·综述·

维生素A与慢性肝病相关性研究进展

李敏[1] 杨世英[1] 高晓琴[1] 周丹[1] 唐筱[2] 张立婷[1]

【摘要】目前慢性肝病已成为全球范围内高发病率和高病死率的疾病之一。维生素A（Vit A）是人体必需的脂溶性维生素之一，其活性代谢产物视黄酸与视黄酸受体结合，通过视黄酸信号通路发挥重要的生理作用。肝脏是Vit A储存和代谢的主要器官。肝脏Vit A含量减少、代谢异常和视黄酸信号转导异常与多种肝脏疾病有关，而恢复Vit A相关信号转导、使用天然或合成类视黄醇以及针对特定视黄酸受体的新型激动剂显示出治疗前景，但仍有许多机制尚不完全清楚。本文围绕Vit A在慢性肝病发病机制和治疗中的作用进行综述，以期为慢性肝病的基础研究和临床治疗提供新的视野。

【关键词】维生素A；视黄酸受体；肝病，慢性；非酒精性脂肪性肝病；酒精性肝病；病毒性肝炎；肝纤维化；肝细胞癌

Advances on the association of vitamin A and chronic liver diseases *Li Min[1], Yang Shiying[1], Gao Xiaoqin[1], Zhou Dan[1], Tang Xiao[2], Zhang Liting[1]. [1]Department of Hepatology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; [2]The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*
Corresponding author: Zhang Liting, Email: zlt08@qq.com

【Abstract】Chronic liver diseases (CLDs) have become one of the diseases with high morbidity and mortality worldwide. Vitamin A (Vit A) is an essential fat-soluble vitamin. Retinoic acid (RA), an active metabolite of Vit A, is a potent regulator of numerous biological pathways via the RA signaling pathway acting as binding to RA receptors (RARs). Liver is the primary organ for Vit A storage and metabolism in humans. A body of evidence shows that reductions in liver Vit A, aberrant Vit A metabolism, and dysregulated in RA signaling are implicated in numerous diseases of liver. Conversely, restoration of RA signaling, pharmacological treatments with natural and synthetic retinoids, and newer agonists for specific RARs show promising benefits for treatment of a number of liver diseases. However, the pathogenesis remains incompletely understood. Here we provide a comprehensive review of the literature demonstrating a role for Vit A in limiting the pathogenesis of these diseases and in the treatment of liver diseases, in order to provide a new perspective for research and treatment of CLDs.

【Key words】Vitamin A; Retinoic acid receptor; Chronic liver diseases; Nonalcoholic fatty liver disease; Alcoholic liver disease; Viral hepatitis; Liver fibrosis; Hepatocellular carcinoma

慢性肝病（chronic liver diseases，CLDs）指迁延6个月以上不愈的各类肝病，根据病因可分为慢性病毒性肝炎（chronic viral hepatitis，CVH）、酒精性肝病 （alcoholic liver disease，ALD）、非酒精性脂肪性肝病 （nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）、自身免疫性肝病（autoimmune liver diseases，AILDs）以及药物或化学毒物性肝病等，如果上述病因持续存在，部分患者可进展至肝纤维化 （liver fibrosis，LF）、肝硬化（liver cirrhosis，LC）甚至原发性肝癌（primary hepatic carcinoma，PHC），严重影响肝病患者的生活质量和预期寿命，目前慢性肝病已成为全球范围内高发病率和高病死率的疾病之一[1]。

维生素A（vitamin A，Vit A）又称视黄醇，是人体必需的脂溶性维生素之一，只能通过膳食摄取，其衍生物和具有相似或等效活性的化合物称为类视黄醇。视黄酸（retinoic acid，RA）是Vit A的活性代谢产物，通过与视黄酸受体（retinoic acid receptors，RARs）和视黄醇X受体（retinoid X receptors，RXRs）结合参与调节细胞分化、免疫功能和能量代谢等多种生理过程。肝脏是人体Vit A储存和代谢的主要器官。研究表明，肝脏Vit A含量减少、代谢异常和RA信号转导异常与多种肝脏疾病有关，相反，恢复Vit A相关信号转导、使用天然和合成类视黄醇进行药物治

DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.02.001
基金项目：2022年甘肃省教育科技创新项目（No. 2022B-004）；2022年甘肃省省级科技计划（重点研发计划）项目（No. 22YF7FA085）；2022年甘肃省自然科学基金青年基金项目（No. 22JR11RA044）；2021年兰州大学第一医院院内基金（No. ldyyyn2021-9）
作者单位：730000 兰州市，兰州大学第一医院肝病科[1]；730000 兰州市，兰州大学第一临床医学院[2]
通信作者：张立婷，Email：zlt08@qq.com

疗以及针对特定RAR的新型激动剂显示出治疗上述慢性肝病的潜力，但其中仍有许多机制尚不完全清楚。本文围绕Vit A在这些疾病的发病机制和治疗中的作用进行综述，以期为慢性肝病的基础研究和临床治疗提供新的视野。

一、维生素A与视黄酸受体

1. Vit A的代谢：80%的Vit A以视黄醇棕榈酸酯（retinyl palmitate，RE）形式储备在肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSCs）的脂滴中。在体内，血液中游离Vit A与视黄醇结合蛋白4（retinol-binding protein 4，RBP4）结合进入细胞，首先由视黄醇脱氢酶（retinol dehydrogenase，RDH）和乙醇脱氢酶（alcohol dehydrogenase，ADH）氧化成视黄醛，视黄醛再经由视黄醛脱氢酶（retinaldehyde dehydrogenase，RALDH）不可逆氧化成RA，RA是Vit A参与生理过程的主要活性物质，其中全反式视黄酸（all-trans retinoic acid，ATRA）是体内最主要的异构体形式。RA作为内源性激动剂主要通过激活核受体（nuclear receptor，NR）超家族中的两个亚家族来调节基因表达，即RARs和RXRs，两种受体分别包括α、β和γ 3种亚型。RAR/RXR异二聚体或RXR/RXR同源二聚体与视黄酸靶基因启动子中的视黄酸反应元件（RA response elements，RAREs）结合，并在配体结合时激活或抑制靶基因的表达[2]。RA信号通路对多种生理过程的调节需要将RA精准地控制在适当水平，因此RA的分解代谢是维持细胞和组织RA水平的关键。RA的分解代谢主要通过细胞色素P450酶中的CYP26家族（CYP26A1、CYP26B1和CYP26C1）代谢成4-羟基视黄酸、4-氧代视黄酸等极性代谢产物。但最新研究[3]显示，4-氧代-视黄酸和4-羟基-视黄酸仍具有生物活性，这些产物通常在分解代谢途径中进一步被代谢而失活。

2. RARs在肝脏中的作用：RARα、RARβ和RARγ均在肝脏中表达[4]。为了能更好地揭示RARs在肝脏中的作用，研究者构建了RAR相关α显性负相结构，可抑制所有RARs（α、β和γ）的功能，结果显示，模型小鼠在4月龄时表现出肝脏微囊泡脂肪变性和脂肪酸线粒体β氧化减少，在1年时发生肝细胞癌和肝腺瘤。值得注意的是，给模型小鼠喂食高RA饮食可以逆转这些生化异常并减少肝脏肿瘤的发生。因此，在肝脏中特异性地阻断RARs作用可导致脂肪性肝炎和肝脏肿瘤。因3种RARs在模型小鼠中均受到影响，故无法确定每种RAR在预防脂肪性肝炎和肝脏肿瘤中的作用。RAR特异性激动剂可用于进一步探索不同RAR的作用。在小鼠肝脏中过表达RARβ可增加成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor 21，FGF21）介导的脂肪酸β氧化和全身能量消耗[5]。同样，RARβ2选择性激动剂可增加促进和介导线粒体脂肪酸β氧化基因的转录水平，包括过氧化物酶体增殖激活受体α（peroxisome proliferator-activated receptor α，PPARα）和肉毒碱棕榈酰转移酶1A（carnitine palmitoyl transferase 1A，CPT1A）[6]。有趣的是，在高脂饮食（high fat diet，HFD）诱导的NAFLD小鼠模型中，选择性RARβ2激动剂可减弱肝脏促炎介质的表达，相反，RARα激活会加剧肝脏炎症[7]，RARγ激动剂则对肝脂肪变性无明显影响[8]。3种RARs具有不同有时甚至是相反的作用，这可能与不同RARs之间与靶基因DNA反应元件的竞争性抑制有关。

二、维生素A与慢性肝病

（一）Vit A与非酒精性脂肪性肝病

NAFLD从肝脂肪变性开始，逐步进展为非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）[9]，最终导致肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）[10]。目前，尚无FDA批准的用于治疗NAFLD的药物，主要依赖于对危险因素（糖尿病、高血压、肥胖和血脂异常）的控制[11]。NAFLD的肝组织病理学表现为肝脂肪变性，而脂肪变性会引起脂毒性进而诱发氧化应激和免疫损伤，导致炎症和纤维化[12]。此外，肠道菌群失调以及先天免疫和适应性免疫失调也是NAFLD进展的关键因素[13]。

1. NAFLD与肝脏Vit A减少有关：肝脏受到炎症或机械性损伤后，HSCs会转分化为活化的肌成纤维细胞参与损伤修复，与此同时HSCs中Vit A含量会迅速降低[14]。肝损伤导致HSCs丢失Vit A的具体机制目前尚不清楚，可能与HSCs的过度激活有关[15]。RA通过以下几个途径影响NAFLD脂质代谢：①抑制脂肪从头合成。RA可降低与脂肪从头合成有关的关键因子如固醇调节元件反应蛋白（sterol regulatory element-binding protein，SREBP）和脂肪酸合成酶（fatty acid synthase，FASN）的mRNA水平，减少肝脏中的脂质积累和脂肪变性[16]。②促进脂肪酸β氧化。RA通过增加PPARα、FGF21、CPT1和解偶联蛋白2（uncoupling protein 2，UCP2）的表达来促进肝脏脂质氧化[5, 17]。相反，Rdh10$^{+/-}$小鼠肝脏RA水平降低，甘油三酯水平升高，脂肪酸β氧化相关基因表达降低[18]。如前所述，RARs尤其是RARβ在调控脂肪酸β氧化过程中发挥至关重要的作用。③调节游离脂肪酸由血液流入肝脏。研究发现HFD可诱导脂肪酸转运蛋白CD36的mRNA和蛋白质水平增加，而RARβ2选择性激动剂可抑制该基因的表达，表明该激动剂可减少游离脂肪酸流入肝脏[8]。迄今为止，尚无研究报告Vit A对肝脏脂质输出的影响。因此，Vit A缺乏会增加肝脏脂质蓄积和脂肪变性，促进NAFLD。

2. Vit A与NAFLD肠道微生态：肠-肝轴微生物在NAFLD进展中起着重要作用[19]。肠道细菌通过肠道法尼醇X受体-成纤维细胞生长因子19（farnesoid X receptor-fibroblast growth factor 19，FXR-FGF19）信号通路调节肠-肝轴，调节胆汁酸合成以及脂质和葡萄糖代谢[12]。肠道菌群失调即肠道微生态的改变，导致肠黏膜通透性增加，肠

道细菌及其产物侵入肝脏，引发下游炎症反应和HSCs激活，加重NAFLD肝损伤[20-21]。RA还通过RARβ介导改善肠道屏障功能来降低肠道通透性[22]。因此，RARβ可能通过其对肠道的作用对NAFLD的进展产生影响，而RARβ及其在肠道中的信号通路可能是NAFLD治疗的新靶点。

（二）Vit A与酒精性肝病

酒精性肝病（alcohol liver disease，ALD）是肝硬化最常见病因之一，约占全球所有肝脏相关死亡的25%。酒精性肝病疾病谱包括单纯性脂肪变性、酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝硬化、肝衰竭和肝癌[23]。

慢性酒精滥用与肝脏Vit A耗竭有关：较早期研究表明，单纯性脂肪变性人群血清Vit A水平正常，只有酒精性脂肪性肝炎和肝硬化患者血清Vit A水平低于健康对照组，且肝脏总Vit A含量随着ALD加重而显著降低。处于慢性酒精滥用，早期阶段的个体即使血清Vit A水平正常，实际肝脏Vit A可能已经被严重消耗。肝脏Vit A本身耗竭是否会促进肝损伤以及ALD的发生和发展目前尚不清楚。

2. 乙醇导致肝脏Vit A耗竭的可能机制：①Vit A分解代谢增加：肝脏是乙醇代谢的主要场所，也是储存和代谢Vit A的主要器官，因此许多代谢乙醇和Vit A的酶是共有的。例如，细胞色素P450 2E1（cytochrome P450 2E1，CYP2E1），这是一种参与肝脏降解Vit A的关键CYP450酶，可分解代谢和减少肝脏Vit A含量。Ferdouse等[24]研究发现乙醇摄入3～4周会导致多种降解Vit A的CYP450（包括CYP26A1和CYP26B1）mRNA水平升高。这些数据表明，除CYP2E1外，乙醇诱导的CYP450可能参与乙醇介导的肝脏Vit A缺乏。②全反式视黄酸合成减少：参与乙醇向乙酸转化和视黄醇向RA转化的氧化代谢酶相同，因此长期饮酒会竞争性抑制RA合成。使用高效液相色谱串联质谱联用技术（liquid chromatography tandem-mass spectrometry，LC-MS/MS）测量雄性小鼠肝脏RA水平，结果表明长期饮酒并未引起肝脏RA水平发生变化[25]或降低[24]。Kane等[26]研究可部分解释这些研究结果的差异，此研究评估了短期（急性）和长期（慢性）乙醇摄入对肝脏RA水平的影响，结果发现饮酒会导致肝脏RA合成快速增加，随后同样快速降解，最终导致肝脏RA水平未发生持续变化。因此，肝脏RA水平测量时机对于确定乙醇对肝脏RA水平的影响可能至关重要。同样，在比较这些研究结果时，还应考虑不同研究中报告的乙醇暴露时间和剂量差异。内源性RA具有组织含量低和代谢迅速的特点，对检测要求带来较大挑战，因此关于乙醇对肝内/肝外RA水平影响的研究应寻求标准化内源性RA检测方法，如LC-MS/MS法。③肝脏Vit A动员增加：肝脏是输出Vit A以维持血清Vit A稳态的主要器官。长期酗酒时肝脏对乙醇的反应分为两个阶段，首先，肝脏向血清和肝外组织输出Vit A增加，随后进入降解增加阶段，这可能与CYP26A1、CYP26B1和其他能够降解Vit A的CYP水平显著升高有关[24-25]。

3. Vit A对ALD的影响及治疗潜力：随着ALD进展，肝脏Vit A缺乏程度也会增加。动物实验表明乙醇可抑制肝细胞凋亡，而RA会促进肝细胞凋亡。长期饮酒（＞3个月），外源性补充RA会促进严重受损肝细胞的凋亡，从而降低ALD相关HCC的发生风险[27]。喂食乙醇的大鼠，每日给予150 μg/kg的外源性RA补充可减轻肝脂肪变性和肝损伤。因此，RA有望成为一种潜在的抗ALD药物，但需要注意的是，RA必须与乙醇同时服用才起到预防ALD的作用。然而，鉴于RA首过效应明显，RA用于长期治疗ALD仍具有挑战性。一类新型CYP2E1抑制剂已被用于早期ALD的预防性治疗[28]，因此可将口服RA与CYP2E1抑制剂联合使用以预防ALD，后者可防止RA快速分解代谢。另一种可行的方法是使用合成类视黄醇，这种类视黄醇不会像天然类视黄醇那样受到乙醇的负面影响。Melis等[25]报道，在同时暴露于乙醇（5% v/v）和口服合成的RARβ2激动剂AC261066治疗的小鼠中，肝损伤及与ALD相关的病理表现减轻，包括血清转氨酶水平降低、甘油三酯水平降低、微囊泡和大囊泡脂肪变性减少以及氧化应激减轻。重要的是，该研究发现尽管小鼠肝脏类视黄醇明显减少，但肝脏AC261066水平不受乙醇暴露的影响。合成的类视黄醇芬维A胺[N-（4-hydroxyphenyl）retinamide，4-HPR]以其抗癌作用而闻名，同时具有抗ALD特性。Tang等[29]研究显示，接受乙醇喂食3周并用4HPR治疗的小鼠乙醇相关的脂肪变性、氧化应激和肝损伤减轻。每日接受4-HPR治疗还减少了乙醇介导的肠道损伤和全身性内毒素血症。因此，使用合成类视黄醇或高亲和力RAR激动剂可以考虑作为治疗ALD的新方法，这些方法既具有保肝特性，又不易受乙醇诱导代谢变化的影响。

（三）Vit A与病毒性肝炎

1. Vit A与乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）：HBV属嗜肝DNA病毒科，在HBV S、C、P和X 4个开放读码框架中，最短的片段编码HBV X蛋白（HBx）。HBx是一种17 kDa多功能蛋白质，调节细胞信号转导通路、细胞基因转录激活以及细胞增殖失调、凋亡和脂质代谢，且与肝癌发生有关。HBx可激活4个病毒启动子，以共价闭合环状DNA（covalently closed circular DNA，cccDNA）为模板转录出HBV mRNA和前基因组RNA（pre-genomic RNA，pgRNA）。

ATRA对HBV复制的影响目前仍然未知，主要受限于HBV体外感染和复制体系的建立。HBx水平主要由7缺席同源物1（seven in absentia homolog 1，SIAH1）调节。SIAH1具有E3泛素连接酶活性，可诱导HBx的泛素化和蛋白酶体降解[30]。而p53通过位于其启动子内的p53反应元件

诱导SIAH1的转录激活。此外，ATRA通过降低启动子甲基化激活p14表达来上调p53。这些研究结果提示ATRA可能与HBV复制间存在一定关联；韩国一项最新研究[31]证实了这一猜测，研究者采用了一种高效体外HBV复制体系，结果显示ATRA单独或与HBx联合可上调p53水平，进而导致SIAH1水平上调。体外HBV复制模型证实了ATRA诱导SIAH1介导的HBx降解，随后抑制HBV复制的作用。当p53或SIAH1被特定的shRNA敲除时，ATRA则失去抑制HBV复制的能力，进一步证实p53和SIAH1在ATRA抑制HBV复制过程发挥重要作用。

Vit A与丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）：HCV核心蛋白是病毒衣壳的主要成分，抑制核心蛋白的表达可减少HCV复制。泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system，UPS）通过下调病毒蛋白水平来抑制HCV复制。E6相关蛋白（E6-associated protein，E6AP）可介导p53降解，诱导HCV核心蛋白泛素化，随后由UPS降解。E6AP敲除后可增加传染性HCV颗粒的产生[32]。研究显示HCV核心蛋白上调DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）和3b的蛋白水平和酶活性，并通过DNA甲基化抑制E6AP表达，以此逃避UPS的降解[33]。因此，HCV复制可通过细胞DNA甲基化系统的强度来调节。最新研究[34]显示HepG2细胞中ATRA下调DNMT1和DNMT3b蛋白水平和酶活性，并通过启动子低甲基化激活E6AP表达，且p53在E6AP介导的HCV核心蛋白泛素化中具有直接作用。在感染HCV的Huh7D细胞中ATRA可下调HCV核心蛋白水平，以抑制病毒复制，为ATRA治疗HCV感染的临床应用提供了理论基础。

（四）Vit A与肝纤维化和肝硬化

临床队列研究显示肝硬化患者外周血Vit A缺乏十分常见[35]，且Vit A缺乏与进展期肝硬化严重程度和门静脉高压程度显著相关[36]。肝纤维化是慢性肝病导致肝硬化或肝癌的共同病理基础，而HSCs激活是纤维化发生的中心环节。HSCs一旦被激活，将引起肝纤维化的一系列级联反应，是慢性肝病发展至肝硬化的必经阶段。

Vit A对HSCs的影响仍存在争议。Vit A可以减轻四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化和大鼠胆汁淤积性肝纤维化[37]。相反，ATRA异构体9-顺式视黄酸（9-cis-retinoic acid，9-cisRA）可促进大鼠肝纤维化，且可导致进展期肝纤维化小鼠对IFN-γ治疗产生耐药。类视黄醇对HSCs的不同作用与选择性激活不同RARs有关。RARα激活可促进HSCs脂多糖介导的炎症信号转导和纤维化。如前所述，在HFD诱导的NAFLD小鼠模型中，RARα激活还促进HSCs的激活[7]。而体外培养实验发现RA通过激活RARβ和RXRα减少活化的HSCs中Ⅰ型胶原的产生。选择性RARβ2激动剂可减轻HFD诱导的NAFLD小鼠模型中的HSCs激活和早期纤维化事件，而RARγ激活则对肝纤维化无影响[38]。除了RA对HSCs的直接作用外，RA还可以调节HSCs与肝脏自然杀伤（natural killer，NK）细胞间的相互作用[39]，从而通过NK细胞杀死活化的HSCs并减轻肝纤维化。然而，这些研究未阐明哪些RARs参与了这些作用。因此需要使用遗传学或选择性激动剂进行更多研究，以进一步探索Vit A在促进和（或）减轻纤维化中的作用。

（五）Vit A与肝癌

肝癌是全球第三大致死性肿瘤，仅次于肺癌和结直肠癌。肝癌最常见的类型为HCC，主要发生于慢性HBV和HCV感染或ALD[40]。此外，由于全球范围内NAFLD/NASH、肥胖和代谢综合征人数增加，而这些疾病都与HCC相关，因此预计未来10年全球HCC病例仍将增长[41]。Vit A在预防和治疗HCC中的潜在作用尚不完全清楚。多项最新研究揭示了RA信号转导与HCC预防和治疗间的机制，为Vit A在HCC治疗中的潜在用途提供了新的视点。

尽管HBV和HCV均为嗜肝病毒，但二者引起HCC的途径不同。HBV基因组具有部分双链DNA基因组，编码HBx蛋白的基因可以整合到宿主基因组，与宿主细胞周期、转录因子调节和DNA修复相关，因此具有直接致癌潜力[42]。HCV为单链RNA基因组，其诱导癌变的能力主要是通过增加内质网应激促进肝脏脂质积累[43]，并在肝脏引发剧烈的免疫反应[44]。

在所有RARs中，RARβ和HBV间存在独特的关系。事实上，RARβ基因最早是在人肝细胞癌中发现的，位于HBV整合位点的两侧。在人类HCC中，HBV整合通常会导致RARβ开放读码框架的微缺失和重排，从而产生具有致癌特性的HBV-RARβ嵌合体，提示RARβ畸变可能与HBV相关HCC有关。Cortes等[45]研究发现用RARβ拮抗剂处理培养的HSCs会出现RARβ活性降低，导致肌球蛋白轻链2（myosin light chain 2，MLC2）增加，而MLC2正是由HSCs产生的蛋白质，具有细胞收缩性和侵袭潜力。因此，RARβ水平和（或）活性降低可能是肝癌发生的驱动因素之一。

脯氨酸异构酶1（proline isomerase，PIN1）是HCC中高度表达的蛋白质之一，研究发现RA治疗可抑制HepG2 细胞生长并降低PIN1水平[46]，显示出抗癌作用。由于天然RA在体内迅速代谢，且与RARs的结合缺乏特异性，使用RA治疗HCC仍需进一步研究。一种可行的方法是使用亚型特异性激动剂即合成类视黄醇，这些类视黄醇可以克服天然RA的局限性，同时保留RA的抗癌特性。与天然RA相比，新合成的类视黄醇在HCC治疗中具有显著优势，并可能为提供更有效的治疗方法。

三、总结与展望

综上，本文讨论的所有肝脏疾病中，肝脏内源性类视黄醇储存和代谢均发生了改变。此外，已有许多关于RA和

合成RA在这些肝脏疾病中疗效的报道。类视黄醇信号转导系统的复杂性为治疗药物的研发带来了挑战，随着对这种复杂性的认知不断提高，再加上遗传学和选择性激动剂和拮抗剂的使用，开发基于类视黄醇治疗慢性肝病的药物显示出重要前景和潜力。

参 考 文 献

[1] Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol,2023,79(2):516-537.

[2] Ghyselinck NB, Duester G. Retinoic acid signaling pathways[J]. Development,2019,146(13):dev167502.

[3] Melis M, Tang XH, Trasino SE, et al. Retinoids in the pathogenesis and treatment of liver diseases[J]. Nutrients,2022,14(7):1456.

[4] Li B, Cai SY, Boyer JL. The role of the retinoid receptor, RAR/RXR heterodimer, in liver physiology[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2021,1867(5):166085.

[5] Li Y, Wong K, Walsh K, et al. Retinoic acid receptor β stimulates hepatic induction of fibroblast growth factor 21 to promote fatty acid oxidation and control whole-body energy homeostasis in mice[J]. J Biol Chem,2013,288(15):10490-10504.

[6] Trasino SE, Tang XH, Jessurun J, et al. Retinoic acid receptor β2 agonists restore glycaemic control in diabetes and reduce steatosis[J]. Diabetes Obes Metab,2016,18(2):142-151.

[7] Melis M, Tang XH, Trasino SE, et al. Effects of AM80 compared to AC261066 in a high fat diet mouse model of liver disease[J]. PLoS One,2019,14(1):e0211071.

[8] Tang XH, Melis M, Lu C, et al. A retinoic acid receptor β2 agonist attenuates transcriptome and metabolome changes underlying nonalcohol-associated fatty liver disease[J]. J Biol Chem,2021,297(6):101331.

[9] Byrne CD, Targher G. What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment?[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020,17(2):70-71.

[10] Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2019,16(6):377-386.

[11] Parlati L, Régnier M, Guillou H, et al. New targets for NAFLD[J]. JHEP Rep,2021,3(6):100346.

[12] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med,2018,24(7):908-922.

[13] Tilg H, Adolph TE, Dudek M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity[J]. Nat Metab,2021,3(12):1596-1607.

[14] Blaner WS, O'Byrne SM, Wongsiriroj N, et al. Hepatic stellate cell lipid droplets: A specialized lipid droplet for retinoid storage[J]. Biochim Biophys Acta,2009,1791(6):467-473.

[15] Haaker MW, Vaandrager AB, Helms JB. Retinoids in health and disease: A role for hepatic stellate cells in affecting retinoid levels[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids,2020,1865(6):158674.

[16] Geng C, Xu H, Zhang Y, et al. Retinoic acid ameliorates high-fat diet-induced liver steatosis through sirt1[J]. Sci China Life Sci,2017,60(11):1234-1241.

[17] Saeed A, Dullaart RPF, Schreuder TCMA, et al. Disturbed vitamin A metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. Nutrients,2017,10(1):29.

[18] Yang D, Vuckovic MG, Smullin CP, et al. Modest decreases in endogenous all-trans-retinoic acid produced by a mouse rdh10 heterozygote provoke major abnormalities in adipogenesis and lipid metabolism[J]. Diabetes,2018,67(4):662-673.

[19] Sharpton SR, Schnabl B, Knight R, et al. Current concepts, opportunities, and challenges of gut microbiome-based personalized medicine in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cell Metab,2021, 33(1):21-32.

[20] Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, et al. The role of the microbiome in NAFLD and NASH[J]. EMBO Mol Med,2019, 11(2):e9302.

[21] Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation[J]. World J Gastroenterol,2019, 25(33):4814-4834.

[22] Li Y, Gao Y, Cui T, et al. Retinoic acid facilitates toll-like receptor 4 expression to improve intestinal barrier function through retinoic acid receptor beta[J]. Cell Physiol Biochem,2017,42(4):1390-1406.

[23] Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. Clin Liver Dis,2016,20(3):445-456.

[24] Ferdouse A, Agrawal RR, Gao MA, et al. Alcohol induced hepatic retinoid depletion is associated with the induction of multiple retinoid catabolizing cytochrome P450 enzymes[J]. PLoS One,2022, 17(1):e0261675.

[25] Melis M, Tang XH, Attarwala N, et al. A retinoic acid receptor β2 agonist protects against alcohol liver disease and modulates hepatic expression of canonical retinoid metabolism genes[J]. Biofactors, 2022,48(2):469-480.

[26] Kane MA, Folias AE, Wang C, et al. Ethanol elevates physiological all- trans -retinoic acid levels in select loci through altering retinoid metabolism in multiple loci: a potential mechanism of ethanol toxicity[J]. FASEB J,2010,24(3):823-832.

[27] Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease[J]. J Hepatol,2019,70(2):284-293.

[28] Diesinger T, Buko V, Lautwein A, et al. Drug targeting CYP2E1 for the treatment of early-stage alcoholic steatohepatitis[J]. PLoS One,2020,15(7):e0235990.

[29] Tang XH, Melis M, Mai K, et al. Fenretinide improves intestinal barrier function and mitigates alcohol liver disease[J]. Front Pharmacol,2021,12:630557.

[30] Yeom S, Kim SS, Jeong H, et al. Hepatitis B virus X protein activates E3 ubiquitin ligase Siah-1 to control virus propagation via a negative feedback loop[J]. J Gen Virol,2017,98(7):1774-1784.

[31] Han J, Jang KL. All-trans retinoic acid inhibits hepatitis B virus replication by downregulating HBx levels via Siah-1-mediated proteasomal degradation[J]. Viruses,2023,15(7):1456.

[32] Kwak J, Shim JH, Tiwari I, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits E6AP expression via DNA methylation to escape from ubiquitin-dependent proteasomal degradation[J]. Cancer Lett,2016,380(1):59-68.

[33] Chen C, Pan D, Deng AM, et al. DNA methyltransferases 1 and 3B are required for hepatitis C virus infection in cell culture[J]. Virology,2013,441(1):57-65.

[34] Lee HK, Yoon H, Jang KL. All-trans retinoic acid inhibits HCV replication by downregulating core levels via E6AP-mediated proteasomal degradation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022,594:15-21.

[35] Nagel M, Labenz C, Dobbermann H, et al. Suppressed serological vitamin A in patients with liver cirrhosis is associated with impaired liver function and clinical detoriation[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2022,34(10):1053-1059.

[36] Simbrunner B, Semmler G, Stadlmann A, et al. Vitamin A levels reflect disease severity and portal hypertension in patients with cirrhosis[J]. Hepatol Int,2020,14(6):1093-1103.

[37] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(3):151-166.

[38] Trasino SE, Tang XH, Jessurun J, et al. A retinoic acid receptor β2 agonist reduces hepatic stellate cell activation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Mol Med (Berl),2016,94(10):1143-1151.

[39] Radaeva S, Wang L, Radaev S, et al. Retinoic acid signaling sensitizes hepatic stellate cells to NK cell killing via upregulation of NK cell activating ligand RAE1[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2007,293(4):G809-G816.

[40] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.

[41] Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2019,17(4):748-755. e3.

[42] Datfar T, Doulberis M, Papaefthymiou A, et al. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: state of the art[J]. Pathogens, 2021,10(11):1366.

[43] Chen Z, Tian R, She Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Free Radic Biol Med,2020,152:116-141.

[44] Irshad M, Gupta P, Irshad K. Immunopathogenesis of liver injury during hepatitis C virus infection[J]. Viral Immunol,2019,32(3):112- 120.

[45] Cortes E, Lachowski D, Rice A, et al. Retinoic acid receptor-βis downregulated in hepatocellular carcinoma and cirrhosis and its expression inhibits myosin-driven activation and durotaxis in hepatic stellate cells[J]. Hepatology,2019 69(2):785-802.

[46] Liao XH, Zhang AL, Zheng M, et al. Chemical or genetic Pin1 inhibition exerts potent anticancer activity against hepatocellular carcinoma by blocking multiple cancer-driving pathways[J]. Sci Rep,2017,7(1):43639.

（收稿日期：2023-10-07）
（本文编辑：孙荣华）

李敏，杨世英，高晓琴，等. 维生素 A 与慢性肝病相关性研究进展 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2024,18(2):65-70.