

功能食品对酒精性心肌病防护作用的研究进展

孟妍¹, 张晨一², 刘峰³, 陈立勇^{2,4}

(1. 山东第一医科大学附属省立医院临床营养科, 山东 济南 250021;

2. 山东大学齐鲁医学院公共卫生学院营养与毒理学系, 山东 济南 250012;

3. 山东科技大学济南校区医务室, 山东 济南 250031; 4. 山东大学齐鲁医院临床营养科, 山东 济南 250012)

摘要: 酒精对心血管系统有多重影响, 长期过量饮酒会引起明显的心脏毒性效应, 引发酒精性心肌病, 甚至猝死。近年来营养功能食品防治心血管疾病越来越得到大家的关注和认可。本文通过对酒精性心肌病的主要发病机制和营养功能食品防护酒精性心肌病的相关研究进展进行阐述和归纳总结, 旨在为进一步探索酒精性心肌病的临床治疗策略以及开发新型功能食品提供参考。

关键词: 酒精性心肌病; 心肌损伤; 营养功能食品; 功能因子; 防护作用

中图分类号: R541.9; R459.3

文献标志码: A

Research progress on the protective effect of functional foods on alcoholic cardiomyopathy

MENG Yan¹, ZHANG Chenyi², LIU Feng³, CHEN Liyong^{2,4}

(1. Department of Clinical Nutrition, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China; 2. Department of Toxicology and Nutrition, School of Public Health,

Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 3. Campus Infirmary,

Shandong University of Science and Technology (Jinan), Jinan 250031, Shandong, China;

4. Department of Clinical Nutrition, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Alcohol has many effects on the cardiovascular system. Long-term excessive alcohol consumption has significant cardiotoxic effects, leading to alcoholic cardiomyopathy and even sudden death. The prevention and treatment of cardiovascular disease with functional foods has received increasing attention and recognition in recent years. This article elaborates and summarises the main pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy and the relevant research progress on the protection of alcoholic cardiomyopathy by functional foods, with the aim of providing a reference for further exploration of clinical treatment strategies for alcoholic cardiomyopathy and development of new functional foods.

Key words: Alcoholic cardiomyopathy; Myocardial injury; Nutritional functional foods; Functional factors; Protective effects

酒精能够危害全身多个器官和系统, 其中心血管系统是仅次于肝脏和胃肠的第二大受累系统^[1]。研究表明酗酒可导致高血压、冠心病、心肌病和心力衰竭等^[2-4]。酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy, ACM)是临床常见的扩张型心肌病之一, 是由

长期饮酒引起的最常见的心肌损伤形式, 表现为心肌收缩力和心室舒张功能进行性下降, 导致心力衰竭和心律失常, 死亡率较高^[1]。深入研究 ACM 的发病机制临床意义重大。

目前, 酒精性心肌病的治疗策略主要以去除病

因(戒酒)和对症治疗为主,但效果欠佳,存在一定局限性。因此,多种新的 ACM 治疗策略被提出。研究发现,多种营养功能食品包括营养素、食源性天然产物、中草药生物活性物质等通过抗氧化、抗炎、改善线粒体功能、调节脂代谢等机制来减轻酒精对心脏的毒性影响。因此,本文综述了 ACM 的主要发病机制以及营养功能食品防护 ACM 的相关研究进展,以期酒精性心脏损害提供新的临床治疗策略以及开发新型 ACM 心脏保护剂提供参考。

1 酒精性心肌病的发病机制

酒精性心肌病的发病机制较多并且复杂,酒精损害心肌的机制主要包括乙醇及其代谢产物乙醛对心脏的直接毒性作用、线粒体功能障碍、氧化应激损伤、炎症以及蛋白质、脂肪酸代谢异常等,在多重机制的共同作用下引起心肌损伤,最终导致心肌细胞死亡。随着终末分化的心肌细胞不断地死亡、溶解、心肌细胞数目减少,心肌舒缩功能下降,引起心功能障碍,甚至可能发生心源性猝死。既往研究显示,线粒体功能障碍、氧化应激损伤以及细胞凋亡似乎是 ACM 病因的基础,并且倾向于细胞凋亡是线粒体功能受损和氧化应激损伤的结果^[5]。近年来研究发现,除细胞凋亡外,其他细胞死亡方式例如自噬、铁死亡、坏死性凋亡、细胞焦亡等也在 ACM 中起重要的介导作用,多项急性乙醇作用的体内、外实验以及酒精滥用患者的一些研究都揭示了心肌细胞死亡有可能是酒精

致心肌损伤和功能障碍的重要机制之一^[6-9]。但酒精引起心肌细胞死亡的具体分子作用机制仍不是十分清楚,需要进一步深入研究。

2 营养功能食品对酒精性心肌损伤的防护作用

自上世纪 90 年代起,全球对功能食品及功能因子的研究十分关注。加拿大对功能食品的定义为“日常膳食的一部分,其外部与传统食品相似,除具备基本营养功能外,还具有生理学益处或者能够降低慢病的危险性”。美国将功能食品定义为“一组含有营养素或非营养素成分的食物,可以保护人体免受疾病的侵扰”^[10]。日本厚生省认为功能食品是一种具有生理调节功能附加价值的食品,我国通常把功能食品称为保健食品。不管是哪一种解释,功能食品的核心含义一是具有健康有益作用,二是含有功能因子(成分)。

功能食品之所以能对人体功能进行调节,主要是因为食品中含有功能因子(成分)。功能食品按功能因子种类大体可分为以下几类:①营养素成分,具体又可分为氨基酸、肽、蛋白质类、功能性脂质(脂肪酸、磷脂)、碳水化合物(膳食纤维)、维生素和微量元素等。②非营养素成分,又包括食源性天然产物中富含的植物化学物质,益生菌、益生元类,中草药生物活性物质等。近年来,越来越多的营养功能食品被发现具有防护酒精性心肌损伤的作用,本文根据功能因子分类大体做了以下总结。见表 1。

表 1 防治酒精性心肌损伤的营养功能食品总结

Table 1 Summary of nutritional functional foods for preventing and treating alcoholic myocardial injury

营养功能食品	实验模型	作用	参考文献
营养素成分			
B 族维生素(VitB1、VitB6、VitB12、叶酸等)	乙醇诱导 Wistar 大鼠 ACM 模型、ACM 患者	辅助治疗	[11-12]
氨基酸及其衍生物(谷氨酸衍生物 Neuro-glutam、Glufimet 和 GABA 衍生物 Succinard)	慢性酒精性心肌损伤白化大鼠和 Wistar 大鼠模型	辅助治疗	[13-14]
抗氧化营养素(VitE、VitC、硒等)	急性酒精性损伤 SD 大鼠和 Wistar 大鼠模型、乙醇诱导孕期及产后 Wistar 大鼠心肌损伤模型	辅助治疗	[15-17]
非营养素成分			
植物化学物			
多酚类化合物(白藜芦醇/苷、姜黄素、槲皮素、橙皮苷、黄酮酚、葛根素等)	乙醇 Lieber-DeCarli 饮食诱导 C57BL/6J 小鼠 ACM 模型、乙醇刺激的原代小鼠心肌细胞和 AC16 心肌细胞 ACM 模型、慢性乙醇诱导的白化大鼠及急性乙醇诱导的 Wistar 大鼠心肌损伤模型、ACM 患者	保护和辅助治疗	[19-21] [8,22-24]
天然类胡萝卜素(虾青素)	乙醇 Lieber-DeCarli 饮食诱导 C57BL/6J 小鼠 ACM 模型和体外 H9c2 细胞、原代心肌细胞 ACM 模型	辅助治疗	[28]

续表

营养功能食品	实验模型	作用	参考文献
皂苷类化合物(人参皂苷)	急性酒精性家兔心力衰竭动物模型	急性酒精性心肌损伤的保护作用	[30]
多糖类化合物(多汁乳菇多糖)	急性酒精性损伤小鼠模型	保护	[34]
中草药生物活性物质			
五味子乙素	急性乙醇诱导的 C57BL/6J 小鼠心肌损伤及原代和 H9c2 心肌细胞模型	辅助治疗	[37]
丹参酮 IIA	急性乙醇诱导的 C57BL/6J 小鼠心肌损伤及 H9c2 心肌细胞模型	辅助治疗	[39]
黄芪	ACM 患者	辅助治疗	[41]
生物碱(槟榔碱、小檗碱)	急慢性酒精性心肌损伤 SD 大鼠、早期酒精性心脏病 SD 大鼠	保护和辅助治疗	[43,46-47]
其他抗氧化补充剂			
生姜提取物	慢性酒精性心肌损伤 Wistar 大鼠	保护和辅助治疗	[48]
辅酶 Q10	ACM 患者	辅助治疗	[49-50]

2.1 营养成分

2.1.1 B 族维生素

长期饮酒可能出现继发性的营养障碍,导致某些营养素缺乏,加剧心脏损害。谢华宁等^[11]研究结果显示,补充维生素 B₆、维生素 B₁₂、叶酸能有效降低 ACM 大鼠血浆中的同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平,减少心肌组织基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的表达,减轻心肌纤维化的程度,延缓 ACM 的发病进程,为 B 族维生素用于 ACM 的治疗提供了有效证据。另外临床试验证实,对伴有急性心力衰竭的 ACM 患者补充硫胺素(维生素 B₁),能明显改善左心室收缩功能^[12]。其原因可能是因为酗酒导致维生素 B₁ 缺乏,从而影响心肌组织中葡萄糖和丙酮酸的代谢。大量的丙酮酸盐及乳酸盐聚集降低了心肌组织对氧的利用率,造成心率变小,心肌收缩力降低。补充维生素 B₁ 不仅可以促进丙酮酸进入三羧酸循环正常代谢,还可以加快酒精代谢,解除乙醇或乙醛对心肌细胞的直接损伤作用,另外也可以通过清除乙醇代谢产生的自由基来预防和修复心功能。

2.1.2 氨基酸及其衍生物

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸是神经活性氨基酸,在减少乙醇诱导的心脑细胞损伤和氧化应激并改善线粒体功能障碍方面很有前景。Popova 等^[13]研究发现,谷氨酸衍生物 Neuroglutam 和 GABA 衍生物 Succinard 能够降低乙醇干预下的心肌过氧化脂质(lipidperoxidation, LPO)水平,上调心脏抗氧化酶活性,缓解线粒体功能障碍;谷氨酸的新衍生物 Glufimet 也被证实可以通过抑制

脂质过氧化过程,增加抗氧化酶活性及改善心肌线粒体氧化磷酸化能力来保护乙醇诱导的心肌损伤^[14]。

2.1.3 抗氧化营养素

多项动物实验研究证实抗氧化特性的微量营养素维生素 E、维生素 C、有机硒、亚硒酸钠等能够增强抗氧化酶活性,清除乙醇中毒时心肌细胞膜上产生的过多的 LPO,一定程度上保护乙醇对心肌细胞的损伤^[15-17]。

2.2 植物功能成分

食源性植物(谷类、豆类、蔬菜、水果等)不仅是人类食物的重要来源,也给我们提供许多具有特殊生物活性的次生代谢产物。植物化学物质就是指植物的次生代谢产物,主要是指除蛋白质、脂肪、碳水化合物、维生素等营养素以外的一类化学物质的总称。由于它们对防治癌症和心血管疾病等慢病有一定作用,近年来逐渐成为营养科学的研究热点。主要的植物化学物包括多酚类、皂苷类、类胡萝卜素、多糖类、萜类化合物、硫化物等。

2.2.1 天然多酚类化合物

多酚类化合物在自然界中广泛存在,包括黄酮类、单宁类、酚酸类以及花色苷类等,具有抗氧化、抗心脑血管疾病、抗肿瘤及抗病毒等生物活性^[18]。白藜芦醇作为一种常见的植物多酚,因其对心血管的益处而被广泛报道。近来有学者体外研究了白藜芦醇对乙醇损伤下心肌细胞的影响,发现白藜芦醇干预下改善了心肌细胞活力并恢复了乙醇导致的连接蛋白 Cx43 的缺失,缓解心肌细胞凋亡^[19],这为白藜芦醇对乙醇毒性的心肌保护作用提供了新的证据。另有研究表明,白藜芦醇苷对乙醇所致的心肌损伤

同样有保护作用,可以通过 SIRT6-AMPK 信号通路减少心脏重塑和线粒体功能障碍,从而预防 ACM^[20]。姜黄素是从中药姜黄的根中提取的一种多酚化合物,药理学性质有抗氧化性、抗癌、抗血管生成、抗增殖和抗炎等作用。张航^[21]建立酒精性心肌病细胞模型,发现姜黄素可以通过抑制心肌细胞内质网应激缓解胰岛素抵抗,从而减轻酒精的心脏毒性效应。黄酮类化合物是一大类天然多酚化合物,存在于人们经常食用的水果和蔬菜中。槲皮素是日常饮食摄入最多的黄酮类化合物之一,Guo 等^[8]研究显示槲皮素通过调节血管紧张素 II-L 型钙通道减轻乙醇诱导的心肌细胞铁死亡和心肌损伤。橙皮苷是柑橘类水果和葡萄柚中所含的一种黄酮类化合物,Gaballah 等^[22]提出橙皮苷可用作慢性乙醇引起的心脏毒性的保护剂,其作用机制与抗炎、缓解组织损伤、抗氧化应激等有关。黄腐酚是一种来自啤酒花的异戊二烯化黄酮类化合物,能够通过减少氧化应激保护急性酒精引起的大鼠心肌损伤^[23]。异黄酮化合物葛根素也被证实对改善 ACM 患者心肌损伤有一定的作用,葛根素可通过降低钙超载发挥对心肌的保护作用,另外通过扩张冠状动脉、改善心肌代谢等作用促进心肌细胞恢复^[24],为临床防治 ACM 提供理论支持。

2.2.2 天然类胡萝卜素

类胡萝卜素是一大类广泛存在于高等植物、微生物和藻类中的天然色素物质的总称,是重要的天然食用色素群之一^[25]。根据化学结构的不同主要分为两类:胡萝卜素和叶黄素。虾青素(astaxanthin, AST)属于叶黄素家族,是类胡萝卜素的氧化衍生物。大量研究表明 AST 在各种心血管疾病中都有有益的作用^[26-27]。Wang 等^[28]通过体外和体内实验发现天然化合物 AST 能够显著预防乙醇引起的心脏功能障碍、心肌纤维化和心室重构,改善乙醇诱导的心肌损伤和细胞凋亡,阻止慢性 ACM 的发展。AST 主要通过减少乙醇处理的心肌细胞和小鼠中与内质网应激和氧化应激相关的细胞凋亡来发挥作用。这些结果提示虾青素可能代表一种治疗 ACM 的新方法。

2.2.3 天然皂苷类化合物

皂苷类化合物也普遍存在于可食用植物中,常见于人参、甘草、大豆、山药等,具有抗炎、抗肿瘤、降低血糖血脂等多种功效。人参皂苷是人参的主要有效成分,按结构差异可以分为达玛烷型皂苷(又分为原人参二醇型和原人参三醇型皂苷)和齐墩果烷型皂苷^[29]。人参二醇组皂苷(paraxadiol saponins,

PDS)是人参二醇型皂苷的混合物,研究发现 PDS 可通过对抗氧自由基对心肌细胞的损害而达到保护心肌细胞膜的作用,从而减轻急性酒精性心肌损伤^[30]。

2.2.4 天然多糖类化合物

多糖是一类重要的大分子天然碳水化合物,种类丰富,结构多样,对于人体健康有诸多益处。近年来对食源性真菌多糖的研究十分活跃。目前应用于功能食品中的真菌多糖主要来源于香菇、灵芝、银耳、木耳等食用菌。多汁乳菇是一种可食用的外生根菌,属伞菌目红菇科乳菇属^[31],多汁乳菇多糖具有抗氧化、抗肿瘤、降血糖等诸多生物功能^[32-33]。王秋艳等^[34]研究发现多汁乳菇多糖可通过抗氧化作用在一定程度上保护酒精引起的小鼠心脏和肾脏损伤。

2.3 中草药生物活性物质

中国传统医学认为,食物与药物同源,功能食品的起源可追溯到“药食同源”学说,即“药从食来、食具药功、药具食性”^[35]。中草药是我国特有的天然资源,能为开发中国特色的功能食品提供原材料,中草药中的生物活性物质是其发挥功效的物质基础。五味子作为药食同源的中药材,近年来在保健品中的应用研究十分广泛。五味子乙素(schisandrin B, Sch B)是五味子的干燥成熟果实经无水乙醇或其他有机溶剂脱脂后提取和分离出的生物活性物质,具有抗氧化、抗癌、抗炎等诸多功效^[36]。Tao 等^[37]研究表明,Sch B 通过 NOX4/ROS 途径下调自噬和随后的细胞凋亡来预防急性乙醇引起的心脏损伤。丹参酮 IIA(tanshinone IIA, Tan IIA)是心血管领域研究最深入的丹参生物活性亲脂性成分,在不同的心脏病中发挥强大的抗氧化、抗凋亡、抗炎特性^[38]。Deng 等^[39]研究发现,Tan IIA 主要通过调节 PDCD4 表达和激活 PI3K/Akt 信号通路改善急性乙醇诱导的心肌细胞凋亡,表明 Tan IIA 是一种治疗急性乙醇引起的心脏损伤的新方法。药食同源中药黄芪也广泛应用于心血管疾病的防治中,具有较强的开发前景。黄芪的主要化学成分包括黄芪多糖、黄芪皂苷、黄酮类化合物等,具有抗肿瘤、抗氧化、抗病毒以及提高机体免疫能力等药理作用,对心脑血管、肝肾和肺脏都具有一定保护作用^[40]。研究发现,黄芪联合生脉饮能有效促进 ACM 患者心肌细胞的恢复,改善临床症状,提高治疗有效率^[41]。

生物碱是一类含氮的天然有机化合物,广泛地存在于多种中草药中,具有抗菌、抗炎、抗癌、镇痛等生物活性,是寻找心血管疾病、抗肿瘤和解痉镇痛药物的重要资源。棕榈科植物槟榔是近年来国内外专家广泛研究的热点,其主要的成分成分是生物碱提

取物槟榔碱,其对人体有更为直接的影响^[42]。杨靖涌研究了槟榔碱对SD大鼠急性酒精中毒后血清SOD含量及心肌损伤的影响,发现SD大鼠摄入槟榔碱可对急性酒精中毒引起的心肌受损起到保护作用,其机制可能与SOD抑制氧化应激有关^[43]。小檗碱(berberine, BBR)是从黄连和黄柏等中草药中提取的天然异喹啉类生物碱化合物,大量研究证实BBR有保护多种心血管疾病的作用^[44-45]。研究发现BBR能够通过抑制MMP-2的过度表达,调节心肌组织MMP-2/TIMP-2,抑制心室重构,从而对早期ACM大鼠发挥心肌保护作用^[46]。另有研究发现,一定剂量的BBR能够减轻长期过量饮酒引起的心肌肥厚,BBR通过抑制大鼠心肌细胞凋亡保护酒精造成的心肌损伤^[47],为BBR防治ACM心肌损伤提供实验依据。

2.4 其他抗氧化补充剂

天然抗氧化剂是应用于营养功能食品最多的原材料,也常用作ACM的心脏保护剂。除了常见的抗氧化的维生素和矿物质外,研究发现生姜提取物和辅酶Q10等可以改善乙醇诱导的心肌损伤。生姜提取物可以减轻乙醇诱导的雄性Wistar大鼠心脏中 α 和 β 肌球蛋白重链亚型基因表达和氧化应激的变化^[48]。辅酶Q10大量存在于心肌细胞线粒体中,是细胞呼吸链的重要组成部分,能够参与心肌细胞能量的代谢调节,改善心肌线粒体氧的利用率,进一步改善心肌收缩力和心功能,对ACM心力衰竭患者起辅助治疗作用^[49]。林世东等^[50]研究结果也发现服用辅酶Q10能够帮助改善ACM患者的心室功能和运动耐量。

3 结 语

长期酗酒会引起明显的心脏毒性效应,导致酒精性心脏病的发生,严重者甚至引发猝死。ACM发病机制目前研究较多的主要包括线粒体功能障碍、氧化应激损伤、细胞死亡等,各种机制相互作用,引起心肌损伤。酒精导致心肌损伤的分子作用机制仍未完全阐明,综合考虑各调节通路之间的网络交叉作用以及在疾病发展不同阶段的改变可能是未来研究的方向,能够帮助全面揭示ACM的作用机制。目前ACM的治疗尚无特效药,治疗策略以戒酒加纠正心衰为主,但效果不佳。寻求新的有效的治疗手段,改善酒精导致的心肌损伤,一直是研究的重点。多种营养功能食品包括营养素、食源性天然产物、中草药生物活性物质等被发现具有减轻酒精心

脏毒性的作用,可用作酒精性心脏病的心脏保护剂,为ACM的临床治疗提供一种新的思路。

目前,有关营养功能食品防护ACM的研究虽然取得了一定的进展,但是其防护ACM的作用机制往往不是单一的,而是多靶点多作用途径,因此如何寻求关键作用靶点以及它们间的协同作用值得我们关注^[51]。另外,中草药生物活性物质作为我国特色的功能食品原料,如何科学评价中药材食品原料,科学验证其功能以及如何限定中药材的使用剂量值得我们思考。此外,如何充分利用我国独特资源开发兼具营养性、感官性、功能性、安全性的具有ACM防护作用的功能食品同样值得大家关注和思考。

参考文献:

- [1] Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 572. doi:10.3390/nu12020572.
- [2] Dai J, Mukamal KJ, Krasnow RE, et al. Higher usual alcohol consumption was associated with a lower 41-y mortality risk from coronary artery disease in men independent of genetic and common environmental factors: the prospective NHLBI Twin Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(1): 31-39.
- [3] Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: the result of dosage and individual predisposition [J]. *Herz*, 2016, 41(6): 484-493.
- [4] Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: Meta-analysis of 13 prospective studies [J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(4): 1247-1251.
- [5] Steiner JL, Lang CH. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 89: 125-135. doi:10.1016/j.biocel.2017.06.009.
- [6] Maiuolo J, Maretta A, Gliozzi M, et al. Ethanol-induced cardiomyocyte toxicity implicit autophagy and NF κ B transcription factor [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133: 141-150. doi:10.1016/j.phrs.2018.04.004.
- [7] 代畅. 铁死亡对酒精性心肌损伤及相关心房颤动的影响及机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2022.
- [8] Guo XP, Chen M, Zeng HM, et al. Quercetin attenuates ethanol-induced iron uptake and myocardial injury by regulating the angiotensin II-L-type calcium channel [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(5): 10. doi:10.1002/mnfr.201700772.
- [9] Liu XC, Zhang DA, Dong XR, et al. Pharmacological activation of CB2 receptor protects against ethanol-induced myocardial injury related to RIP1/RIP3/MLKL-mediated necroptosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1/2): 1-14.

- [10] 徐贵发, 蔺新英. 功能食品与功能因子[M]. 济南: 山东大学出版社, 2005.
- [11] 谢华宁, 郭宏, 刘正. B族维生素在酒精性心肌病发病中的作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(1): 19-22.
XIE Huanning, GUO Hong, LIU Zheng. Role of B vitamins in alcoholic cardiomyopathy[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2017, 31(1): 19-22.
- [12] Satish OS, Shaik SA. Thiamine mediated reversal of left ventricular dysfunction in patients with alcoholic cardiomyopathy[J]. Indian Heart J, 2021, 73(3): 389-391.
- [13] Popova TA, Khusainova GK, Prokofiev II, et al. Correction of alcohol-induced damage to mitochondria in cardiac and cerebral cells by derivatives of neuroactive amino acids[J]. Bull Exp Biol Med, 2020, 169(2): 218-223.
- [14] Perfilova VN, Kustova MV, Popova TA, et al. Cardioprotective effects of a new glutamic acid derivative in chronic alcohol intoxication[J]. Alcohol, 2021, 93: 1-10. doi:10.1016/j.alcohol.2021.01.006.
- [15] Yao Z, Zhang YL, Li HY, et al. Synergistic effect of Se-methylselenocysteine and vitamin E in ameliorating the acute ethanol-induced oxidative damage in rat[J]. J Trace Elem Med Biol, 2015, 29: 182-187. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.004.
- [16] Shirpoor A, Nemati S, Ansari MH, et al. The protective effect of vitamin E against prenatal and early postnatal ethanol treatment-induced heart abnormality in rats: a 3-month follow-up study[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 26(1): 72-79. doi:10.1016/j.intimp.2015.03.008.
- [17] Simplicio JA, Hipólito UV, Vale GT, et al. Acute ethanol intake induces NAD(P)H oxidase activation and rhoA translocation in resistance arteries[J]. Arq Bras Cardiol, 2016, 107(5): 427-436. doi: 10.5935/abc.20160147.
- [18] 刘昕皓, 魏粉菊, 王学顺, 等. 多酚类化合物的生物活性研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(4): 471-483.
LIU Xinhao, WEI Fenju, WANG Xueshun, et al. Progress on biological activities of polyphenols[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2021, 52(4): 471-483.
- [19] Tu S, Cao FT, Fan XC, et al. Resveratrol protects the loss of connexin 43 induced by ethanol exposure in neonatal mouse cardiomyocytes[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2017, 390(6): 651-660.
- [20] Yu LM, Dong X, Li N, et al. Polydatin attenuates chronic alcohol consumption-induced cardiomyopathy through a SIRT6-dependent mechanism[J]. Food Funct, 2022, 13(13): 7302-7319.
- [21] 张航. 姜黄素对乙醇作用下内质网应激介导的心肌细胞胰岛素抵抗的影响[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [22] Gaballah HH, Ghanem HB, Tahoon NM, et al. Hesperidin promotes lysosomal biogenesis in chronically ethanol-induced cardiotoxicity in rats: a proposed mechanisms of protection[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2019, 33(3): e22253. doi:10.1002/jbt.22253.
- [23] Pinto C, Cestero JJ, Rodríguez-Galdón B, et al. Xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus* L.), protects rat tissues against oxidative damage after acute ethanol administration[J]. Toxicol Rep, 2014, 1: 726-733. doi:10.1016/j.toxrep.2014.09.004.
- [24] 何琼, 廖应英, 干艳捷, 等. 葛根素注射液对酒精性心肌病患者心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(13): 1410-1411.
HE Qiong, LIAO Yingying, GAN Yanjie, et al. Effect of puerarin injection on cardiac function in patients with alcoholic cardiomyopathy[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2012, 21(13): 1410-1411.
- [25] 周琳, 梁轩铭, 赵磊. 天然类胡萝卜素的生物合成研究进展[J]. 生物技术通报, 2022, 38(7): 119-127.
ZHOU Lin, LIANG Xuanming, ZHAO Lei. Biosynthesis of natural carotenoids: progress and perspective[J]. Biotechnology Bulletin, 2022, 38(7): 119-127.
- [26] Fan CD, Sun JY, Fu XT, et al. Astaxanthin attenuates homocysteine-induced cardiotoxicity in vitro and in vivo by inhibiting mitochondrial dysfunction and oxidative damage[J]. Front Physiol, 2017, 8: 1041. doi: 10.3389/fphys.2017.01041.
- [27] Zhang KL, Zhuo HL, Guo JY, et al. Astaxanthin alleviates the process of cardiac hypertrophy by targeting the METTL3/Circ_0078450/MiR-338-3p/GATA4 pathway[J]. Int Heart J, 2024, 65(1): 119-127.
- [28] Wang WH, Liu TH, Liu YY, et al. Astaxanthin attenuates alcoholic cardiomyopathy via inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated cardiac apoptosis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 412: 115378. doi:10.1016/j.taap.2020.115378.
- [29] 刘江梅. 32种人参皂苷抑制肝癌细胞 HepG2 和 SMMC7721 增殖作用的构效关系[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [30] 王晓琴, 杜艳伟, 闻乃研, 等. 人参二醇组皂苷对家兔急性酒精性心肌损伤的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(3): 471-475.
WANG Xiaoqin, DU Yanwei, WEN Naiyan, et al. Protective effect of Panaxadiol Saponins on acute alcohol myocardial injury in rabbits and mechanism[J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2014, 40(3): 471-475.
- [31] 耿佳欢. 多汁乳菇多糖结构分析及生物活性研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2019.

- [32] 龚燕思, 林菲菲, 黄仁鸿等. 多汁乳菇对糖尿病小鼠血糖的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2068-2070.
GONG Yansi, LIN Feifei, HUANG Renhong, et al. Hypoglycemic effects of *Lactarius volemus* Fr. in diabetic mice [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35(18): 2068-2070.
- [33] 冉靛, 张桂玲, 李素莲, 等. 黔产多汁乳菇多糖脱色工艺及抗氧化活性研究[J]. 食品工业, 2019, 40(1): 108-111.
RAN Jing, ZHANG Guiling, LI Sulian, et al. Decolorization process and antioxidant activity of polysaccharide from *Lactarius volemus* in Guizhou[J]. The Food Industry, 2019, 40(1): 108-111.
- [34] 王秋艳, 黄馨阅, 曾晶, 等. 多汁乳菇多糖对酒精性损伤小鼠心脏及肾脏的抗氧化作用[J]. 安徽农业大学学报, 2022, 49(2): 338-343.
WANG Qiuyan, HUANG Xinyue, ZENG Jing, et al. Antioxidant effect of polysaccharides from *Lactarius volemus* Fr. on heart and kidney of mice with alcoholic injury [J]. Journal of Anhui Agricultural University, 2022, 49(2): 338-343.
- [35] 朱瑞芳, 吕亚茹, 张珺, 等. 功能食品在慢性病防治中的应用及带动区域经济增长的影响因素分析[J]. 全科护理, 2022, 20(33): 4666-4671.
ZHU Ruifang, LYU Yaru, ZHANG Jun, et al. Application of functional food in the prevention and treatment of chronic diseases and its influencing factors on regional economic growth [J]. Chinese General Practice Nursing, 2022, 20(33): 4666-4671.
- [36] 张译敏, 廖秀玲, 王雪妮, 等. 五味子乙素抗炎作用研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3244-3248.
- [37] Tao Y, Zhou H, Hang L, et al. Schisandrin B Protects against Acute Ethanol-Induced Cardiac Injury by Down-regulating Autophagy via the NOX4/ROS Pathway [J]. Pharmacology, 2021, 106(3-4): 177-188.
- [38] Li ZM, Xu SW, Liu PQ. *Salvia miltiorrhiza* Burge (Danshen): a golden herbal medicine in cardiovascular therapeutics [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(5): 802-824.
- [39] Deng HY, Yu B, Li Y. Tanshinone IIA alleviates acute ethanol-induced myocardial apoptosis mainly through inhibiting the expression of PDCD4 and activating the PI3K/Akt pathway [J]. Phytother Res, 2021, 35(8): 4309-4323.
- [40] 王树明, 陈曦, 孙琦, 等. 中药材黄芪药理作用的相关研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(4): 236-239.
- [41] 刘向飞. 中西医结合治疗酒精性心肌病的效果分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(9): 193-193.
- [42] Zdrojewicz Z, Kosowski W, Królikowska N, et al. Berberine is the fourth most popular substance in the world [J]. Pol Merkur Lekarski, 2015, 39(231): 181-185.
- [43] 杨靖涌. 檳榔碱对 SD 大鼠急性酒精中毒后血清 SOD 含量及心肌损伤的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [44] Xu XM, Yi H, Wu JS, et al. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: both pharmacological data and clinical evidence [J]. Biomedicine Pharmacother, 2021, 133: 110984. doi:10.1016/j.biopha.2020.110984.
- [45] Cai Y, Xin QQ, Lu JJ, et al. A new therapeutic candidate for cardiovascular diseases: berberine [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 631100. doi:10.3389/fphar.2021.631100.
- [46] 杨慧, 朱俐俐. 小檗碱对早期 ACM 大鼠治疗效果及机制的研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2013, 10(1): 40-44.
YANG Hui, ZHU Lili. The effect of the intervention of berberine in ACM rats [J]. Journal of Hunan Normal University (Medical Sciences), 2013, 10(1): 40-44.
- [47] 刘慧. 不同剂量小檗碱对酒精性心肌损伤大鼠的保护作用研究[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2014.
- [48] Shirpoor A, Zerehpooosh M, Ansari MHK, et al. Ginger extract mitigates ethanol-induced changes of alpha and beta- myosin heavy chain isoforms gene expression and oxidative stress in the heart of male wistar rats [J]. DNA Repair, 2017, 57: 45-49. doi:10.1016/j.dnarep.2017.06.023.
- [49] 王金忠. 辅酶 Q10 联合曲美他嗪治疗老年酒精性心脏病心力衰竭的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2015, 31(4): 24-25.
WANG Jinzhong. The curative effect observation of coenzyme Q10 combined with trimetazidine in the treatment of heart failure of the old alcoholic cardiomyopathy [J]. Chinese Community Doctors, 2015, 31(4): 24-25.
- [50] 林世东, 张燕, 蔡兆斌. 曲美他嗪联合泛醌对酒精性心脏病患者心室功能及运动耐量的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(35): 127-130.
LIN Shidong, ZHANG Yan, CAI Zhaobin. Influence of Trimetazidine combined with Ubiquinone on ventricular function and exercise tolerance in patients with alcoholic cardiomyopathy [J]. China Medical Herald, 2016, 13(35): 127-130.
- [51] 曲航, 高鑫, 伊娟娟, 等. 食源性天然产物对酒精性肝损伤的防护作用研究进展[J]. 食品科学, 2020, 41(17): 283-290.
QU Hang, GAO Xin, YI Juanjuan, et al. Review on the protective effects of food-derived natural compounds on alcohol-induced liver injury [J]. Food Science, 2020, 41(17): 283-290.