

# 牡蛎提取物对酒精性肝损伤大鼠IL-17与TNF- $\alpha$ 的影响

杨勇进, 张翠萍, 张民生, 牛庆慧, 张博

杨勇进, 张翠萍, 张民生, 牛庆慧, 青岛大学医学院附属医院  
消化科 山东省青岛市 266003

张博, 青岛市第八人民医院消化科 山东省青岛市 266100

作者贡献分布: 杨勇进与张翠萍对此文所作贡献均等; 此课题由张翠萍设计; 研究过程由杨勇进与张翠萍操作完成; 研究所用工具由张民生提供; 数据分析由杨勇进、张博及牛庆慧完成; 论文写作由杨勇进、张翠萍及张民生完成。

通讯作者: 张翠萍, 教授, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院消化科. jianyu16@yahoo.com.cn  
电话: 0532-82911304

收稿日期: 2010-09-22 修回日期: 2010-11-19

接受日期: 2010-11-23 在线出版日期: 2011-01-18

## Oyster extract attenuates alcohol-mediated increase in serum IL-17 and TNF- $\alpha$ levels in rats with alcoholic liver injury

Yong-Jin Yang, Cui-Ping Zhang, Min-Sheng Zhang,  
Qing-Hui Niu, Bo Zhang

Yong-Jin Yang, Cui-Ping Zhang, Min-Sheng Zhang,  
Qing-Hui Niu, Department of Gastroenterology, the Af-  
filiated Hospital of Qingdao University Medical College,  
Qingdao 266003, Shandong Province, China

Bo Zhang, Department of Gastroenterology, Qingdao  
Eighth People's Hospital, Qingdao 266100, Shandong Pro-  
vince, China

Correspondence to: Professor Cui-Ping Zhang, Depart-  
ment of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qing-  
dao University Medical College, 16 Jiangsu Road, Qingdao  
266003, Shandong Province,  
China. jianyu16@yahoo.com.cn

Received: 2010-09-22 Revised: 2010-11-19

Accepted: 2010-11-23 Published online: 2011-01-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of oyster extract on serum levels of interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in rats with alcoholic liver injury.

**METHODS:** Seventy-five male Wistar rats were randomly divided into five groups: normal control group, model group, low-, medium- and high-dose oyster extract groups. Except the normal control group, rats of the other groups were subjected to induction of alcoholic liver disease by intragastric infusion of alcohol (500 mL/L) once a day for 8 wk. The three oyster extract groups were additionally given different doses of oyster extract once a day for 8 wk. The

normal control group was given equal volume of distilled water for the same duration. After treatment, all rats were killed to measure serum levels of IL-17, TNF- $\alpha$ , alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST).

**RESULTS:** The levels of serum IL-17, TNF- $\alpha$ , ALT, and AST in the normal control group and low, medium- and high-dose oyster extract groups were significantly lower than those in the model group (IL-17: 2.90 ng/L  $\pm$  0.56 ng/L, 14.34 ng/L  $\pm$  0.64 ng/L, 11.31 ng/L  $\pm$  0.58 ng/L, 8.33 ng/L  $\pm$  0.64 ng/L vs 15.68 ng/L  $\pm$  0.97 ng/L; TNF- $\alpha$ : 23.94 ng/L  $\pm$  1.07 ng/L, 40.93 ng/L  $\pm$  0.98 ng/L, 36.46 ng/L  $\pm$  0.99 ng/L, 31.44 ng/L  $\pm$  1.57 ng/L vs 43.62 ng/L  $\pm$  1.02 ng/L; ALT: 53.15 U/L  $\pm$  3.57 U/L, 64.56 U/L  $\pm$  7.39 U/L, 60.64 U/L  $\pm$  8.46 U/L, 58.53 U/L  $\pm$  5.63 U/L vs 79.46 U/L  $\pm$  5.65 U/L; AST: 110.25 U/L  $\pm$  6.65 U/L, 134.15 U/L  $\pm$  6.52 U/L, 121.57 U/L  $\pm$  6.75 U/L, 118.28 U/L  $\pm$  4.49 U/L vs 150.46 U/L  $\pm$  10.47 U/L; all  $P$  < 0.05).

**CONCLUSION:** Oyster extract attenuates alcohol-mediated increase in serum levels of IL-17, TNF- $\alpha$ , ALT and AST in rats with alcoholic liver injury.

**Key Words:** Oyster extract; Alcoholic liver injury; Interleukin-17; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Alanine aminotransferase; Aspartate aminotransferase

Yang YJ, Zhang CP, Zhang MS, Niu QH, Zhang B. Oyster extract attenuates alcohol-mediated increase in serum IL-17 and TNF- $\alpha$  levels in rats with alcoholic liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(2): 177-180

## 摘要

**目的:** 观察牡蛎提取物对酒精性肝损伤大鼠IL-17、TNF- $\alpha$ 的影响及其对肝脏的保护作用。

**方法:** 采用给予酒精灌胃制造酒精性肝损伤模型的方法, 将75只♂ Wistar大鼠随机均分为空白组、模型组以及3个实验组即牡蛎提取物低剂量、中剂量、高剂量共5组。模型组仅给予500 mL/L的酒精灌胃8 wk, 实验组给予同等量酒精灌胃的同时还分别给予低剂量、中剂

## ■背景资料

近年来我国由酒精所致的肝损害呈逐年上升趋势。越来越多的研究表明免疫机制在酒精性肝病的发生发展中起重要作用且目前该病的疗效多不理想, 牡蛎提取物可以为治疗酒精性肝病提供新的途径。

## ■同行评议者

徐庆, 教授, 桂林医学院药理教研室

## ■相关报道

Lemmers等的研究表明IL-17作为重要因素参与了酒精性肝病的发生发展,酒精性肝损伤患者血清中IL-17的浓度远高于正常人。

量和高剂量牡蛎提取物8 wk。空白组每天仅给予等量蒸馏水灌胃8 wk。实验结束后,抽取大鼠腹主动脉血液,检测各组大鼠血清IL-17、TNF- $\alpha$ 、ALT与AST的含量并分析。

**结果:**空白组及牡蛎提取物低、中、高剂量组血清IL-17、TNF- $\alpha$ 、ALT和AST显著低于模型组(IL-17: 2.90 ng/L $\pm$ 0.56 ng/L, 14.34 ng/L $\pm$ 0.64 ng/L, 11.31 ng/L $\pm$ 0.58 ng/L, 8.33 ng/L $\pm$ 0.64 ng/L vs 15.68 ng/L $\pm$ 0.97 ng/L; TNF- $\alpha$ : 23.94 ng/L $\pm$ 1.07 ng/L, 40.93 ng/L $\pm$ 0.98 ng/L, 36.46 ng/L $\pm$ 0.99 ng/L, 31.44 ng/L $\pm$ 1.57 ng/L vs 43.62 ng/L $\pm$ 1.02 ng/L; ALT: 53.15 U/L $\pm$ 3.57 U/L, 64.56 U/L $\pm$ 7.39 U/L, 60.64 U/L $\pm$ 8.46 U/L, 58.53 U/L $\pm$ 5.63 U/L vs 79.46 U/L $\pm$ 5.65 U/L; AST: 110.25 U/L $\pm$ 6.65 U/L, 134.15 U/L $\pm$ 6.52 U/L, 121.57 U/L $\pm$ 6.75 U/L, 118.28 U/L $\pm$ 4.49 U/L vs 150.46 U/L $\pm$ 10.47 U/L, 均 $P<0.05$ ).

**结论:**牡蛎提取物可以有效地降低由酒精引起的IL-17、TNF- $\alpha$ 及转氨酶的升高,有明显的保肝降酶的作用。

**关键词:**牡蛎提取物; 酒精性肝损伤; 白介素-17; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶

杨勇进, 张翠萍, 张民生, 牛庆慧, 张博. 牡蛎提取物对酒精性肝损伤大鼠IL-17与TNF- $\alpha$ 的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19(2): 177-180

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/177.asp>

## 0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是西方国家导致肝硬化的最主要病因<sup>[1]</sup>。近年来我国由酒精所致的肝损害亦呈逐年上升趋势,酒精已成为继病毒性肝炎后导致肝损害的第二天病因<sup>[2]</sup>。ALD的致病因素单一,即长期大量的酒精摄入,但其发病机制较为复杂,目前尚不完全清楚,可能与酒精及其代谢产物对肝脏的毒性作用、氧应激、免疫介导和细胞因子、细胞凋亡、内毒素、遗传多态性、与病毒的叠加作用等多种素有关<sup>[3]</sup>。牡蛎在山东半岛是一种大宗养殖的海洋产品,是国家卫生部审批公布的药食同源名单中的食品,营养丰富,无不良反应,是一种安全的海洋生物。牡蛎提取物的原料来自可食用的牡蛎,利用日本工艺酶分解法,保证了牡蛎活性物质的特性和纯度。研究采取酒精灌胃法造成大鼠ALD模型,进一步探讨牡蛎提取物对酒精

性肝损伤大鼠IL-17、TNF- $\alpha$ 的影响及其对肝脏的保护作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 75只健康 $\delta$  Wistar大鼠,体质量220.5 g $\pm$ 21.6 g,购自华中科技大学同济医学院实验动物学部。大鼠IL-17酶联免疫分析试剂盒、大鼠TNF- $\alpha$ 酶联免疫分析试剂盒均购自青岛沃尔森生物技术有限公司。牡蛎提取物由青岛东易科技发展有限公司惠赠。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组及灌胃:**参考付剑峰等<sup>[4-6]</sup>相关报道,采用酒精灌胃方法制造大鼠酒精性肝损伤模型。75只健康 $\delta$  Wistar大鼠,按每组15只,随机分为空白组、模型组和3个实验组,即牡蛎提取物低剂量组、中剂量组、高剂量组。采用酒精灌胃的方法,从小剂量开始,模型组和实验组分别给予500 mL/L的乙醇8 mL/(kg $\cdot$ d) 2 wk、10 mL/(kg $\cdot$ d) 2 wk增加到15 mL/(kg $\cdot$ d) 4 wk,此外实验组还分别给予牡蛎提取物0.04 g/(kg $\cdot$ d)、0.13 g/(kg $\cdot$ d)、0.40 g/(kg $\cdot$ d)各2 wk、0.08 g/(kg $\cdot$ d)、0.26 g/(kg $\cdot$ d)、0.8 g/(kg $\cdot$ d)各2 wk增加到0.12 g/(kg $\cdot$ d)、0.4 g/(kg $\cdot$ d)、1.2 g/(kg $\cdot$ d)各4 wk(相当于人体推荐剂量的3.3、10、30倍),各组自由饮水与进食,空白对照组每天仅给予模型组体积相当的蒸馏水灌胃,灌胃8 wk,禁食12 h后处死,用0.3%戊巴比妥钠按照1 mL/kg对大鼠行腹腔注射麻醉,然后从大鼠腹主动脉抽取血液,静置0.5 h,以3 000 r/min离心10 min,吸取上层血清,用0.5  $\mu$ L离心管分装放置-70  $^{\circ}$ C深低温冰箱备用,进行血生化检查。

**1.2.2 指标检测:**(1)采用日立7600-210全自动生化分析仪检测各组血清中ALT、AST含量。(2)采用大鼠IL-17酶联免疫分析试剂盒、大鼠TNF- $\alpha$ 酶联免疫分析试剂盒进行酶联免疫实验,用美国BIO-RAD伯乐酶标仪(型号550)在450 nm处检测吸光度值。

**统计学处理** 采用SPSS13软件对所获得的各项生化数据值及用ELISA法所获得的IL-17与TNF- $\alpha$ 浓度值进行方差分析,以 $P<0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般状况:**实验期间大鼠活动正常,精神状态、进食以及排便情况未见明显异常,75只大鼠进入结果分析。

## ■创新盘点

本实验检测了酒精性肝损伤大鼠血清中IL-17、TNF- $\alpha$ 、ALT、AST的含量,主要从免疫方面研究了酒精性肝损伤的发生发展,有利于进一步明确酒精性肝损伤的机制。

表 1 大鼠血清ALT、AST含量 (mean  $\pm$  SD,  $n = 15$ , U/L)

分组	ALT	AST
空白组	53.15 $\pm$ 3.57 <sup>a</sup>	110.25 $\pm$ 6.65 <sup>a</sup>
模型组	79.46 $\pm$ 5.65	150.46 $\pm$ 10.47
牡蛎提取物低剂量组	64.56 $\pm$ 7.39 <sup>a</sup>	134.15 $\pm$ 6.52 <sup>a</sup>
牡蛎提取物中剂量组	60.64 $\pm$ 8.46 <sup>a</sup>	121.57 $\pm$ 6.75 <sup>a</sup>
牡蛎提取物高剂量组	58.53 $\pm$ 5.63 <sup>a</sup>	118.28 $\pm$ 4.49 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 模型组.表 2 大鼠血清中IL-17、TNF- $\alpha$ 的浓度 (mean  $\pm$  SD,  $n = 15$ , ng/L)

分组	IL-17	TNF- $\alpha$
空白组	2.90 $\pm$ 0.56 <sup>a</sup>	23.94 $\pm$ 1.07 <sup>a</sup>
模型组	15.68 $\pm$ 0.97	43.62 $\pm$ 1.02
牡蛎提取物低剂量组	14.34 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>	40.93 $\pm$ 0.98 <sup>a</sup>
牡蛎提取物中剂量组	11.31 $\pm$ 0.58 <sup>a</sup>	36.46 $\pm$ 0.99 <sup>a</sup>
牡蛎提取物高剂量组	8.33 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>	31.44 $\pm$ 1.57 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 模型组.

2.2 大鼠血清ALT、AST含量: 模型组ALT、AST均高于空白组( $P < 0.05$ ), 说明模型建立成功; 与模型组相比, 牡蛎提取物低、中、高剂量组ALT、AST均降低( $P < 0.05$ , 表1).

2.3 大鼠血清中IL-17、TNF- $\alpha$ 的浓度: 模型组IL-17、TNF- $\alpha$ 均高于空白组( $P < 0.05$ ), 模型建立成功; 与模型组相比, 牡蛎提取物低、中、高剂量组IL-17、TNF- $\alpha$ 均降低( $P < 0.05$ , 表2).

### 3 讨论

乙醇经消化系吸收后, 大部分被运输到肝脏进行氧化分解, 除大部分通过乙醇脱氢酶氧化分解外, 还可通过细胞色素P450(cytochrome-P450、CYP2E1)代谢. 在第二种代谢途径中可产生大量的活性氧分子(reactive oxygen species, ROS), ROS可以降解脂肪分子, 导致氧化应激和自由基的叠加, 从而损害肝细胞<sup>[7]</sup>. 肝细胞中AST大约有80%存在于线粒体中, 而ALT主要位于肝细胞的细胞质中. 牡蛎提取物含有丰富的动物性糖原、牛磺酸、B族维生素、微量元素锌等, 具有广泛的生物学作用, 对乙醇所致小鼠肝损伤有一定的保护作用, 且安全可靠无毒不良反应<sup>[8]</sup>. 我们的实验结果显示, 服用牡蛎提取物的实验组血清ALT、AST明显低于模型组. 牡蛎提取物中相当含量的牛磺酸可以恢复线粒体的功能, 减少氧应

激性损伤及脂质过氧化导致的肝纤维化, 解除外源性有毒物质的毒性, 从而降低酒精肝患者血清转氨酶的含量, 有效保护肝脏<sup>[16,9]</sup>.

研究表明, TNF- $\alpha$ 在酒精性肝病的发生发展中占有重要地位. 许多研究已经证实, 酒精性肝病患者的TNF- $\alpha$ 含量是升高的, 造成其水平增高的其中一个机制可能是乙醇引起肠道渗透性的增加, 使易位的脂多糖由肠腔进入血液循环, 从而刺激TNF- $\alpha$ 的大量表达<sup>[10-12]</sup>. TNF- $\alpha$ 在肝脏中主要由激活的库普弗细胞(Kupffer cell)产生, 并作为一个关键因子参与ALD的发生发展, 并且有研究证明TNF- $\alpha$ 与酒精肝患者的预后密切相关<sup>[13-15]</sup>. 目前认为TNF- $\alpha$ 在ALD中的作用主要有: 介导肝细胞的凋亡、触发炎症反应、促进肝纤维化、导致血流动力学紊乱、与氧化应激有关等<sup>[16]</sup>. 本实验的结果证实模型组、实验组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 的浓度均高于空白组, 并且给予牡蛎提取物的3个实验组中TNF- $\alpha$ 的浓度较模型组均有不同程度降低. TNF- $\alpha$ 的降低可以减轻肝细胞的坏死和凋亡, 中性粒细胞的募集和淋巴细胞浸润也会明显减少, 继而对肝脏起到较好的保护作用. 这主要得益于牡蛎提取物中含有的丰富的牛磺酸、微量元素锌等. 牛磺酸是硫原子的重要原料, 硫原子是重要的抗氧化剂, 有清除自由基和活性氧的功能, 同时他还可以降低酒精肝患者血清中转氨酶、TNF- $\alpha$ 的含量, 增加肝脏总蛋白的含量<sup>[17]</sup>. 锌的补充可以降低氧化应激, 减轻肠道黏膜屏障的破坏, 还可以降低TNF- $\alpha$  mRNA的水平, 减少TNF受体-1、FasL、Fas、Fas相关因子-1、caspase-3的升高, 抑制肝细胞的凋亡<sup>[18-20]</sup>.

IL-17主要是由CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞亚群Th17分泌的促炎症因子, 主要包括IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E(IL-25)、IL-17F. IL-17可以刺激其他细胞因子的释放, 例如IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)等<sup>[21]</sup>. IL-17在炎症反应中对白细胞的迁移和活化有重要作用, 他可以招募嗜中性粒细胞, 引起炎性细胞浸润及组织破坏. Lemmers等<sup>[22]</sup>的研究表明IL-17作为重要因素参与了酒精性肝病的发生发展. 原因可能是IL-17作为一种促炎因子可以引起肝脏中炎性细胞的浸润并且可以刺激TNF- $\alpha$ 的产生导致肝细胞的凋亡. 本实验中模型组、实验组大鼠血清中的IL-17浓度均高于空白组, 且给予牡蛎提取物的3

### ■应用要点

牡蛎提取物含有丰富的动物性糖原、牛磺酸、B族维生素、微量元素锌等, 具有广泛的生物学作用. 我国有着丰富的海洋资源, 开发海洋药物治疗酒精性肝病有广阔的前景.

# ■同行评价

本文新颖性较好, 具有广阔的应用前景。

个实验组中IL-17的浓度较模型组均有不同程度降低。牡蛎提取物可以降低酒精肝患者血清中IL-17的浓度, 从而减少嗜中性粒细胞的募集, 降低前炎症反应, 减少肝细胞的凋亡, 保护肝细胞, 但是具体是其中的哪些成分发挥作用还有待于进一步的研究。

本研究结果显示牡蛎提取物可以有效减少酒精肝患者血清中IL-17、TNF- $\alpha$ 的含量, 降低转氨酶的浓度, 保护肝细胞。牡蛎药食同源且安全无毒副作用, 我国有丰富的海洋资源, 为开发海洋药物治疗ALD提供了广阔的前景。

## 4 参考文献

- 1 Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 24-34
- 2 庄辉. 酒精性肝病的流行病学. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 689
- 3 Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 277-284
- 4 伏建峰, 史清海, 岳新华, 张东辉. 改进的酒精灌胃法建立大鼠酒精性肝病模型. *解放军预防医学杂志* 2006; 24: 336-338
- 5 赵初环, 卢中秋, 李惠萍, 吴斌, 李景荣, 胡国新. 大鼠酒精性肝病模型的建立. *浙江临床医学* 2007; 9: 435-436
- 6 张博, 张翠萍, 江月萍, 田字彬, 牛庆慧. 牡蛎肝宝对大鼠酒精性肝病的抗脂质过氧化作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 340-345
- 7 Duryee MJ, Klassen LW, Thiele GM. Immunological response in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4938-4946
- 8 张翠萍, 李英兰, 张民生, 田字彬, 孔心娟. 牡蛎肝宝对乙醇所致小鼠肝损伤的保护作用及其抗脂质过氧化效应. *中国临床康复* 2006; 10: 82-84
- 9 Lakshmi Devi S, Anuradha CV. Mitochondrial damage, cytotoxicity and apoptosis in iron-potentiated alcoholic liver fibrosis: amelioration by taurine. *Amino Acids* 2010; 38: 869-879
- 10 Bode C, Bode JC. Activation of the innate immune system and alcoholic liver disease: effects of ethanol per se or enhanced intestinal translocation of bacterial toxins induced by ethanol? *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 166S-171S
- 11 Gobejishvili L, Barve S, Joshi-Barve S, Uriarte S, Song Z, McClain C. Chronic ethanol-mediated decrease in cAMP primes macrophages to enhanced LPS-inducible NF-kappaB activity and TNF expression: relevance to alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G681-G688
- 12 Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, Wang Q, Nagy LE. Chronic ethanol feeding increases activation of NADPH oxidase by lipopolysaccharide in rat Kupffer cells: role of increased reactive oxygen in LPS-stimulated ERK1/2 activation and TNF-alpha production. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 1348-1356
- 13 Gonzalez-Quintela A, Campos J, Loidi L, Quinteiro C, Perez LF, Gude F. Serum TNF-alpha levels in relation to alcohol consumption and common TNF gene polymorphisms. *Alcohol* 2008; 42: 513-518
- 14 McClain CJ, Song Z, Barve SS, Hill DB, Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G497-G502
- 15 Nakamura Y, Yokoyama H, Higuchi S, Hara S, Kato S, Ishii H. Acetaldehyde accumulation suppresses Kupffer cell release of TNF-Alpha and modifies acute hepatic inflammation in rats. *J Gastroenterol* 2004; 39: 140-147
- 16 高采平, 彭燕. 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 与酒精性肝病. *国外医学·消化系疾病分册* 2005; 25: 379-381
- 17 Wu G, Yang J, Sun C, Luan X, Shi J, Hu J. Effect of taurine on alcoholic liver disease in rats. *Adv Exp Med Biol* 2009; 643: 313-322
- 18 Zhong W, McClain CJ, Cave M, Kang YJ, Zhou Z. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G625-G633
- 19 Zhou Z, Liu J, Song Z, McClain CJ, Kang YJ. Zinc supplementation inhibits hepatic apoptosis in mice subjected to a long-term ethanol exposure. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 540-548
- 20 Kang X, Song Z, McClain CJ, Kang YJ, Zhou Z. Zinc supplementation enhances hepatic regeneration by preserving hepatocyte nuclear factor-4alpha in mice subjected to long-term ethanol administration. *Am J Pathol* 2008; 172: 916-925
- 21 Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467-476
- 22 Lemmers A, Moreno C, Gustot T, Maréchal R, Degré D, Demetter P, de Nadai P, Geerts A, Quartimont E, Vercruysse V, Le Moine O, Devière J. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 646-657

编辑 李薇 电编 李薇