

单核苷酸多态性在酒精相关性肝病发生发展中的作用研究进展

李睿铮¹ 张海燕^{2*}

¹首都医科大学基础医学院2022级五年制临床医学, 北京 100069;

²首都医科大学基础医学院细胞生物学系, 北京 100069)

摘要 酒精相关性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)是因长期过量饮酒引起的包括肝脏脂肪变性、炎症、纤维化、肝硬化及肝细胞癌等一系列病理特征在内的肝脏疾病。ALD的发生发展不仅与饮酒量及饮酒时长相关, 个体遗传背景的差异在疾病易感性和临床表型多样性中同样起关键作用。近年来, 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为人类基因组中最常见的遗传变异形式, 其在ALD的发生发展中的作用机制引起广泛关注。该文综述了近年来与ALD发生发展密切相关的基因SNP的研究进展, 旨在为构建基于SNP的遗传风险评估模型, 开展高危人群的早期筛查、个体化干预及预后判断提供重要依据。

关键词 酒精相关性肝病; 单核苷酸多态性; 肝脏脂质变性; 肝纤维化

Research Progress on the Role of Single Nucleotide Polymorphisms in the Pathogenesis and Progression of Alcohol-Associated Liver Disease

LI Ruizheng¹, ZHANG Haiyan^{2*}

¹Class of 2022, Five-Year Clinical Medicine Program, Basic Medical College, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

²Department of Cell Biology, Basic Medical College, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract ALD (alcohol-associated liver disease) is a hepatic disorder caused by chronic excessive alcohol consumption, characterized by a spectrum of pathological features including hepatic steatosis, inflammation, fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The development and progression of ALD are influenced not only by the amount and duration of alcohol intake but also significantly by an individual's genetic background, which plays a critical role in disease susceptibility and the diversity of clinical phenotypes. In recent years, SNPs (single nucleotide polymorphisms), as the most common type of genetic variation in the human genome, have attracted widespread attention for their mechanistic role in the pathogenesis of ALD. This review summarizes recent advances in the study of SNPs in genes closely associated with the initiation and progression of ALD, aiming to provide a crucial foundation for constructing SNP-based genetic risk assessment models. Such models are essential for enabling early screening of high-risk populations, guiding personalized interventions, and improving prognostic evaluation.

Keywords alcohol-associated liver disease; single nucleotide polymorphism; liver steatosis; liver fibrosis

收稿日期: 2025-11-21 接受日期: 2026-02-09

国家自然科学基金(批准号: 81770616)和首都医科大学本科生科研创新项目(批准号: XSKY2024046)资助的课题

*通信作者。Tel: 010-83950409, E-mail: culture@ccmu.edu.cn

Received: November 21, 2025 Accepted: February 9, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81770616), and the Undergraduate Scientific Research Innovation Project of Capital Medical University (Grant No.XSKY2024046)

*Corresponding author. Tel: +86-10-83950409, E-mail: culture@ccmu.edu.cn

酒精相关性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)是世界范围内最常见的慢性肝病类型之一,可引起肝脏脂肪变性、酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)、酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis, AC)及酒精相关性肝细胞癌(alcohol-associated hepatocellular carcinoma, A-HCC)^[1]。长期过量饮酒是ALD发生的最主要原因。2000年至2020年间,亚洲肝硬化总病例数为469 640例,其中与酒精性肝硬化相关的病例达到71 779例,可归因于酒精影响(95%置信区间)的病例占比12.57%(10.50%, 15.16%)^[2]。而在中国,随着中国年人均酒精消费量从4.1 L增加到7.2 L^[2], 2021年中国ALD病例数约140万例,占全球总数的46.35%,患病率达98.7/10万人^[1]。从2000到2021年,中国ALD患病率增长了38.68%^[3]。这表明,ALD已成为我国最主要的慢性肝病之一。但目前尚缺乏有效治疗ALD的药物。

ALD的发生发展是多种病理生理机制协同作用的结果,在这一过程中,个体间显著的遗传背景异质性扮演着至关重要的角色,甚至是核心驱动因素。随着多组学技术在ALD研究中的深入,研究人员通过全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS),已在人群中鉴定出多个与ALD发生发展密切相关且通过多种分子机制发挥作用的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点^[4]。本文综述了近年来与ALD发生、发展相关的多种SNP的研究进展,旨在为构建基于SNP的遗传风险评估模型,开展高危人群的早期筛查、个体化干预及预后判断,以及开发相应治疗药物提供理论依据。

1 酒精在体内的代谢过程

酒精的体内代谢主要发生于肝脏^[5]。氧化代谢作为主导通路,由多种酶协同完成。首先,胞质的乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)启动第一步氧化反应,将乙醇氧化为乙醛。生成的乙醛随即被转运至线粒体,由乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)高效催化为乙酸,后者进入三羧酸循环或作为前体参与脂质等合成代谢^[5-6]。此外,内质网中核心酶细胞色素P450 2E1(CYP2E1)所介导的微粒体乙醇氧化系统(microsomal ethanol oxidizing system, MEOS)亦可直接氧化乙醇。值得注意的是,慢性乙醇摄入可上调CYP2E1的表达与活性,从而增加MEOS的代谢通量,然而此过程伴随活性氧

(reactive oxygen species, ROS)^[5]的生成,被认为是酒精性肝损伤的重要机制之一。过氧化物酶体中的过氧化氢酶(catalase, CAT)催化的反应则需依赖高浓度底物,生理意义有限^[7]。

非氧化代谢虽然仅占乙醇总代谢的约1%~2%,却可产生具有重要病理与临床意义的代谢产物。例如,在该途径下,酒精被脂肪酸乙酯合成酶(fatty acid ethyl ester synthase, FAEES)催化产生的脂肪酸乙酯(fatty acid ethyl esters, FAEs)被证实对肝细胞具有直接的毒性效应;而磷脂酶D(phospholipase D, PLD)则将酒精催化为磷脂酰乙醇(phosphatidylethanol, PEth),因其半衰期长、稳定性高,已成为法医学和临床医学中评估近期酒精摄入的可靠生物标志物^[8-9]。图1所示为乙醇代谢流程图。

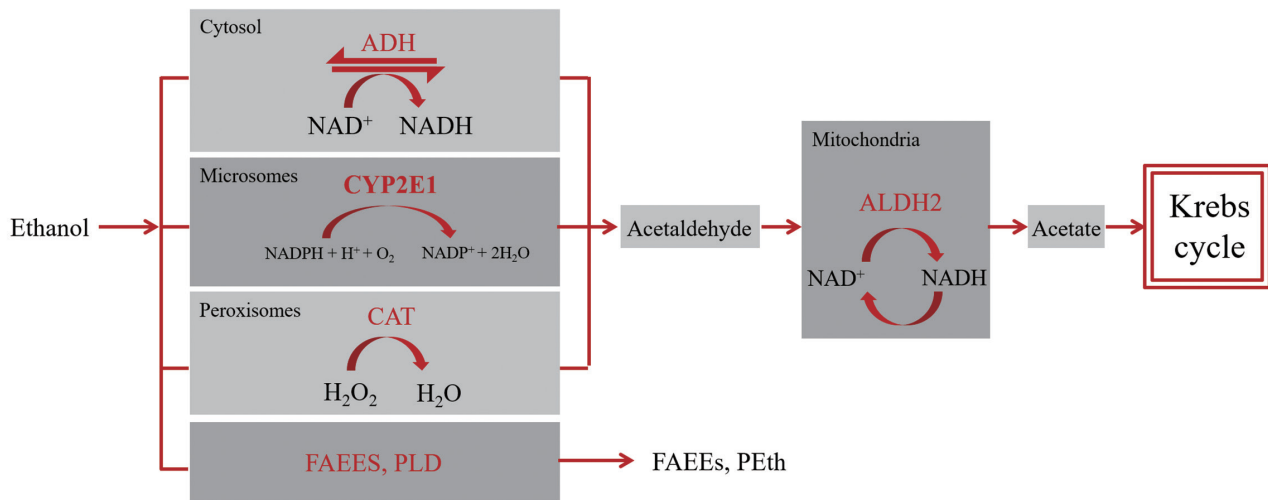
2 ALD的发病机制与病理分期

研究表明,乙醇代谢过程及其产物是驱动ALD发生发展的核心。

首先,乙醇代谢产生的乙醛能与肝细胞内蛋白质、脂质和DNA共价结合形成加合物,直接损伤细胞并诱发炎症^[11]。ADH和ALDH2的催化反应导致肝细胞内NADH/NAD⁺值显著升高,抑制脂肪酸 β -氧化、促进甘油三酯合成,引起肝脏脂肪变性^[11]。MEOS途径增强产生的过量ROS及抗氧化系统(如谷胱甘肽)的耗竭,可导致严重的氧化应激,进而增强炎症与纤维化反应^[5,11]。

其次,酒精破坏肠道菌群和肠上皮紧密连接,导致肠道屏障受损,革兰氏阴性菌的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)易位入血引发内毒素血症^[12-13]。LPS被肝脏内库普弗细胞(Kupffer cell)识别,产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子,招募炎性细胞浸润,加剧肝损伤^[11]。此外,酒精干扰DNA甲基化和组蛋白乙酰化等表观遗传修饰,调控疾病进展^[12,14-15]。

ALD的病理进程包括四个阶段。第一阶段为酒精性脂肪肝,特征为肝细胞脂肪变性,无明显炎症或纤维化,戒酒后可逆^[16]。当损伤与炎症介入时,进入第二阶段酒精性脂肪性肝炎(alcoholic steatohepatitis, ASH),肝细胞呈气球样变、中性粒细胞浸润及Mallory-Denk小体等特征,标志着疾病向纤维化发展^[15-17]。第三阶段为肝纤维化(fibrosis)与肝硬化。纤



细胞质中存在的乙醇脱氢酶与位于微粒体中的细胞色素P450 2E1(CYP2E1)以及过氧化物酶体中的过氧化氢酶,均参与酒精的氧化代谢。乙醇脱氢酶将乙醇转化为乙醛。该反应需要烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的参与, NAD⁺接受两个电子被还原为NADH。过氧化氢酶氧化酒精的过程需要过氧化氢(H₂O₂)。CYP2E1在乙醇浓度升高时,将乙醇代谢为乙醛。乙醛主要由线粒体中的乙醛脱氢酶2(ALDH2)进一步代谢,生成乙酸和NADH,前者进入三羧酸循环。酒精也可被脂肪酸乙酯合成酶催化产生脂肪酸乙酯,或者通过磷脂酶D催化为磷脂酰乙醇。FAEES: 脂肪酸乙酯合成酶; PLD: 磷脂酶D; ADH: 乙醇脱氢酶; NAD⁺: 氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; NADH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; CYP2E1: 细胞色素P450 2E1; NADPH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; NADP⁺: 氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; CAT: 过氧化氢酶; H₂O₂: 过氧化氢; ALDH2: 乙醛脱氢酶2; FAEES: 脂肪酸乙酯。

Ethanol dehydrogenase present in the cytoplasm, CYP2E1 (cytochrome P450 2E1) located in the microsomes, and catalase in the peroxisomes all participate in the oxidative metabolism of ethanol. Ethanol dehydrogenase converts ethanol into acetaldehyde. This reaction requires the participation of NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide), which accepts two electrons and is reduced to NADH. The oxidation of alcohol by catalase requires H₂O₂. CYP2E1 metabolizes ethanol into acetaldehyde when ethanol concentration increases. Acetaldehyde is mainly further metabolized by mitochondrial ALDH2 into acetic acid and NADH; the former enters the tricarboxylic acid cycle. Alcohol can also be catalyzed by fatty acid ethyl ester synthase to produce fatty acid ethyl esters, or it can be catalyzed by phospholipase D to form phosphatidylethanol. FAEES: fatty acid ethyl ester synthase; PLD: phospholipase D; ADH: alcohol dehydrogenase; NAD⁺: nicotinamide adenine dinucleotide (oxidized form); NADH: nicotinamide adenine dinucleotide (reduced form); CYP2E1: cytochrome P450 2E1; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form); NADP⁺: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (oxidized form); CAT: catalase; H₂O₂: hydrogen peroxide; ALDH2: aldehyde dehydrogenase 2; FAEES: fatty acid ethyl esters.

图1 酒精代谢流程图(根据参考文献[10]修改)

Fig.1 Schematic diagram of ethanol metabolism (modified from reference [10])

维化始于中央静脉周围,随着纤维间隔增生并相互连接,最终形成桥接纤维化,在此过程中正常肝小叶结构被纤维包裹的再生结节取代,形成肝硬化^[16-17]。肝硬化患者发生肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险显著升高^[16], A-HCC是ALD的第四个阶段。综上,乙醇代谢触发的多层次损伤机制,共同推动了ALD从单纯脂肪变性向炎症、纤维化、肝硬化乃至肝癌的不可逆进展。

3 SNP对ALD发生发展的影响

基于GWAS、基因组聚合数据库(The Genome Aggregation Database, gnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org/>)^[18]及中国精准健康生物库(China Precision BioBank, CPBB, <https://cpbb.cn/>)^[19]中的信息,并综合近年来的研究关注度,本文综述在中国

人群中变异频率较高且备受关注的SNP位点及其对ALD发生发展的影响。

依据这些SNP的作用机制,本文将分别从以下四方面进行阐述:酒精代谢酶基因多态性、脂质代谢与脂肪变性相关基因多态性、炎症与免疫调节基因多态性以及纤维化与DNA修复相关基因多态性。

3.1 与ALD相关的酒精代谢酶基因多态性

3.1.1 *ADH1B* *ADH1B*编码的乙醇脱氢酶1B(ADH1B)亚基,是催化乙醇氧化为乙醛这一限速步骤的关键酶^[6]。*ADH1B*与ALD相关的多态性位点是*ADH1B* rs1229984(chr4:99318162 T>C, p.His48Arg)^[18],该等位基因在中国人群中的频率约为29.02%^[19]。该变异显著提高了乙醇脱氢酶的活性,从而加速了乙醇向乙醛的转化^[20-21]。同时,该反应导致肝细胞内NADH/NAD⁺

值升高, 引发氧化应激, 进一步损伤肝细胞^[5]。携带此等位基因的个体, 在饮酒后会因乙醛迅速累积而出现面部潮红、恶心等强烈不适反应。这种反应作为一种生物学屏障, 显著降低了该类个体的酒精依赖风险和长期大量饮酒意愿, 间接降低了罹患ALD的总体风险^[20]。

3.1.2 ADH1C *ADH1C*编码乙醇脱氢酶1C(ADH1C)亚基。*ADH1C*与ALD相关的多态性位点是*ADH1C* rs698(chr4:99339632 T>C, p.Ile350Val)^[18], 该等位基因在中国人群中的频率约为8.47%^[19]。该变异导致ADH1C酶活性降低, 减缓乙醇清除, 延长乙醇本身对肝细胞的直接毒性作用时间; 另外, 代谢减慢也使得乙醛峰值水平降低, 减弱饮酒后的即时不适感, 从而可能增加酒精滥用和依赖的风险, 导致更长期的酒精暴露^[23]。在东亚和欧洲人群中的研究均证实, 携带该变异纯合子基因型的个体, 发生肝硬化的风险显著升高^[22]。

3.1.3 ALDH2 *ALDH2*编码线粒体乙醛脱氢酶2(ALDH2), 该酶是负责将毒性乙醛氧化为乙酸的关键酶, 主要于肝脏中表达^[6]。*ALDH2*与ALD相关的多态性位点为*ALDH2* rs671(chr12:111803962 G>A, p.Glu504Lys)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率约为23.86%^[19], 其编码的酶活性严重下降甚至完全丧失。*ALDH2* rs671对ALD风险的影响呈现复杂的两面性: 对于纯合子(A/A)个体, 饮酒后乙醛会急剧蓄积, 引发强烈的不适反应, 这使其酒精依赖风险极低, 从而降低发生ALD的风险^[24]。然而, 即便是杂合子(G/A)个体, 其饮酒行为也可能受到抑制。但该类个体一旦发生酒精滥用, 由于乙醛清除能力受损, 其累积的乙醛会对肝细胞造成更强的直接DNA损伤和致癌风险^[25]。部分杂合子个体可能通过适应性饮酒而耐受不适, 但此时乙醛代谢障碍的生物学危害将更为凸显, 导致其发生ALD和A-HCC的风险反而

高于野生型个体^[25]。因此, *ALDH2* rs671是一个同时影响饮酒行为(保护)和细胞毒性(风险)的关键位点, 其最终效应取决于基因型与饮酒模式的复杂交互作用。表1所示为酒精代谢酶基因多态性与ALD的关系。

3.2 与ALD相关的脂质代谢与脂肪变性相关基因多态性

3.2.1 PNPLA3 *PNPLA3*编码含patatin样磷脂酶结构域蛋白3(patatin-like phospholipase domain containing protein 3, PNPLA3), 该蛋白主要在人类肝脏组织中表达。PNPLA3蛋白参与甘油三酯(triglyceride, TG)的合成与分解代谢, 以及脂肪酸的再酯化过程, 调节肝细胞内脂质水平, 维持肝脏脂质稳态^[26]。PNPLA3富集在肝细胞内的脂滴表面, 调控脂滴大小及其含量, 保持脂滴的稳定性, 防止脂质过度堆积^[26]。目前已发现与ALD相关的多态性位点包括*PNPLA3* rs738409(I148M)、rs2076212。

PNPLA3 rs738409(chr22:43928847 C>G, p.Ile148Met), 又称*PNPLA3* I148M变异^[18]。该等位基因在中国人群中的频率约为37.04%^[19]。与野生型相比, 肝细胞中的PNPLA3 I148M蛋白脂质酰基水解酶活性下降约80%^[27], 对泛素化和蛋白酶降解作用的敏感性明显下降^[28], 但与共激活因子比较基因同源物58(comparative gene identification-58, CGI-58)的亲和力则显著高于野生型。这共同导致其在脂滴表面大量累积, 并竞争性抑制主要脂肪酶脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)的功能, 从而严重阻碍甘油三酯水解^[27-28]。其结果是肝细胞脂滴显著增大、脂肪变性加剧, 在酒精暴露下上述改变极大地促进了炎症和纤维化的进展^[29]。此外, 在代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)的相关研究中也提到, *PNPLA3* I148M与MASLD的发生有着

表1 酒精代谢酶基因多态性与ALD的关系

Table 1 Association between alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms and ALD

基因 Gene	多态性 Polymorphism	影响机制 Mechanism of action	与ALD关系 Association with ALD	参考文献 References
<i>ADH1B</i>	rs1229984	Enzyme activity↑, may reduce risk of alcohol dependence	Overall ALD risk↓	[5,20-21]
<i>ADH1C</i>	rs698	Enzyme activity↓, may increase risk of alcohol dependence	Overall ALD risk↓	[22]
<i>ALDH2</i>	rs671	Enzyme activity↓, may increase risk of alcohol dependence	Overall ALD risk↓	[24-25]

ALD: 酒精相关性肝病; ↑: 升高; ↓: 降低。

ALD: alcohol-associated liver disease; ↑: increased; ↓: decreased.

极其密切的联系^[30]。

PNPLA3 rs2076212(chr22:43927090 G>T, p.Gly115Cys)^[18]在中国人人群中的频率约为4.85%^[19]。其机制主要是上调*PNPLA3* mRNA的稳定性与表达,尤其在酒精诱导下^[31]。变异的*PNPLA3*蛋白大量堆积于脂滴表面,阻碍脂滴分解代谢,引起肝细胞中大量脂质堆积^[32]。一方面,异常堆积的脂质激活库普弗细胞,引发肝脏慢性炎症反应。另一方面,酒精代谢增加的肝脏ROS与变异的*PNPLA3*蛋白共同加重内质网应激,进一步促进炎症信号的产生,从而导致更严重的脂肪肝炎和纤维化^[32]。

3.2.2 *TM6SF2* *TM6SF2*基因编码的跨膜6超家族成员2蛋白(transmembrane 6 superfamily member 2, *TM6SF2*),主要功能是促进极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的装配及分泌,维持肝脏内的脂质平衡^[33]。

*TM6SF2*与ALD相关的多态性位点为*TM6SF2* rs58542926 (chr19:19268740 C>T, p.Glu167Lys)^[18],该等位基因在中国人人群中的频率约为7.32%^[19]。该变异改变*TM6SF2*蛋白的构象,导致*TM6SF2*蛋白错误折叠并迅速降解,使其功能丧失^[33]。其结果是肝细胞VLDL分泌受阻、脂质大量蓄积,显著加剧酒精诱导的脂肪变性及伴随的氧化应激水平升高,进一步放大肝脏损伤。这不仅增加了发生AH的风险,也最终提升了进展为A-HCC的长期风险^[34-35]。

3.2.3 *MBOAT7* *MBOAT7*编码的膜结合O-酰基转移酶结构域7(membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7, *MBOAT7*),是一种定位于内质网膜的跨膜蛋白。它的主要功能是将多不饱和脂肪酸,特别是花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转移到溶血磷脂酰肌醇(lysophosphatidylinositol, LPI)上,重塑磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)的脂质组成^[36],可以影响甘油三酯的合成途径,使肝细胞对脂质存储需求进行自我调整^[33]。

*MBOAT7*与ALD相关的多态性位点为*MBOAT7*与*TMC4*基因间的rs641738,它位于*MBOAT7*基因3'非翻译区下游约500 bp的位置,同时重叠在*TMC4*基因的外显子1中,导致*TMC4*蛋白第17位氨基酸从甘氨酸变为谷氨酸(chr19:54173068 T>C, p.Gly17Glu),但不改变*MBOAT7*自身的编码序列^[18]。该等位基因在中国人人群中的频率约为75.43%^[19]。该变异下调了*MBOAT7*表达,改变了PI和LPI亚种的酰基组成,使

PI中的AA等多不饱和脂肪酸被取代,也使LPI在肝细胞中积累,导致了促炎性脂质信号失衡^[33-36]。研究表明,*MBOAT7*功能减弱会加剧酒精诱导的肝脏炎症与纤维化,提升AC和A-HCC的风险^[33]。相较于仅有*MBOAT7* rs641738的患者,*MBOAT7* rs641738与*PNPLA3* I148M、*TM6SF2* E167K共存的患者发生HCC的风险会进一步上升^[30]。

3.2.4 *LPL* *LPL*编码的脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, *LPL*)是水解循环甘油三酯的关键酶,在全身脂质分配与能量供应中起核心作用^[37]。

*LPL*与ALD相关的多态性位点为*LPL* rs13702,位于*LPL*的3'非翻译区第1 671位,在其终止密码子之后(chr8:19966981 T>C)^[18]。该等位基因在中国人人群中的频率约为19.96%^[19]。该变异位于非编码区,通过干扰微小RNA的负调控,稳定*LPL* mRNA并促进其翻译,从而上调*LPL*表达^[38]。在ALD背景下,更高的*LPL*活性可能促进肝外脂肪分解和肝脏脂质清除,有助于减轻肝脏脂质负荷、氧化应激和炎症反应,最终表现为降低A-HCC的发生风险^[39]。

3.2.5 *HSD17B13* *HSD17B13*编码的17-β羟类固醇脱氢酶13(17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13, *HSD17B13*)是一种肝脏富集的脂滴相关蛋白,可能在调节肝脏脂滴的生长和降解过程中发挥重要作用^[40]。研究发现,在MASLD患者和MASLD模型小鼠的肝脏中*HSD17B13*表达量明显增加,推测其与肝脏脂肪变性有关^[41]。

*HSD17B13*与ALD相关的多态性位点是*HSD17B13* rs72613567,位于该基因内含子区域(chr4:87310240 T>TA)^[18]。该等位基因在中国人人群中的频率约为19.40%^[19]。该变异是迄今为止发现的对ALD最强的遗传保护因子之一,携带杂合子可降低约42%的ALD风险,而纯合子则可降低约53%的风险^[42]。该变异导致mRNA剪接发生改变,可能会导致肽链提前截断,使其功能减弱或丧失^[42],显著降低AC、A-HCC及其他ALD的发生风险^[41]。尽管具体分子机制尚未完全阐明,但普遍认为,其功能缺失可能通过改变脂滴代谢动力学、减少二酰基甘油等毒性脂质中间体的累积,从而减轻脂毒性和继发的炎症损伤,延缓疾病进展。

3.2.6 *MARCI* *MARCI*编码的线粒体酰胺还原酶复合物组分1(mitochondrial amidoxime reducing component 1, *MARCI*)定位于线粒体外膜,与线粒体

氧化还原反应密切相关^[43-44], 主要功能为催化*N*-羟基化合物的还原反应, 或与辅因子形成复合物参与脂肪酸氧化和甘油三酯代谢, 调节肝内脂质平衡^[45]。

*MARCI*与ALD相关的多态性位点主要为*MARCI* rs2642438(chr1:220796686 A>G, p.Thr165Ala)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率约为80.91%^[19]。该变异可降低*MARCI*的酶催化活性^[43-44]。研究表明, 其可能通过减少脂肪酸氧化过程中毒性中间产物的生成, 从而促进更清洁的脂质代谢流程, 并减轻线粒体氧化应激^[43,45]。因此, 即使在酒精暴露下, 该变异也能发挥保护作用, 降低各类ALD的发生与进展风险^[43-44]。此外, 因其产物定位于线粒体外膜, 其保护性机制可能与调节线粒体功能、脂肪酸氧化或减轻氧化应激有关, 但其具体机制目前尚未完全明确。

3.2.7 FAF2 *FAF2*编码的FAS相关因子2(Fas associated factor family 2, FAF2), 主要定位于内质网膜上, 在内质网相关蛋白降解(ER-associated degradation, ERAD)通路中发挥关键作用^[46]。ERAD通路负责识别并清除内质网中错误折叠或未正确组装的蛋白质, 通过泛素-蛋白酶体系统将其降解, 以维持细胞内蛋白质的质量控制和内质网稳态^[46]。在酒精性肝病中, *FAF2*表达上调, 而抑制其表达可减轻脂肪变性, 提示其可能通过调控甾醇调节元件结合蛋白-1等脂质合成通路参与疾病过程^[46]。

*FAF2*与ALD相关的多态性位点为*FAF2* rs11134997(chr2:226220620 G>A)^[18]。这是与AC

风险关联最强的SNP位点, 并已被纳入遗传风险评估模型中^[47], 该等位基因在中国人群中的频率为43.76%^[19]。尽管其位于内含子区, 具体功能机制未明, 但推测它可能通过促进*FAF2*的表达或增强其功能, 从而加剧酒精诱导的内质网应激和脂质合成失调, 促进酒精诱导的肝脏脂肪变性和肝硬化的发生。表2所示为脂质代谢与脂肪变性相关基因多态性与ALD的关系。

3.3 与ALD相关的炎症与免疫调节基因多态性

3.3.1 SERPINA1 *SERPINA1*编码的 α 1-抗胰蛋白酶(alpha-1 antitrypsin, α 1-AT), 是一种主要由肝脏合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 其核心功能是抑制中性粒细胞弹性蛋白酶等蛋白酶的活性, 从而保护组织免受过度降解, 尤其是在急性炎症期间^[42]。

*SERPINA1*与ALD相关的多态性位点有*SERPINA1* rs28929474和rs17580。*SERPINA1* rs28929474(chr14:94845747 G>A, p.Glu342Lys)^[18]在中国人群中的频率为1.26%^[19]。该变异导致 α 1-AT蛋白错误折叠, 不能有效地从肝细胞的内质网中分泌出去, 转而在其中聚合堆积。这造成双重损害: 一方面, 血清中功能性 α 1-AT水平不足, 导致其抗蛋白酶活性减弱, 从而降低其保护功能; 另一方面, 肝细胞内聚合物累积引发持续的内质网应激、炎症和细胞凋亡, 使肝脏对酒精等二次打击异常敏感, 显著增加AC和A-HCC的发生风险^[47-49]。

SERPINA1 rs17580(chr14:94847287 A>G,

表2 脂质代谢与脂肪变性相关基因多态性与ALD的关系

Table 2 Association between polymorphisms in lipid metabolism and steatosis-related genes and ALD

基因 Gene	多态性 Polymorphism	影响机制 Mechanism of action	与ALD关系 Association with ALD	参考文献 References
<i>PNPLA3</i>	rs738409	Reduces TG hydrolase activity, promotes lipid droplet accumulation	Steatosis \uparrow	[27-29]
	rs2076212	Increases mRNA stability and expression, promotes lipid droplet accumulation	Overall ALD risk \uparrow	[31-32]
<i>TM6SF2</i>	rs58542926	Reduces VLDL secretion, promotes lipid retention	ASH risk \uparrow	[33-35]
<i>MBOAT7</i>	rs641738	Downregulates gene expression, promotes pro-inflammatory lipid imbalance	Overall ALD risk \uparrow	[30,33]
<i>LPL</i>	rs13702	Enhances LPL expression, promotes lipid clearance	A-HCC risk \downarrow	[38-39]
<i>HSD17B13</i>	rs72613567	Loss of function, alleviates lipotoxicity	Overall ALD risk \downarrow	[41-42]
<i>MARCI</i>	rs2642438	Reduces enzyme activity, alleviates steatosis and oxidative stress	ASH risk \downarrow	[43-45]
<i>FAF2</i>	rs11134997	Speculated to enhance gene expression, promote ER stress	ASH, AC risk \uparrow	[47]

TG: 甘油三酯; VLDL: 极低密度脂蛋白; LPL: 脂蛋白脂肪酶; ER: 内质网; ALD: 酒精相关性肝病; ASH: 酒精性脂肪性肝炎; AC: 酒精性肝硬化; A-HCC: 酒精相关性肝细胞癌; \uparrow : 升高; \downarrow : 降低。

TG: triglyceride; VLDL: very low-density lipoprotein; LPL: lipoprotein lipase; ER: endoplasmic reticulum; ALD: alcohol-associated liver disease; ASH: alcoholic steatohepatitis; AC: alcoholic cirrhosis; A-HCC: alcohol-associated hepatocellular carcinoma; \uparrow : increased; \downarrow : decreased.

p.Glu264Val)^[18]在中国人群中的频率为2.89%^[19],对 α 1-AT活性的影响较轻微。然而,在酒精、肥胖或糖尿病等代谢压力并存的情况下,它可能加快肝脏的脂肪变性和纤维化进程,其作用机制可能与*SERPINA1* rs28929474类似,且与内质网应激增强有关^[48-49]。

3.3.2 *TNFA* *TNFA*编码的TNF- α ,是炎症反应中处于核心地位的促炎细胞因子^[50]。肝脏内的Kupffer细胞接触LPS后启动一系列炎症反应,诱导如TNF- α 和IL-1 β 等大量促炎细胞因子和趋化因子的产生,这些细胞因子构成了强大的炎症瀑布效应,招募中性粒细胞等免疫细胞浸润肝脏,直接导致肝细胞的损伤和死亡,从而驱动ALD的进展^[12]。

*TNFA*与ALD相关的多态性位点是*TNFA* rs361525,位于*TNFA*基因启动子区域(chr6:31575254 G>A)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率是2.00%^[19]。DASGUPTA等^[50]在2023年的一项研究中发现,*TNFA* rs361525基因启动子表现出显著高于野生型的转录活性,携带该等位基因的个体,其肝脏组织中的TNF- α 表达水平显著升高,这可能会放大由酒精和肠道内毒素触发的炎症级联反应,加重肝细胞损伤和炎症。

3.3.3 *IL1B* *IL1B*编码的IL-1 β ,是与TNF- α 协同作用的关键促炎因子,在ALD的炎症损伤中扮演重要角色^[12]。

*IL1B*与ALD相关的多态性位点是*IL1B* rs1143627,位于*IL1B*基因启动子区域(chr2:112837290 C>T)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率是53.02%^[19]。研究表明,*IL1B* rs1143627同样能够提升*IL1B*的转录效率,导致肝脏局部IL-1 β 表达水平上调^[50]。这可能会与TNF- α 等因子产生协同效应,进一步加剧酒精诱导的肝炎性浸润和组织破坏。

3.3.4 *CD14* *CD14*编码的白细胞分化抗原14(cluster of differentiation 14, CD14),是LPS受体复合物的关键组成部分,它以膜结合形式或可溶性形式存在,负责捕获LPS并将其呈递给TLR4,从而启动下游的炎症信号^[12]。

*CD14*与ALD相关的多态性位点是*CD14* rs2569190,位于其启动子区域(chr5:140631614 C>T)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率是39.96%^[19]。该变异通过形成特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)转录因子结合位点,上调单核/巨噬细胞中CD14的表达^[51]。在ALD背景下,这意味着肝脏中Kupffer细胞对LPS更

加敏感,能够触发更强效的TLR4信号通路激活,导致过度的促炎反应,加剧酒精性肝损伤^[51]。

3.3.5 *HNF1A* *HNF1A*编码的肝细胞核因子1 α (hepatocyte nuclear factor 1 alpha, HNF1 α),是一种在肝脏中高表达的转录因子,在调控急性期反应蛋白的表达中发挥重要作用^[52],同时也是调控肝脏葡萄糖和脂质代谢网络的核心转录因子之一^[53]。

*HNF1A*与ALD相关的多态性位点是*HNF1A* rs1183910,位于基因内含子区域(chr12:121416619 G>A)^[18],该等位基因在中国人群中的频率为39.97%^[19]。GWAS数据显示,*HNF1A* rs1183910与血清C反应蛋白水平降低显著相关,可能通过抑制或调节炎症级联反应来发挥其对ALD的保护作用^[52]。然而,该变异也与特定的血脂谱改变(如胆固醇升高)有关,而HNF1 α 功能紊乱本身可导致代谢异常^[53]。但*HNF1A* rs1183910对ALD的具体机制目前还未研究清楚。表3所示为炎症与免疫调节基因多态性与ALD的关系。

3.4 与ALD相关的纤维化与DNA修复相关基因多态性

3.4.1 *TERT* *TERT*基因编码端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT),该酶核心功能是通过合成端粒DNA重复序列来维持染色体末端的稳定,从而对抗细胞衰老确保染色体稳定性^[54]。研究提示,在ALD小鼠模型中,褪黑素可能通过EGFR-BRG1信号轴来解除对*TERT*表达的抑制,从而发挥肝保护作用,特异性敲低肝脏*TERT*会严重损害褪黑素介导的肝脏保护作用^[55]。

*TERT*与ALD相关的多态性位点为*TERT* rs2242652,位于*TERT*基因的内含子区域(chr5:1279913 G>A)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率约为16.94%^[19]。临床研究发现,携带*TERT* rs2242652的肝硬化患者,其白细胞端粒相对长度显著延长,且罹患HCC风险降低^[56],其具体分子机制尚未完全明确,推测可能通过调控*TERT*基因的表达或端粒酶活性,增强肝细胞在长期酒精暴露下的基因组稳定性,从而延缓肝细胞恶性转化。

3.4.2 *WNT3A-WNT9A*基因簇 Wnt信号通路是一个在进化上保守的信号通路,广泛参与调控细胞命运;其异常激活,尤其是经典Wnt/ β -连环蛋白通路的异常激活,是驱动HCC发生的关键机制之一^[57]。

*WNT3A-WNT9A*基因簇与ALD相关的多态性位点是位于*WNT3A-WNT9A*基因簇的rs708113

表3 炎症与免疫调节基因多态性与ALD的关系

Table 3 Association between polymorphisms in inflammatory and immunoregulatory genes and ALD

基因 Gene	多态性 Polymorphism	影响机制 Mechanism of action	与ALD关系 Association with ALD	参考文献 References
<i>SERPINA1</i>	rs28929474	Alters product structure, promoting	AC, A-HCC risk↑	[47-49]
	rs17580	endoplasmic reticulum stress	AC risk↑	[48-49]
<i>TNFA</i>	rs361525	Promotes product expression, up-	ASH, AC risk↑	[50]
<i>IL1B</i>	rs1143627	regulating inflammatory response	ASH, AC risk↑	[50]
<i>CD14</i>	rs2569190	levels	ASH, AC risk↑	[51]
<i>HNF1A</i>	rs1183910	Unknown; may inhibit inflamma-	ASH, AC risk↓	[52-53]
		tory response		

ALD: 酒精相关性肝病; AC: 酒精性肝硬化; A-HCC: 酒精相关性肝细胞癌; ASH: 酒精性脂肪性肝炎; ↑: 升高; ↓: 降低。

ALD: alcohol-associated liver disease; AC: alcoholic cirrhosis; A-HCC: alcohol-associated hepatocellular carcinoma; ASH: alcoholic steatohepatitis; ↑: increased; ↓: decreased.

(chr1:228005052 T>A)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率约为65.22%^[19]。该变异发生在 *WNT3A-WNT9A* 基因簇的非编码区域, 并不直接改变 mRNA 和产物的序列。研究表明, *WNT3A-WNT9A* rs708113 与 A-HCC 的风险降低显著相关, 但这种保护作用独立于肝纤维化或肝硬化的发生发展^[58]。在 ALD 背景下, 携带该保护性等位基因的个体, 其肝脏微环境呈现独特的免疫特征: IL-6/JAK/STAT 信号增强、C 反应蛋白水平升高以及自然杀伤细胞浸润增加。同时, 这些个体中致癌性 β-连环蛋白突变较少^[34]。目前 *WNT3A-WNT9A* rs708113 影响 ALD 发生发展的具体机制尚未明确。

3.4.3 *HNRNPUL1* *HNRNPUL1* 编码异质性核糖核蛋白 U 样蛋白 1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U-like protein 1, HNRNPUL1), 该蛋白属于异质性核糖核蛋白家族, 是一类功能多样的 RNA 结合蛋白, 广泛参与 RNA 加工、DNA 损伤修复、发育调控以及细胞应激应答等多个核心生物学过程^[43]。

HNRNPUL1 与 ALD 相关的多态性位点为 *HNRNPUL1* rs15052 (chr19:17633769 C>T)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率为 1.70%^[19]。该变异与肝硬化风险增加有关^[59], 具体机制尚待阐明。但基于 *HNRNPUL1* 的已知功能, 推测该变异可能破坏 *HNRNPUL1* 的 RNA 结合能力, 导致脂质代谢相关基因的剪接或表达失调, 从而扰乱肝脏脂质稳态^[43]。除此之外, 作为 DNA 损伤修复通路的关键成员, 其功能受损可能削弱肝细胞修复酒精及乙醛所致 DNA 损伤的能力, 使得氧化应激损伤累积, 进而促进肝细胞死亡和纤维化^[43]。

3.4.4 *XRCC1* *XRCC1* 编码的 X 射线修复交叉互补

蛋白 1 (X-ray repair cross complementing 1, XRCC1), 是碱基切除修复 (base excision repair, BER) 通路中的核心支架蛋白, 负责协调修复由氧化应激等造成的 DNA 碱基损伤^[60]。

XRCC1 与 ALD 相关的多态性位点为 *XRCC1* rs25487 (chr19:44056126 G>A, p.Arg399Gln)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率为 72.38%^[19]。该变异改变了蛋白构象, 削弱了其与下游修复酶的相互作用, 从而降低了 BER 通路整体效率^[60]。在 ALD 背景下, 这种修复功能的削弱使得肝细胞难以有效清除酒精及乙醛代谢产生的 DNA 加合物, 导致损伤累积、基因组不稳定性增加, 最终提升 AC 和 A-HCC 的发生风险^[60]。

3.4.5 *ERCC2* *ERCC2* 编码的着色性干皮病互补组 D (xeroderma pigmentosum group D, XPD, ERCC2), 是核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 通路中的关键 DNA 解旋酶, 负责在损伤位点解开 DNA 双螺旋结构, 以便切除损伤片段^[60]。

ERCC2 与 ALD 相关的多态性位点为 *ERCC2* rs13181 (chr19:45854913 A>C, p.Lys751Gln)^[18]。该等位基因在中国人群中的频率是 8.13%^[19]。该变异可能通过影响蛋白 C-端构象而降低其稳定性或蛋白间相互作用, 导致 NER 功能受损^[60]。虽然其具体致病机制有待深入阐明, 但该位点已被报道与多种慢性肝病的不良结局相关。理论上, 在长期酒精暴露下, 携带 *ERCC2* rs13181 风险等位基因的个体, 其肝细胞修复乙醛诱导的 DNA 损伤能力下降, 基因组突变率升高, 从而加速从肝损伤向纤维化乃至 A-HCC 的进展^[60]。表 4 所示为纤维化与 DNA 修复相关基因多态性与 ALD 的关系。

表4 纤维化与DNA修复相关基因多态性与ALD的关系

Table 4 Association between polymorphisms in fibrosis and DNA repair-related genes and ALD

基因 Gene	多态性 Polymorphism	影响机制 Mechanism of action	与ALD关系 Association with ALD	参考文献 References
<i>TERT</i>	rs2242652	Unknown; speculated to enhance telomerase activity/stability	A-HCC risk↓	[56]
<i>WNT3A-WNT9A</i> gene cluster	rs708113	Speculated to inhibit Wnt pathway and enhance immune surveillance	A-HCC risk↓	[34,58]
<i>HNRNPUL1</i>	rs15052	Speculated to disrupt product function, affecting RNA binding and repair	AC risk↑	[43]
<i>XRCC1</i>	rs25487	Alters protein conformation, impairing base excision repair capacity	AC, A-HCC risk↑	[60]
<i>ERCC2</i>	rs13181	Alters protein conformation, impairing nucleotide excision repair capacity	AC, A-HCC risk↑	[60]

ALD: 酒精相关性肝病; A-HCC: 酒精相关性肝细胞癌; AC: 酒精性肝硬化; ↑: 升高; ↓: 降低。

ALD: alcohol-associated liver disease; A-HCC: alcohol-associated hepatocellular carcinoma; AC: alcoholic cirrhosis; ↑: increased; ↓: decreased.

4 SNP之间的互作情况

SNP在ALD发生发展的全过程中发挥着系统性调控作用。这些遗传变异不仅通过影响关键通路,共同决定个体的疾病易感性与临床表型,更通过相互协同或拮抗的调控网络,进一步塑造了ALD的生物学轨迹与临床结局。因此,深入解析SNP之间及其与环境因素之间的互作机制,有助于揭示ALD发生发展的多层次调控网络,并为构建更精准的风险预测模型和个体化干预策略提供理论基础。

4.1 *PNPLA3*与*HSD17B13*

多项有关AH与A-HCC等ALD的研究中一致表明,*HSD17B13*的保护性变异rs72613567能够显著削弱*PNPLA3* rs738409风险等位基因带来的不利影响^[42,61]。二者相互作用的精确分子机制目前仍在研究中,主流假说认为它们的相互作用发生在脂滴代谢的核心环节^[42]。一种可能的解释是,*PNPLA3* rs738409通过促进诸如甘油三酯等脂毒性物质的积累来加剧肝损伤,而*HSD17B13* rs72613567可能通过改变脂滴上其他蛋白的组成或影响某种未知的促炎性脂质底物的代谢,减轻由前者导致的损伤^[28,42]。

4.2 酒精代谢酶基因(*ADH1B*、*ADH1C*、*ALDH2*)

如前文所述,从生物学机制上看,*ADH1B* rs1229984和*ALDH2* rs671的组合将导致体内乙醛水平迅速升高,造成最严重的乙醛蓄积。流行病学研究证实了这种协同效应。研究发现,同时携带这两种基因的饮酒者,其血液中乙醛衍生的DNA损伤水平显著高于仅携带单一风险基因或无风险基因的个体,提示二者在致癌及肝损伤方面存在协同作用,如

前文所述,快速积累的乙醛同时也会引起明显的生理不适,反而抑制了个体的酒精摄入。多项研究确认,*ADH1B* rs1229984的高活性型(A/A基因型)显著降低了重度饮酒者患AH和AC的风险^[20-21]。反之,不导致乙醛积累的特定基因型组合则与AC风险升高相关,这可能是因为这种组合使得个体对酒精耐受性更高,导致饮酒量增加^[63]。另一些研究则指出,氧化应激相关基因与*ADH1B*、*ADH1C*的风险基因组合会进一步增加ALD的风险,提示代谢酶基因与下游损伤通路基因之间存在交互作用^[64]。然而,这些证据多来自流行病学和统计学角度的研究,缺乏直接通过基因敲除动物模型或蛋白质相互作用研究来证实这些SNP在ALD病理模型中协同效应的体内实验证据。

4.3 其他基因

*TM6SF2*和*MBOAT7*经常与*PNPLA3*一同被纳入多基因风险评分模型中,用于评估脂肪性肝病的总体遗传风险^[65-66]。这些研究通常显示,这几个基因的风险等位基因数量越多,个体患严重肝病的风险就越高,表现出一种相加效应。这表明它们可能通过不完全重叠但最终都指向肝脏脂质代谢紊乱的通路来共同增加ALD的易感性。未来的研究需要更大样本量的队列来专门检验它们之间是否存在超越相加模型的交互作用,即协同效应。

同样,*MARCI* rs2642438和*TERT* rs2242652都表现出对ALD不同阶段的保护效应,但目前仍缺乏实验证明二者之间是否有相加或协同效应。*TNFA*、*IL1B*、*CD14*等基因的SNP共同塑造了个体对内毒

素和酒精损伤的先天免疫应答强度, 其在功能上存在明确的通路关联, 但目前仍未有研究聚焦于该类基因多态性间的相互作用。同样地, 与DNA修复显著相关的XRCC1和ERCC2也尚未有关于该方面的系统性研究。LPL、FAF2等其他脂质代谢相关基因与HNRNPUL1和WNT家族等与肝纤维化及DNA修复相关的其他基因则更缺乏此方面的研究与临床应用方面的转化。未来的研究需要整合这些SNP并系统性研究它们与上下游通路相关基因的互作, 以构建更全面的ALD发病机制网络模型。

5 总结与展望

本文系统综述了SNP在ALD发生发展中的作用及相关研究进展。重点归纳了与ALD密切相关的四大类基因SNP, 并总结了其在疾病风险、进展及预后中的作用与机制, 讨论了它们之间的相互作用。

尽管现有研究已揭示多个SNP与ALD的显著关联, 但其分子机制尚未完全明确, 多数结论仍基于遗传关联分析, 缺乏深入的功能验证。此外, 当前动物模型(如小鼠)在模拟人类ALD病理特征方面存在局限, 例如, 小鼠缺乏关键的中性粒细胞趋化因子CXCL8和CXCL6^[67], 导致其免疫应答特征与人类存在明显差异。这些局限与差异限制了机制研究的转化价值, 也导致了该领域的研究临床转化困难。

在模型方面, BI等^[68]最近开发了一种将人脂肪基质干细胞(human adipose stromal/stem cells, hASCs)体外分化为肝脏类器官(hASC-derived liver organoids, hALOs)的方法, 该模型能更好地模拟人体内肝脏环境, 在目前的实验中, 已在酒精诱导下出现了明显的ALD相关病理变化。开发与人体微环境更接近的模型有助于解析SNP影响ALD的具体分子通路与细胞间相互作用, 还可以进一步研究SNP与饮酒模式、肠道菌群、饮食结构等环境因素的交互作用, 以及其在表观遗传调控(如DNA甲基化、非编码RNA)中的角色, 全面揭示ALD发生的多层次网络。

在临床应用方面, ALD相关SNP目前在临床中大多用于风险评估与分层, PNPLA3 rs738409、TM6SF2 rs58542926、MBOAT7 rs641738、HSD17B13 rs72613567等基因的风险变异已成为强有力的ALD易感性生物标志物^[65]。结合ADH1B和ALDH2的分型组合以及应用多基因风险评分(polygenic risk score, PRS), 有望实现对重度饮酒人群进

行更精确的风险分层, 从而指导预防资源的分配和监测频率。目前已有研究开发了针对AC的PRS, 并证明了其能够有效区分高、低风险的饮酒人群, 且在独立队列中得到了验证, 其预测能力优于单一临床变量或单一基因型^[66], 但仍需要更多大规模前瞻性研究来明确其诊断性能。未来, 有望通过人工智能赋能来极大提高诊断效能、客观性与可重复性。

在个体化的靶向治疗与精准医疗方面, 尽管SNP检测尚未应用于临床常规检测, 但其驱动的新药研发正成为ALD治疗领域最具革命性的方向。特别是针对PNPLA3和HSD17B13的靶向疗法已从基础研究走向临床试验^[28], 预示着基于个体遗传背景的ALD精准医疗时代即将到来。对多基因风险评分模型进行大规模前瞻性验证, 并积极推进靶向关键基因的个性化治疗药物的临床试验, 有望成为未来的重要研究方向。

综上所述, SNP研究正逐步揭示ALD的遗传基础与分子病因, 为理解疾病异质性、开发新型生物标志物及实现精准防治提供了重要线索。随着多组学整合、模型系统创新与临床转化研究的不断深入, 有望在不久的将来实现ALD的早期预警、靶向干预与个体化管理, 最终减轻这一重大公共卫生负担。

参考文献 (References)

- [1] DANPANICHKUL P, PANG Y, SUPARAN K, et al. Burden of alcohol-related liver disease and alcohol use disorder in Asia [J]. United European Gastroenterol J, 2025, 13(8): 1456-68.
- [2] XU H Q, XIAO P, ZHANG F Y, et al. Epidemic characteristics of alcohol-related liver disease in Asia from 2000 to 2020: a systematic review and meta-analysis [J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1991-8.
- [3] DANPANICHKUL P, DIAZ L A, SUPARAN K, et al. Global epidemiology of alcohol-related liver disease, liver cancer, and alcohol use disorder, 2000-2021 [J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(2): 525-47.
- [4] VIEIROS M, NAVARRO-TAPIA E, RAMOS-TRIGUERO A, et al. Analysis of alcohol-metabolizing enzymes genetic variants and RAR/RXR expression in patients diagnosed with fetal alcohol syndrome: a case-control study [J]. BMC Genomics, 2024, 25(1): 610.
- [5] MACKOWIAK B, FU Y, MACCIONI L, et al. Alcohol-associated liver disease [J]. J Clin Invest, 2024, 134(3): e176345.
- [6] LIU T, ZHANG F Y, FENG Y, et al. Alcohol-metabolizing enzymes, liver diseases and cancer [J]. Semin Liver Dis, 2025, 45(1): 99-113.
- [7] CONTRERAS-ZENTELLA M L, VILLALOBOS-GARCIA D, HERNANDEZ-MUNOZ R. Ethanol metabolism in the liver, the induction of oxidant stress, and the antioxidant defense system [J]. Antioxidants, 2022, 11(7):1258.

- [8] PERILLI M, TOSELLI F, FRANCESCHETTO L, et al. Phosphatidylethanol (PEth) in blood as a marker of unhealthy alcohol use: a systematic review with novel molecular insights [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12175.
- [9] FAKHARI S, WASZKIEWICZ N. Old and new biomarkers of alcohol abuse: narrative review [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(6): 2124.
- [10] ZAKHARI S. Overview: how is alcohol metabolized by the body [J]? *Alcohol Res Health*, 2006, 29(4): 245-54.
- [11] GAO B, BATALLER R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1572-85.
- [12] ENCIU V T, OLOGEANU P M, CONSTANTINESCU A, et al. Latest insights in alcohol-related liver disease and alcoholic hepatitis [J]. *Rom J Intern Med*, 2025, 63(2): 97-106.
- [13] FAIRFIELD B, SCHNABL B. Gut dysbiosis as a driver in alcohol-induced liver injury [J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(2): 100220.
- [14] HABASH N W, SEHRAWAT T S, SHAH V H, et al. Epigenetics of alcohol-related liver diseases [J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(5): 100466.
- [15] LIU S Y, TSAI I T, HSU Y C. Alcohol-related liver disease: basic mechanisms and clinical perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5170.
- [16] OHASHI K, PIMIANTA M, SEKI E. Alcoholic liver disease: a current molecular and clinical perspective [J]. *Liver Res*, 2018, 2(4): 161-72.
- [17] VENTURA-COTS M, ARGEMI J, JONES P D, et al. Clinical, histological and molecular profiling of different stages of alcohol-related liver disease [J]. *Gut*, 2022, 71(9): 1856-66.
- [18] The Genome Aggregation Database (gnomAD) [DB/OL]. (2024-04-19) [2025-01-07]. <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
- [19] China Precision BioBank (CPBB) [DB/OL]. (2024-08-04) [2025-01-07]. <https://cpbb.cn/>.
- [20] TOTH R, FIATAL S, PETROVSKI B, et al. Combined effect of ADH1B RS1229984, RS2066702 and ADH1C RS1693482/RS698 alleles on alcoholism and chronic liver diseases [J]. *Dis Markers*, 2011, 31(5): 267-77.
- [21] YOKOYAMA A, YOKOYAMA T, MATSUI T, et al. Alcohol dehydrogenase-1b (rs1229984) and aldehyde dehydrogenase-2 (rs671) genotypes are strong determinants of the serum triglyceride and cholesterol levels of Japanese alcoholic men [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0133460.
- [22] XUE Y, WANG M L, ZHONG D Y, et al. ADH1C Ile350Val polymorphism and cancer risk: evidence from 35 case-control studies [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37227.
- [23] LI D, ZHAO H, GELERNTER J. Further clarification of the contribution of the ADH1C gene to vulnerability of alcoholism and selected liver diseases [J]. *Hum Genet*, 2012, 131(8): 1361-74.
- [24] CHEN Y C, PENG G S, TSAO T P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for overcoming acetaldehyde-induced adverse reaction in Asian alcoholics, heterozygous for the variant ALDH2*2 gene allele [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(8): 588-99.
- [25] CHANG T G, YEN T T, WEI C Y, et al. Impacts of ADH1B rs1229984 and ALDH2 rs671 polymorphisms on risks of alcohol-related disorder and cancer [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(1): 747-59.
- [26] SMAGRIS E, BASURAY S, LI J, et al. Pnpla3I148M knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis [J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 108-18.
- [27] MITSCHE M A, HOBBS H H, COHEN J C. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 promotes transfer of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(18): 6958-68.
- [28] BASURAY S, WANG Y, SMAGRIS E, et al. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(19): 9521-6.
- [29] TIAN C, STOKOWSKI R P, KERSHENOBICH D, et al. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(1): 21-3.
- [30] LONGO M, MERONIM, PAOLINI E, et al. TM6SF2/PNPLA3/MBOAT7 loss-of-function genetic variants impact on NAFLD development and progression both in patients and *in vitro* models [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(3): 759-88.
- [31] SAMARASINGHE S M, HEWAGE A S, SIRIWARDANA R C, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in PNPLA3, TM6SF2 and MBOAT7 genes and markers of cancer aggressiveness in a Sri Lankan NASH-related HCC cohort [J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 151.
- [32] YOUNOSSI Z, ANSTEE Q M, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1): 11-20.
- [33] BUCH S, STICKEL F, TREPO E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(12): 1443-8.
- [34] TREPO E, CARUSO S, YANG J, et al. Common genetic variation in alcohol-related hepatocellular carcinoma: a case-control genome-wide association study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 161-71.
- [35] STICKEL F, BUCH S, NISCHALKE H D, et al. Genetic variants in PNPLA3 and TM6SF2 predispose to the development of hepatocellular carcinoma in individuals with alcohol-related cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(10): 1475-83.
- [36] VARADHARAJAN V, MASSEY W J, BROWN J M. Membrane-bound O-acyltransferase 7 (MBOAT7)-driven phosphatidylinositol remodeling in advanced liver disease [J]. *J Lipid Res*, 2022, 63(7): 100234.
- [37] WHELESS A, GUNN K H, NEHER S B. Macromolecular interactions of lipoprotein lipase (LPL) [J]. *Subcell Biochem*, 2024, 104: 139-79.
- [38] RICHARDSON K, NETTLETON J A, ROTLLAN N, et al. Gain-of-function lipoprotein lipase variant rs13702 modulates lipid traits through disruption of a microRNA-410 seed site [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(1): 5-14.
- [39] SCHMALZ F, FISCHER J, INNES H, et al. High producer variant of lipoprotein lipase may protect from hepatocellular carcinoma in alcohol-associated cirrhosis [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(4): 100684.
- [40] ZHANG H B, SU W, XU H, et al. HSD17B13: a potential therapeutic target for NAFLD [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 824776.
- [41] SU W, MAO Z, LIU Y, et al. Role of HSD17B13 in the liver physiology and pathophysiology [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 489: 119-25.

- [42] ABUL-HUSN N S, CHENG X, LI A H, et al. A protein-truncating hsd17b13 variant and protection from chronic liver disease [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12): 1096-106.
- [43] INNES H, BUCH S, HUTCHINSON S, et al. Genome-wide association study for alcohol-related cirrhosis identifies risk loci in *marc1* and *HNRNPUL1* [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4): 1276-89.e7.
- [44] SMAGRIS E, SHIHANIAN L M, MINTAH I J, et al. Divergent role of mitochondrial amidoxime reducing component 1 (*MARC1*) in human and mouse [J]. *PLoS Genet*, 2024, 20(3): e1011179.
- [45] SCHWANTES-AN T H, DARLAY R, MATHURIN P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis on alcohol-associated liver cirrhosis identifies genetic risk factors [J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1920-31.
- [46] HUDA N, KUSUMANCHI P, JIANG Y, et al. Silencing *FAF2* mitigates alcohol-induced hepatic steatosis by modulating lipolysis and *PCSK9* pathway [J]. *Hepatology Commun*, 2025, 9(3): e0641.
- [47] WHITFIELD J B, SCHWANTES-AN T H, DARLAY R, et al. A genetic risk score and diabetes predict development of alcohol-related cirrhosis in drinkers [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(2): 275-82.
- [48] HOLINKA M, FRANKOVA S, ADAMCOVA SELCANOVA S, et al. Genetic drivers of liver cirrhosis: the role of *SERPINA1* and *PNPLA3* variants in disease onset and progression [J]. *PLoS One*, 2025, 20(9): e0333051.
- [49] XIAO Q A, ZHAO W J, YU J, et al. Identification of novel drug targets for liver cirrhosis and its potential side-effects by human plasma proteome [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28884.
- [50] DASGUPTA D, GHOSH S, DEY I, et al. Influence of polymorphisms in *TNF-alpha* and *IL1beta* on susceptibility to alcohol induced liver diseases and therapeutic potential of miR-124-3p impeding *TNF-alpha/IL1beta* mediated multi-cellular signaling in liver microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1241755.
- [51] ROY N, NADDA N, KUMAR H, et al. Pattern recognition receptor *CD14* gene polymorphisms in alcohol use disorder patients and its influence on liver disease susceptibility [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975027.
- [52] KIM K Y, KIM J O, KIM Y S, et al. Genome-wide association of individual vulnerability with alcohol-associated liver disease: a Korean genome and epidemiology study [J]. *Hepatology*, 2022, 75(2): 391-402.
- [53] LIU M, LIU L N, GUO H L, et al. Dominant-negative *HNF1alpha* mutant promotes liver steatosis and inflammation by regulating hepatic complement factor *D* [J]. *iScience*, 2023, 26(10): 108018.
- [54] DRATWA M, WYSOCZANSKA B, LACINA P, et al. *TERT*-regulation and roles in cancer formation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 589929.
- [55] CHE Z D, SONG Y L, XU C F, et al. Melatonin alleviates alcoholic liver disease via *EGFR-BRG1-TERT* axis regulation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(1): 100-12.
- [56] BUCH S, INNES H, LUTZ P L, et al. Genetic variation in *TERT* modifies the risk of hepatocellular carcinoma in alcohol-related cirrhosis: results from a genome-wide case-control study [J]. *Gut*, 2023, 72(2): 381-91.
- [57] PASHIRZAD M, FIUJI H, KHAZEI M, et al. Role of *Wnt3a* in the pathogenesis of cancer, current status and prospective [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(5): 5609-16.
- [58] STICKEL F, HAMPE J. *Rs708113* in *WNT3A-WNT9A* and hepatocellular carcinoma risk [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 14-6.
- [59] SASAKI-TANAKA R, RAY R, MORIYAMA M, et al. Molecular changes in relation to alcohol consumption and hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9679.
- [60] RYBICKA M, WOZIWODZKA A, SZNARKOWSKA A, et al. Liver cirrhosis in chronic hepatitis b patients is associated with genetic variations in dna repair pathway genes [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3295.
- [61] STICKEL F, LUTZ P, BUCH S, et al. Genetic variation in *hsd17b13* reduces the risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma in alcohol misusers [J]. *Hepatology*, 2020, 72(1): 88-102.
- [62] YUKAWA Y, MUTO M, HORI K, et al. Combination of *ADH1B*2/ALDH2*2* polymorphisms alters acetaldehyde-derived DNA damage in the blood of Japanese alcoholics [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(9): 1651-5.
- [63] HOANG Y T T, NGUYEN Y T, VU L T, et al. Association of *ADH1B rs1229984*, *ADH1C rs698*, and *ALDH2 rs671* with alcohol abuse and alcoholic cirrhosis in people living in northeast vietnam [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2023, 24(6): 2073-82.
- [64] ROY N, DASGUPTA D, MUKHOPADHYAY I, et al. Genetic association and gene-gene interaction reveal genetic variations in *adh1b*, *gstm1* and *mnsod* independently confer risk to alcoholic liver diseases in india [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149843.
- [65] GELLERT-KRISTENSEN H, RICHARDSON T G, DAVEY SMITH G, et al. combined effect of *pnpla3*, *tm6sf2*, and *hsd17b13* variants on risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the general population [J]. *Hepatology*, 2020, 72(3): 845-56.
- [66] KOO B K, JOO S K, KIM D, et al. Additive effects of *PNPLA3* and *TM6SF2* on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(6): 1277-85.
- [67] HWANG S, HE Y, XIANG X G, et al. Interleukin-22 ameliorates neutrophil-driven nonalcoholic steatohepatitis through multiple targets [J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 412-29.
- [68] BI G Y, ZHANG X, LI W H, et al. Modeling alcohol-associated liver disease in humans using adipose stromal or stem cell-derived organoids [J]. *Cell Rep Methods*, 2024, 4(5): 100778.