASER S S, FRANCIS H, et al. Epigenetic regulation of miR-34a expression in alcoholic liver injury [J]. Am J Pathol, 2012, 181 (3) : 804-817.
- [14] DAVISON J M, MELLOTT T J, KOVACHEVA V P, et al. Gestational choline supply regulates methylation of histone H3, expression of histone methyltransferases G9a (Kmt1c) and Suv39h1 (Kmt1a), and DNA methylation of their genes in rat fetal liver and brain [J]. J Biol Chem, 2009, 284 (4) : 1982-1989.
- [15] DLUZEN D F, LAZARUS P. MicroRNA regulation of the major drug-metabolizing enzymes and related transcription factors [J]. Drug Metab Rev, 2015, 47 (3) : 320-334.
- [16] YU A M. Role of microRNAs in the regulation of drug metabolism and disposition [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5 (12) : 1513-1528.
- [17] SONG G, WANG L. Transcriptional mechanism for the paired miR-433 and miR-127 genes by nuclear receptors SHP and ERR γ [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36 (18) : 5727-5735.
- [18] YU D, TOLLESON W H, KNOX B, et al. Modulation of ALDH5A1 and SLC22A7 by microRNA hsa-miR-29a-3p in human liver cells [J]. Biochem Pharmacol, 2015, 98 (4) : 671-680.
- [19] WANG Y, YU D, TOLLESON W H, et al. A systematic evaluation of microRNAs in regulating human hepatic CYP2E1 [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 138 : 174-184.
- [20] MIAO L, YAO H, LI C, et al. A dual inhibition : microRNA-552 suppresses both transcription and translation of cytochrome P450 2E1 [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859 (4) : 650-662.
- [21] SAMSON M, BONNOTTE B. From pathogenesis of giant cell arteritis to new therapeutic targets [J]. Rev Med Interne, 2017, 38 (10) : 670-678.
- [22] 李业钊, 李航. 乙醇代谢酶与乙醇性肝损伤 [J]. 医学综述, 2008, 14 (18) : 2788-2791.
- [23] 李南珠. 乙醇在肝脏中的代谢与乙醇性肝损伤 [J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10 (3) : 128-129.
- [24] 夏婷, 张瑾, 姚佳慧, 等. 氧化应激在酒精性肝病中作用机制的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33 (10) : 1353-1356.
- [25] MANZO-AVALOS S, SAAVEDRA-MOLINA A. Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption [J]. Int J Environ Res Public Health, 2010, 7 (12) : 4281-4304.
- [26] BARONE R, RAPPÀ F, MACALUSO F, et al. Alcoholic liver disease : a mouse model reveals protection by *Lactobacillus fermentum* [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2016, 7 (1) : e138.
- [27] BALA S, MARCOS M, KODYS K, et al. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor α (TNF α) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (2) : 1436-1444.
- [28] THURMAN R G. II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin [J]. Am J Physiol, 1998, 275 (4) : G605-G611.
- [29] ANSARI R A, HUSAIN K, RIZVI S A. Role of transcription factors in steatohepatitis and hypertension after ethanol : the epicenter of metabolism [J]. Biomolecules, 2016, 6 (3) : 29.
- [30] 杨森, 万敬员. microRNA 在对乙酰氨基酚所致肝损伤中抗损伤作用研究进展 [J]. 生命的化学, 2018, 38 (4) : 582-588.
- [31] GILL P, BHATTACHARYA S, MCCULLOUGH S, et al. MicroRNA regulation of CYP1A2, CYP3A4 and CYP2E1 expression in acetaminophen toxicity [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1) : 12331.
- [32] SATISHCHANDRAN A, AMBADE A, RAO S, et al. MicroRNA 122, Regulated by GRLH2, protects livers of mice and patients from ethanol-induced liver disease [J]. Gastroenterology, 2018, 154 (1) : 238-252.e237.
- [33] WANG X, LIU M, ZHANG C, et al. Antioxidant activity and protective effects of enzyme-extracted *Oudemansiella radiata* polysaccharides on alcohol-induced liver injury [J]. Molecules, 2018, 23 (2) : 481.

- [34] SONG L, ZHANG Z R, ZHANG J L, et al. MicroRNA-122 is involved in oxidative stress in isoniazid-induced liver injury in mice [J]. Genet Mol Res, 2015, 14 (4) : 13258-13265.
- [35] KIM H J, JOE Y, YU J K, et al. Carbon monoxide protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by modulating the miR-34a/SIRT1 pathway [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852 (7) : 1550-1559.
- [36] SHARAPOVA T, DEVANARAYAN V, LEROY B, et al. Evaluation of miR-122 as a serum biomarker for hepatotoxicity in investigative rat toxicology studies [J]. Vet Pathol, 2016, 53 (1) : 211-221.
- [37] FUSELER J W, MERRILL D M, ROGERS J A, et al. Analysis and quantitation of NF- κ B nuclear translocation in tumor necrosis factor alpha (TNF- α) activated vascular endothelial cells [J]. Microsc Microanal, 2006, 12 (3) : 269-276.
- [38] BLAYA D, AGUILAR-BRAVO B, HAO F, et al. Expression of microRNA-155 in inflammatory cells modulates liver injury [J]. Hepatology, 2018, 68 (2) : 691-706.
- [39] MIRANDA RC, PIETRZYKOWSKI AZ, TANG Y, et al. MicroRNAs : master regulators of ethanol abuse and toxicity? [J]. Alcohol, Clin Exp Res, 2010, 34 (4) : 575-587.
- [40] BLAYA D, COLL M, RODRIGO-TORRES D, et al. Integrative microRNA profiling in alcoholic hepatitis reveals a role for microRNA-182 in liver injury and inflammation [J]. Gut, 2016, 65 (9) : 1535-1545.
- [41] MITSUGI R, ITOH T, FUJIWARA R. MicroRNA-877-5p is involved in the trovafloxacin-induced liver injury [J]. Toxicol Lett, 2016, 263 : 34-43.
- [42] YUAN K, ZHANG X, LV L, et al. Fine-tuning the expression of microRNA-155 controls acetaminophen-induced liver inflammation [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40 : 339-346.
- [43] HOEKSTRA M, VAN DER SLUIS RJ, KUIPER J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an altered hepatocyte microRNA profile in LDL receptor knockout mice [J]. J Nutr Biochem, 2012, 23 (6) : 622-628.

(英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：韩凤婵)

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》杂志发表论文可直接使用的英文缩写名单

为优化文章易读性，本刊对可直接使用的英文缩写或格式约定如下。

常用名词：ICR 小鼠、SD 大鼠、AIDS (获得性免疫缺陷综合征)、WHO (世界卫生组织)、HE 染色、SPF (无特定病原体)、PM₁₀、PM_{2.5}、OR (比值比)、95%CI (95%置信区间)、RR (相对危险度)

培养基：RPMI-1640、DMEM/F12、DMEM、DEME、IMDM、MEM、OPTI

实验方法：ELISA、PCR、MTT、TUNEL、Bradford、Lowry、SDS/PAGE、RFLP

仪器及试剂：Tris、Tris-HCl、Triton X-100、EDTA、EDTA-2Na\EDTA-Na2、TBST 缓冲液、TBS 缓冲液、PBS、Annexin V、FITC、RNase、DNase、PI、TRIzol、DAPI、DCFH-DA、EP 管、5×buffer、SDS/PAGE、DCF

《环境与职业医学》编辑部

2020 年 4 月 25 日