

本文引用:王荣荣,张子璐,李嘉欣,等.酒精所致氧化应激相关研究进展[J].新乡医学院学报,2019,36(9):891-895.

DOI:10.7683/xxvxb.2019.09.021.

### 【综述】

## 酒精所致氧化应激相关研究进展

王荣荣<sup>1</sup>, 张子璐<sup>1</sup>, 李嘉欣<sup>1</sup>, 张锋<sup>1</sup>, 郭嘉伟<sup>1</sup>, 张瑞岭<sup>2</sup>

(1. 新乡医学院第二临床学院, 河南 新乡 453003; 2. 新乡医学院第二附属医院, 河南 新乡 453002)

**摘要:** 国内外研究表明,与酒精相关的疾病是由过量的酒精饮用及酒精与其他因素共同作用引起的。酒精代谢及毒性可影响机体氧化应激水平,长期饮酒或过度饮酒会导致严重的系统性衰弱疾病,包括肝纤维化、中枢神经系统损伤、胃溃疡、酒精性肺病和发育障碍等。酒精激活氧化应激并最终导致疾病发生的分子机制目前尚无定论,可能与线粒体电子传递链和内质网应激有关。在这些相关疾病的治疗研究中发现,酒精可以引起包括中枢神经系统在内的多组织、多器官的氧化应激异常,而具有抗氧化作用的药物对这些疾病表现出了良好的疗效。本文就酒精所致肝损伤、中枢神经系统受损、胃肠疾病、肺脏病变及血液学病变与氧化应激的关系进行综述。

**关键词:** 酒精;氧化应激;活性氧;抗氧化;炎症

中图分类号: R749.62 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2019)09-0891-05

过度饮酒或不恰当的饮酒会引发肝损伤、肺病、发育异常和中枢神经系统疾病等,酒精对人类健康的危害正成为日益严重的社会问题<sup>[1]</sup>。这些相关损伤形成的原因目前尚无定论,其分子机制可能涉及酒精代谢、免疫调节、离子通道开放和氧化应激等。

氧化应激是机体能量代谢过程中一种复杂的生物学现象,其基本概念涉及生物氧化、自由基产生和氧化损伤等,参与多种病理生理过程,反映了活性氧造成的机体损伤与生物系统对反应性中间物质的解毒能力之间的不平衡<sup>[2]</sup>。

酒精引起的氧化应激在多种酒精相关疾病的形成过程中起着至关重要的作用,如酒精性肝病、神经炎症和酒精性肺病等。虽然酒精引起这些疾病的机制在很大程度上仍然是未知的,但研究者普遍认为氧化应激在造成相关损伤的机制中起着核心作用。

## 1 酒精与氧化应激

### 1.1 酒精所致氧化应激及其标志物

短期氧化应激对机体可能是有益的,活性氧(reactive oxygen species, ROS)可以被免疫系统用来攻击和杀死病原体<sup>[3]</sup>,但若机体长期处于氧化应激状态将使器官受到损伤,正常氧化还原状态的细胞受到干扰会引发

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和自由基的毒性作用,这些自由基会破坏细胞成分,包括蛋白质、脂质和 DNA。细胞损伤主要由物质代谢间接生成的 ROS 造成,如 O<sub>2</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-1</sup> 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>。<sup>[4]</sup>

与酒精相关的氧化应激的生物标志物在疾病的预防和诊断中起着重要作用。多种与酒精诱导的氧化应激有关的生物标志物,如苹果酸、氧化谷胱甘肽、甘麦谷氨酸、三磷腺苷、苯丙氨酸、腺苷酸、硝基酪氨酸和色氨酸等<sup>[5]</sup>,或可为酒精性相关疾病的诊断及其他研究提供重要靶点。

### 1.2 酒精引发氧化应激损伤的分子机制

酒精对机体的损伤机制非常复杂,氧化应激近年来受到越来越多研究者的关注,但酒精引发 ROS 增加以及线粒体和内质网在氧化应激发展过程中的作用机制还未得到充分的研究。

有研究发现,长期饮用酒精的大鼠肝脏线粒体产生的超氧阴离子和  $\text{H}_2\text{O}_2$  多于正常大鼠,这可能是导致酒精性肝损伤发生的机制之一。ROS 生成增加的主要原因之一是长期酒精暴露下,谷氨酸的氧化作用增强<sup>[6]</sup>。

内质网在确保新合成的蛋白质正确折叠方面起着至关重要的作用,蛋白质翻译后修饰异常将导致内稳态失衡,进而引起心血管疾病加重和发展。乙醇脱氢酶参与乙醇代谢为乙醛的催化作用,关于乙醇脱氢酶对内质网应激性和心脏影响的研究发现,内质网应激会损害心脏收缩功能,而乙醇脱氢酶可以减轻这一损伤,其分子机制可能是通过降低氧化应激和调控磷酸酶及张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on

DOI:10.7683/xxvxyxb.2019.09.021

收稿日期:2019-03-27

**基金项目:**河南省大学生科技创新团队支持项目(编号:17IRTSTHN023)。

**作者简介:**王荣荣(1995-),女,河南滑县人,新乡医学院2015级本科生。

通信作者:张瑞岭(1967-),男,河南新乡人,博士,教授,研究方向:  
成瘾与物质依赖;E-mail:zhangruilingxx@163.com。

chromosomen, PTEN) / 蛋白激酶 (protein kinase B, BAK1) / 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路影响自噬作用来稳定内质网应激性, 降低心脏功能异常<sup>[7]</sup>。

还有研究发现, 在酒精代谢过程中产生的过量自由基, 若与多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) 共同作用, 自由基的生成将会进一步增加, 导致氧化应激增强<sup>[8]</sup>。

## 2 酒精相关疾病的治疗与氧化应激

### 2.1 酒精性肝损伤与氧化应激

酒精诱导的氧化应激对酒精性肝病的病理发展起着至关重要的作用。早期研究发现, 喂食含酒精液体食物的大鼠肝脏中微粒体和线粒体丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 形成显著增加, 在微粒体中  $H_2O_2$  和  $O_2^-$  也显著增加<sup>[9]</sup>。

对酒精所致肝纤维化小鼠进行血样分析、肝抗氧化剂测定和组织病理学研究发现, 酶抗氧化剂超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase from micrococcus lysodeikticus, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 在 5-羟甲基糠醛治疗的肝组织中明显升高, 肝细胞凋亡、脂肪变性和炎性细胞浸润减少, 说明 5-羟甲基糠醛对小鼠的肝脏损伤及肝纤维化有一定的保护作用<sup>[10]</sup>。果糖 1,6-二磷酸是一种糖酵解的中间体, 已被鉴定具有抗氧化活性, 在体实验表明, 小鼠口服果糖 1,6-二磷酸可减轻酒精导致的肝脏抗氧化能力降低, 提高 SOD、CAT、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR) 等的水平, 并能通过增加醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 活性和乙醛脱氢酶 (acetaldehyde dehydrogenase, ALDH) 水平及下调细胞色素 CYP2E1 来提高酒精代谢率<sup>[11]</sup>。动物和细胞实验证实, 抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活性可通过保护线粒体功能来改善酒精诱导的脂质积累和细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

近年来发现, 可以通过改善氧化应激来预防酒精所致肝损伤的药物还包括叶黄素<sup>[13]</sup>、硫黄素<sup>[14]</sup>、竹子提取物 SQEE80<sup>[15]</sup>、五味子中的三萜类化合物<sup>[16]</sup>、肉桂<sup>[17]</sup>、黄酮类化合物 Apigenin<sup>[18]</sup>、卡维地洛<sup>[19]</sup>、大豆蛋白 Bb<sup>[20]</sup>、川芎嗪<sup>[21]</sup>、果实提取物<sup>[22]</sup>、大麻酚<sup>[23]</sup>、麦草提取物<sup>[24]</sup>、鸡胸肌水解物<sup>[25]</sup>、从蜈蚣体内分离出的化合物 helenalin 和大蒜、生姜、胡椒粉的水溶性提取物等<sup>[26-27]</sup>。

### 2.2 酒精性中枢神经系统损伤与氧化应激

慢性和过度饮酒会导致各种神经系统疾病, 如脑白质萎

缩、神经炎症、小脑退化, 严重者甚至造成酒精性痴呆, 相关显微病理学改变包括神经元胞体收缩、轴突损伤、神经胶质异常、树突棘损失和突触形成损伤<sup>[1]</sup>, 越来越多的证据表明, 氧化应激是造成这些中枢神经系统损伤的重要原因之一。

为研究酒精对认知功能和神经化学变化的影响, PANT 等<sup>[28]</sup> 每日用酒精和 DNA 修复酶抑制剂处理小鼠, 结果发现, 28 d 后小鼠出现认知功能障碍, 此外, 还在小鼠海马区发现氧化应激和促炎因子水平升高。

关于酒精所致大鼠氧化应激与突触体膜特性的关系的研究发现, 酒精处理显著提高硫代巴比妥酸反应物质和蛋白质羰基的含量, 并降低 CAT、GSH-Px、SOD 活性, 降低突触体中谷胱甘肽含量, 而由于氧化应激的增强, 脂质成分也发生变化, 脂质膜的流动性和膜结合酶活性发生变化, 而给予维生素 E 进行治疗能防止酒精诱导的突触体膜的结构受到影响<sup>[29]</sup>。

姜黄素或辣椒素治疗对酒精处理小鼠大脑的 CAT 和 SOD 活性无影响, 但可以预防酒精导致的脑质量的下降, 此外, 在脑组织提取液中还发现酒精给药组小鼠的 MDA 和  $H_2O_2$  含量显著降低, 证实了姜黄素和辣椒素对酒精诱导的氧化应激的抗氧化作用<sup>[30]</sup>。

### 2.3 酒精性胃病、肺病与氧化应激

大量饮酒会导致胃溃疡。SELM 等<sup>[31]</sup> 研究表明, Wistar 大鼠用酒精诱导胃溃疡后, 血清中 MDA、 $H_2O_2$ 、SOD、CAT、葡聚糖等的表达增加, 柑橘果皮水提取物和橙皮苷对酒精引起的大鼠胃损伤有显著的保护作用, 这种保护作用可能与其抗氧化特性有关。

即使在未醉酒的情况下, 酒精饮料滥用也是导致各种肺疾病的原因。酒精导致肺病发生的可能机制包括氧化应激和长期内质网压力。酒精喂养的小鼠肺血管周围和支气管内出现淋巴细胞浸润和明显的氧化损伤, 且在肺中发现了细胞色素 P450-2e1、caspase-8 和 caspase-3 的成倍增长, 但缺乏对恢复内质网稳态的纠正机制的激活, 推测氧化应激和长期的内质网压力, 再加上细胞毒素的形成和积累, 可能是导致酒精性肺病的重要原因<sup>[32]</sup>。肺泡巨噬细胞在肺泡中协调免疫反应, 了解酒精抑制肺泡巨噬细胞吞噬细胞的潜在机制对改善临床结果至关重要。在肺泡中, 慢性酒精摄入会导致严重的氧化应激, 并减少对肺泡巨噬细胞功能至关重要的抗氧化剂含量, 线粒体在维持细胞氧化还原平衡和提供三磷酸腺苷进行吞噬作用方面起重要作用。以线粒体为靶点的抗氧化剂有望改善酒精诱导的线粒体氧化应激和

肺泡巨噬细胞吞噬活力降低<sup>[33]</sup>。

**2.4 酒精导致的发育障碍与氧化应激** 孕前及怀孕期间酒精摄入可能导致早期胚胎发育迟滞、神经管缺陷和胎盘形成异常,从而增加胎儿致畸风险<sup>[34]</sup>。对成年雌性小鼠的研究发现,在酒精处理的雌性胚胎中,CAT的含量和活性显著降低,而且谷胱甘肽含量增加,亚硝酸盐含量明显降低,但硫代巴比妥酸反应物质含量无变化(脂质过氧化的指标);且妊娠期10 d内酒精摄入会改变自由基的氮素种类、抗氧化酶和非酶的表达,从而诱发氧化应激,这表明氧化机制可能在孕期酒精致畸中发挥重要作用<sup>[35]</sup>。SOGUT等<sup>[36]</sup>研究发现,产前酒精饮用会诱导新生大鼠大脑皮层氧化应激,而硼酸可抑制酒精导致的MDA含量增加和CAT活性降低,说明硼酸对产前酒精暴露造成的氧化应激损伤具有一定的治疗作用。

青少年期前额皮质发育不完全成熟,在这一时期,大脑区域可能更容易受到酒精的影响。用二氢乙锭荧光染色法测定大鼠前额皮质区原位氧化应激结果显示,内源性大麻素的抗氧化作用可以抑制急性和慢性酒精饮用导致的青春期大鼠前额皮质的氧化应激<sup>[37]</sup>。

**2.5 酒精导致血液学变化与氧化应激** 在成年雄性Wistar大鼠酒精诱导产生的血液学变化和红细胞氧化应激实验中发现,酒精处理可显著增加红细胞脂多糖氧化,减少巯基(-SH)含量,降低SOD、CAT和GPx表达,而洋甘菊不仅可以抑制中性粒细胞生成,还能抑制乙醇诱导的血液学参数改变及红细胞氧化应激<sup>[38]</sup>。一种草药混合物提取物(DTS20)对人体饮酒后氧化应激和宿醉影响的研究发现,DTS20可通过降低血浆酒精浓度而提高健康成年男性机体的抗氧化活性,从而降低氧化应激和宿醉<sup>[39]</sup>。

**3 酒精性氧化应激与炎症**

酒精滥用与从精神障碍到机体病变的多种疾病相关。酒精对机体的损害与氧化应激有关,可能是通过促进与炎症相关指标的表达来引起细胞改变,最终导致细胞死亡或细胞周期停止<sup>[40]</sup>。

在成人正畸治疗中,酒精摄入可引起氧化条件改变,进而导致白细胞介素、金属蛋白酶和其他促炎因子的表达,这会成为造成骨破坏的潜在影响因素<sup>[2]</sup>。

**4 酒精戒断过程中的氧化应激**

酒精戒断过程中,氧化应激参数会发生改变。

有研究发现,在酒精戒断过程中,与正常对照组小鼠相比,酒精戒断组小鼠血清中反应氧化水平的MDA水平升高,反应抗氧化水平的SOD水平升高,CAT水平降低。在酒精戒断症状缓解后,MDA水平仍然高于正常对照组,并保持较高的SOD水平,说明氧化应激参数在酒精戒断过程中发生了变化,但与酒精戒断的严重程度无关<sup>[41]</sup>。

**5 酒精与其他因素相互作用导致的氧化应激**

酒精滥用常常与昼夜节律紊乱和睡眠减少有关,此外,研究表明,慢性酒精摄入伴昼夜节律紊乱可能会导致大脑中脂质过氧化<sup>[42]</sup>。

能量饮料经常与酒精混合,有研究显示,饮用混合酒精的能量饮料60 d的大鼠,其颞叶皮质和海马中白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、诱导型一氧化氮合酶、ROS、过氧化脂质和一氧化碳表达增加,表明酒精与能量饮料的结合会引起炎症反应和氧化应激,从而导致大鼠颞叶皮层和海马细胞凋亡<sup>[43]</sup>。

**6 结论**

酒精介导的氧化应激已被证实与酒精性肝病、中枢神经系统异常、酒精性胃病、肺病和发育障碍等密切相关,其分子机制可能是酒精促进谷氨酸的氧化作用,进而刺激线粒体产生更多的超氧阴离子和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,细胞内过载的过氧化物又会引起内质网应激,最终导致蛋白质翻译后修饰异常;其次,酒精也可诱导红细胞产生氧化应激,而在与多不饱和脂肪酸共同作用下,酒精在代谢过程中产生的过量自由基会进一步增加,这些超氧基团可能通过血液循环损伤其他器官或组织;再次,氧化应激和炎症发生的相关性均已被证实,酒精介导的氧化应激可能通过促进炎症介质表达,最终引发细胞凋亡。

目前,已发现多种药物能够通过调控氧化应激来预防、缓解甚至治疗酒精性疾病,例如5-羟甲基糠醛可减轻肝脏损伤及肝纤维化,维生素E能防止酒精诱导的突触体膜的结构受到影响,柑橘果皮水提取物和橙皮苷对酒精引起的胃损伤有保护作用,硼酸补给可治疗产前酒精暴露造成的胎儿发育迟滞和神经管缺陷等。在酒精戒断过程中也应该关注氧化应激水平的变化,寻找安全、有效的具有抗氧化活性的药物或可帮助酗酒患者更好地进行酒精戒断。

酗酒会对机体造成损伤,而少量饮酒对身体是无害的,这一观点受到了多数人的赞同,但近期研究发现,慢性酒精饮用如与其他刺激因素结合(例如昼夜节律紊乱、与能量饮料共用等)也可导致脑损伤,因此,合理作息和健康饮食也有助于减少酒精性

疾病的发生。

总之,多种组织和器官对酒精具有敏感性,易被酒精诱导的过氧化物攻击而发生病变,因此,研究酒精代谢过程中氧化应激的产生和以氧化应激为靶标来预防和治疗相关疾病具有重要的临床意义。

### 参考文献:

- [1] SUZANNE M. DE LA MONTE, JILLIAN J. KRIL. Human alcohol-related neuropathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(1): 71-90.
- [2] BARCIA J M, PORTOLES S, PORTOLES L, et al. Does oxidative stress induced by alcohol consumption affect orthodontic treatment outcome[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 22.
- [3] SEGAL A W. How neutrophils kill microbes[J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 197-223.
- [4] CHANDRA K, SALMAN A S, MOHD A, et al. Protection against FCA induced oxidative stress induced DNA damage as a model of arthritis and *in vitro* anti-arthritis potential of costus speciosus rhizome extract[J]. *Int J Pharm Phytochem Res*, 2015, 7(2): 383-389.
- [5] HU Q, WEI J, LIU Y, et al. Discovery and identification of potential biomarkers for alcohol-induced oxidative stress based on cellular metabolomics[J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(7): e3907.
- [6] TEPOLOVA V V, KRUGLOV A G, Kovalyov L I, et al. Glutamate contributes to alcohol hepatotoxicity by enhancing oxidative stress in mitochondria[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2017, 49(3): 253-264.
- [7] PANG J, FULLER N D, HU N, et al. Alcohol dehydrogenase protects against endoplasmic reticulum stress-induced myocardial contractile dysfunction via attenuation of oxidative stress and autophagy: role of PTEN-Akt-mTOR signaling [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e147322.
- [8] DURAIRAJ V, SHAKYA G, RAJAGOPALAN R. Hepatoprotective role of wheatgrass on alcohol and deltaPUFA-induced oxidative stress in rats[J]. *J Diet Suppl*, 2015, 12(2): 126-137.
- [9] KOCH O R, GALEOTTI T, BARTOLI G M, et al. Alcohol-induced oxidative stress in rat liver[J]. *Xenobiotica*, 1991, 21(8): 1077-1084.
- [10] HAN X Y, HU J N, WANG Z, et al. 5-HMF Attenuates liver fibrosis in CCl<sub>4</sub>-plus-alcohol-induced mice by suppression of oxidative stress [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2017, 63(1): 35-43.
- [11] LI L, WU Y, YIN F, et al. Fructose 1,6-diphosphate prevents alcohol-induced liver injury through inhibiting oxidative stress and promoting alcohol metabolism in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 274-281.
- [12] SUN Q, ZHANG W, ZHONG W, et al. Pharmacological inhibition of NOX4 ameliorates alcohol-induced liver injury in mice through improving oxidative stress and mitochondrial function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1861(1 Pt A): 2912-2921.
- [13] DU SY, ZHANG Y L, BAI R X, et al. Lutein prevents alcohol-induced liver disease in rats by modulating oxidative stress and inflammation[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 8785-8793.
- [14] LEI P, ZHAO W, PANG B, et al. Broccoli sprout extract alleviates alcohol-induced oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in C57BL/6 mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(22): 5574-5580.
- [15] MADUSHANI H K, BING S J, CHO J, et al. Sasa quelpaertensis leaves ameliorate alcohol-induced liver injury by attenuating oxidative stress in HepG2 cells and mice[J]. *Acta Histochem*, 2018, 120(5): 477-489.
- [16] LI B, ZHU L, WU T, et al. Effects of triterpenoid from schisandra chinensis on oxidative stress in alcohol-induced liver injury in rats[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 803-811.
- [17] LIU Y, WANG J, LI L, et al. Hepatoprotective effects of antrodia cinnamomea: the modulation of oxidative stress signaling in a mouse model of alcohol-induced acute liver injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7841823.
- [18] WANG F, LIU J C, ZHOU R J, et al. Apigenin protects against alcohol-induced liver injury in mice by regulating hepatic CYP2E1-mediated oxidative stress and PPARalpha-mediated lipogenic gene expression [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 275: 171-177.
- [19] ARAUJO J R, GARCIA V B, LEITAO R F, et al. Carvedilol improves inflammatory response, oxidative stress and fibrosis in the alcohol-induced liver injury in rats by regulating kupffer cells and hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e148868.
- [20] LIJIE Z, RANRAN F, XIUYING L, et al. Soyasaponin bb protects rat hepatocytes from alcohol-induced oxidative stress by inducing heme oxygenase-1 [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(48): 302-306.
- [21] LU C, XU W, ZHANG F, et al. Ligustrazine prevents alcohol-induced liver injury by attenuating hepatic steatosis and oxidative stress[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 613-621.
- [22] REDDY V D, PADMAVATHI P, HYMAVATHI R, et al. Alcohol-induced oxidative stress in rat liver microsomes: protective effect of Emblica officinalis [J]. *Pathophysiology*, 2014, 21(2): 153-159.
- [23] YANG L, ROZENFELD R, WU D, et al. Cannabidiol protects liver from binge alcohol-induced steatosis by mechanisms including inhibition of oxidative stress and increase in autophagy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 68: 260-267.
- [24] DURAIRAJ V, SHAKYA G, RAJAGOPALAN R. Hepatoprotective role of wheatgrass on alcohol and deltaPUFA-induced oxidative stress in rats[J]. *J Diet Suppl*, 2015, 12(2): 126-137.
- [25] XIAO C, ZHOU F, ZHAO M, et al. Chicken breast muscle hydrolysates ameliorate acute alcohol-induced liver injury in mice through alcohol dehydrogenase (ADH) activation and oxidative stress reduction[J]. *Food Funct*, 2018, 9(2): 774-784.
- [26] LIN X, ZHANG S, HUANG R, et al. Helenalin attenuates alcohol-induced hepatic fibrosis by enhancing ethanol metabolism, inhibiting oxidative stress and suppressing HSC activation[J]. *Fitoterapia*, 2014, 95: 203-213.
- [27] OTUNOLA G A, AFOLAYAN A J. Therapeutic effect of aqueous extracts of three dietary spices and their mixture on lipid metabolism and oxidative stress in a rat model of chronic alcohol consumption[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(4): 1155-1161.
- [28] PANT R, JANGRA A, KWATRA M, et al. Cognitive deficits induced by combined exposure of stress and alcohol mediated

through oxidative stress-PARP pathway in the hippocampus[J]. *Neurosci Lett*,2017,653:208-214.

[29] REDDY V D, PADMAVATHI P, BULLE S, *et al.* Association between alcohol-induced oxidative stress and membrane properties in synaptosomes; a protective role of vitamin E[J]. *Neurotoxicol Teratol*,2017,63:60-65.

[30] PYUN C W, KIM J H, HAN K H, *et al.* *In vivo* protective effects of dietary curcumin and capsaicin against alcohol-induced oxidative stress[J]. *Biofactors*,2014,40(5):494-500.

[31] SELMI S, RTIBI K, GRAMI D, *et al.* Protective effects of orange (Citrus sinensis L.) peel aqueous extract and hesperidin on oxidative stress and peptic ulcer induced by alcohol in rat[J]. *Lipids Health Dis*,2017,16(1):152.

[32] KAPHALIA L, BOROUMAND N, HYUNSU J, *et al.* Ethanol metabolism, oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress responses in the lungs of hepatic alcohol dehydrogenase deficient deer mice after chronic ethanol feeding [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,2014,277(2):109-117.

[33] LIANG Y, HARRIS F L, BEOWN L A. Alcohol induced mitochondrial oxidative stress and alveolar macrophage dysfunction[J]. *Biomed Res Int*,2014,2014:371593.

[34] COLL T A, CHAUFAN G, PEREZ-TITO L G, *et al.* Cellular and molecular oxidative stress-related effects in uterine myometrial and trophoblast-decidual tissues after perigestational alcohol intake up to early mouse organogenesis[J]. *Mol Cell Biochem*,2018,440(1/2):89-104.

[35] COLL T A, CHAUFAN G, PEREZ-TITO L, *et al.* Oxidative stress and cellular and tissue damage in organogenic outbred mouse embryos after moderate perigestational alcohol intake[J]. *Mol Reprod Dev*,2017,84:1086-1099.

[36] SOGUT I, OGLAKCI A, KARTKAYA K, *et al.* Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome[J]. *Exp Ther Med*,2015,9(3):1023-1027.

[37] PELICAO R, SANTOS M C, FREITAS-LIMA L C, *et al.* URB597 inhibits oxidative stress induced by alcohol binging in the prefrontal cortex of adolescent rats[J]. *Neurosci Lett*,2016,624:17-22.

[38] JABRI M A, SANI M, RTIBI K, *et al.* Chamomile decoction extract inhibits human neutrophils ROS production and attenuates alcohol-induced haematological parameters changes and erythrocytes oxidative stress in rat[J]. *Lipids Health Dis*,2016,15:65.

[39] HONG Y H. Effects of the herb mixture, DTS20, on oxidative stress and plasma alcoholic metabolites after alcohol consumption in healthy young men[J]. *Integr Med Res*,2016,5(4):309-316.

[40] FUSTER D, SANVISENS A, BOLAO F, *et al.* Alcohol use disorder and its impact on chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections[J]. *World J Hepatol*,2016,8(31):1295-1308.

[41] PARTHASARATHY R, KATTIMANI S, SRIDHAR M G. Oxidative stress during alcohol withdrawal and its relationship with withdrawal severity[J]. *Indian J Psychol Med*,2015,37(2):175-180.

[42] VARADINOVA M G, VALCHEVA-TRAYKOVA M L, BOYADJIEVA N I. Effect of circadian rhythm disruption and alcohol on the oxidative stress level in rat brain[J]. *Am J Ther*,2016,23(6):e1801-e1805.

[43] DIAZ A, TREVINO S, GUEVARA J, *et al.* Energy drink administration in combination with alcohol causes an inflammatory response and oxidative stress in the hippocampus and temporal cortex of rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2016,2016:8725354.

( 本文编辑:孟 月 )

( 上接第 890 页 )

[27] SU B, SHENG H, ZHANG M, *et al.* Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Endocrine*,2015,48(1):107-115.

[28] ZHANG Y S, WENG W Y, XIE B C, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk; a network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Osteoporosis Int*,2018,29(12):2639-2644.

[29] 张岩松,王可可,刘力嘉,等. GLP-1 受体激动剂对 2 型糖尿病患者骨折风险影响的 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2018,24(7):847-855.

[30] MA X, MENG J, JIA M, *et al.* Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats[J]. *J Bone Miner Res*,2013,28(7):1641-1652.

[31] NUCHE-BERENGUER B, MORENO P, PORTAL-NUNEZ S, *et al.* Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states[J]. *Regul Pept*,2010,159(1):61-66.

[32] GAMBLE J M, DONNAN J R, CHIBRIKOV E, *et al.* The risk of fragility fractures in new users of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to sulfonylureas and other anti-diabetic drugs; a cohort study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2018,136:159-167.

[33] JUN Y, CHAO H, SHANSHAN W, *et al.* The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus; a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*,2017,12(12):e0187537.

[34] 张华. 西格列汀对糖尿病性骨质疏松患者糖脂代谢指标与骨钙素及转化生长因子-β<sub>1</sub> 的影响[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(12):1699-1701.

( 本文编辑:孟 月 )