

# 慢性酒精中毒性肌病发病机制的研究进展

张亚楠 王剑锋

【关键词】 慢性酒精中毒性肌病； 肌萎缩； 发病机制； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.017

**Advances in pathogenesis of chronic alcoholic myopathy** ZHANG Ya-nan, WANG Jian-feng. Dalian Municipal Central Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116033, China

【Key words】 Chronic alcoholic myopathy; Muscular atrophy; Pathogenesis; Reviews

人体活动离不开骨骼肌的正常功能，它直接影响着机体的力量和耐力。慢性酒精中毒性肌病患者的肌肉质量下降，临床上表现为四肢肌肉无力和萎缩，严重者影响生活质量。病理上以非特异性 II 型肌纤维萎缩为主。本文将对慢性酒精中毒性肌病的发病机制做一综述。

## 1 长期饮酒对肌肉蛋白质合成的影响

1.1 酒精对 mTOR 信号通路的影响 在哺乳动物细胞内，雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路依赖于两种蛋白质复合体：mTORC1 和 mTORC2，其中 mTORC1 在调节蛋白质合成、细胞能量代谢和自噬等方面起重要作用。核糖体 S6 蛋白激酶-1(S6K1) 和真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白-1(4E-BP1) 是 mTORC1 的两个重要底物。S6K1 被激活后可促进核糖体蛋白 S6(rpS6) 磷酸化，加速蛋白质的合成；4E-BP1 被磷酸

作者单位：116033 大连医科大学附属大连市中心医院

通讯作者：王剑锋 Email: jfwang06@aliyun.com

- [ 11 ] Yoon JH, Minzenberg MJ, Raouf S, et al. Impaired prefrontal-basal ganglia functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia[ J ]. Biol Psychiatry, 2013, 74(2): 122-129.
- [ 12 ] Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, et al. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia[ J ]. Biol Psychiatry, 2017, 81(1): 31-42.
- [ 13 ] Citrome L. Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist[ J ]. Clin Schizophr Relat Psychoses, 2016, 10(2): 109-119.
- [ 14 ] Leggio GM, Bucolo C, Platania CB, et al. Current drug treatments targeting dopamine D3 receptor[ J ]. Pharmacol Ther, 2016, 165: 164-177.
- [ 15 ] Floresco SB, Magyar O, Ghods-Sharifi S, et al. Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting[ J ]. Neuropsychopharmacology, 2006, 31(2): 297-309.
- [ 16 ] Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms[ J ]. Trends Cogn Sci, 2012, 16(1): 27-34.
- [ 17 ] Arnsten AF, Cai JX, Murphy BL, et al. Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys[ J ]. Psychopharmacology (Berl), 1994, 116(2): 143-151.
- [ 18 ] Zahrt J, Taylor JR, Mathew RG, et al. Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance[ J ]. J Neurosci, 1997, 17(21): 8 528-8 535.
- [ 19 ] Abi-Dargham A, Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia[ J ]. Neuroscientist, 2003, 9(5): 404-416.
- [ 20 ] Guo X, Zhai J, Wei Q, et al. Neurocognitive effects of first- and second-generation antipsychotic drugs in early-stage schizophrenia: a naturalistic 12-month follow-up study[ J ]. Neurosci Lett, 2011, 503(2): 141-146.
- [ 21 ] 林岩松, 丁时禹, 陈正平, 等. 老龄鼠与记忆障碍模型大鼠脑内多巴胺系统的研究[ J ]. 中华核医学杂志, 2002, 22(5): 281-283.
- [ 22 ] Topolov MK, Getova DP. Cognitive Impairment in Schizophrenia, Neurotransmitters and the New Atypical Antipsychotic Aripiprazole[ J ]. Folia Med (Plovdiv), 2016, 58(1): 12-18.
- [ 23 ] Simpson EH, Winiger V, Biezonski DK, et al. Selective overexpression of dopamine D3 receptors in the striatum disrupts motivation but not cognition[ J ]. Biol Psychiatry, 2014, 76(10): 823-831.
- [ 24 ] Gross G, Drescher K. The role of dopamine D3 receptors in antipsychotic activity and cognitive functions[ J ]. Handb Exp Pharmacol, 2012, 213: 167-210.
- [ 25 ] Sokoloff P, Leriche L, Diaz J, et al. Direct and indirect interactions of the dopamine D3 receptor with glutamate pathways: implications for the treatment of schizophrenia[ J ]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2013, 386(2): 107-124.
- [ 26 ] 赵连生, 王英成, 韦锦学, 等. 性别、年龄、教育年限及多巴胺受体 4 基因多态性与成人认知功能的关联研究[ J ]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(3): 391-394.

(收稿日期: 2017-08-12)

化后释放翻译起始因子 eIF4E, 在真核生物翻译的起始过程中起关键作用<sup>[1]</sup>。然而, 长期饮酒会抑制骨骼肌 rpS6 磷酸化<sup>[2]</sup>, 使肌肉蛋白质合成减少。此外, 长期饮酒也可抑制 4E-BP1 的磷酸化, 导致无活性的 eIF4E·4E-BP1 复合物增加、活化的 eIF4E·eIF4G 复合物减少, 使 mRNA 在 40S 小亚基上定位障碍<sup>[3]</sup>, 影响翻译的启动。因此, 慢性酒精中毒可能通过抑制 mTORC1 的底物磷酸化, 使骨骼肌蛋白质合成减少, 导致肌萎缩。

在上游通路, 多种刺激可通过不同途径调节 mTORC1 的活性, 其中由结节性硬化复合物 1(TSC1) 和结节性硬化复合物 2(TSC2) 所组成的二聚体(TSC1/TSC2) 可以诱导有活性的 Rheb-GTP 转化为无活性的 Rheb-GDP, 抑制 Rheb-GTP 对 mTORC1 的活化<sup>[4]</sup>。研究表明, 腺苷活化蛋白激酶(AMPK)、胰岛素、生长因子均可通过 TSC1/TSC2 调节 mTORC1 的活性。当细胞能量缺乏时, 能量感受器 AMPK 被激活, 使 TSC2 磷酸化, TSC1/TSC2 的活性增加, 进而抑制 mTORC1 的活化<sup>[5]</sup>。然而, 长期酒精喂养的成年雄性大鼠骨骼肌 AMPK 的活化程度未发生改变<sup>[2]</sup>, 因此 AMPK 可能不是酒精抑制 mTORC1 活性的靶点。胰岛素和胰岛素样生长因子 1(IGF-1) 可通过激活 PI3K-Akt 信号通路, 使 PRSA40 磷酸化, 同时抑制 TSC1/TSC2 的活性, 激活 mTORC1, 促进蛋白质生成<sup>[6]</sup>。Lang 等<sup>[7]</sup>的实验表明长期酒精喂养的大鼠体内胰岛素的循环水平没有降低, 说明胰岛素的浓度对 mTORC1 的活性影响不大; 但是慢性酒精中毒性肌病患者的血浆和肌肉中 IGF-1 的浓度均明显减少, 并且与肌肉蛋白质合成减少以及酒精性肌萎缩相关<sup>[8]</sup>, 暗示长期饮酒可能通过降低 IGF-1 的浓度使 mTORC1 依赖性蛋白质合成通路受损, 诱发酒精中毒性肌病。目前, 尚无酒精对 TSC1/TSC2 以及 Rheb-GTP/GDP 影响的相关研究, 由于 TSC1/TSC2 是 mTORC1 的重要活性调节剂, 因此, 对其进行深入研究的重要性不容小觑。

**1.2 酒精对 TGF- $\beta$ /Myostatin/Smad 信号通路的影响** TGF- $\beta$ /Myostatin/Smad 信号通路是骨骼肌生长的一个负性调节通路。肌肉生长抑制素(Myostatin) 是转录生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 超家族的成员之一, 可抑制肌细胞生长和分化、降低骨骼肌体积和力量<sup>[9]</sup>, TGF- $\beta$ /Myostatin 的信号通常是通过转录因子 Smad 来传递的: Myostatin 及其他的 TGF- $\beta$  与活化素受体 IIB(ActRIIB) 结合, ActRIIB 活化, 并与活化素样受体激酶 ALK4/5 形成二聚体, 激活 Smad 信号系统, 发挥对骨骼肌生长的负性调节作用<sup>[10]</sup>。此外, 近期研究还表明 Smad 可抑制 Akt/mTOR 级联反应, 抑制骨骼肌蛋白质合成, 是介导肌肉萎缩的重要组成部分<sup>[11]</sup>。Otis 等<sup>[12]</sup>的实验表明, 长期酒精喂养的大鼠

体内 Myostatin 和 TGF- $\beta$  的 mRNA 均增加, TGF- $\beta$ /Myostatin/Smad 信号通路被激活, 这可能会逐渐导致骨骼肌萎缩, 损害骨骼肌正常功能。

**1.3 酒精对肌卫星细胞的影响** 骨骼肌卫星细胞是存在于肌细胞基底膜与肌膜之间的单个核细胞, 对骨骼肌的生长、发育和损伤修复起重要作用, 肌肉蛋白质合成增加、肌纤维增粗均与肌卫星细胞的激活、增殖、分化、融合等过程密切相关。成肌蛋白(MyoD) 是肌卫星细胞特异性表达的一种肌原性转录因子, 对肌肉发育中的细胞分化和自我更新起重要作用<sup>[13]</sup>, Notch 信号通路是肌卫星细胞的一个重要调节通路, 可通过降解  $\beta$  连环蛋白( $\beta$ -catenin) 抑制肌卫星细胞的自我更新<sup>[14]</sup>。有实验表明<sup>[9]</sup>, 慢性酒精中毒性肌病患者的肌卫星细胞数量减少, 分化与融合过程受损。此外, 酒精也导致 MyoD 表达减少、Notch 信号通路活性增加, 利用 Notch 信号通路阻滞剂可降低酒精导致的肌纤维形态学改变<sup>[15]</sup>。通过以上研究结果可知, 慢性酒精中毒会导致肌卫星细胞功能障碍, 肌纤维的修复与再生潜能下降。

## 2 长期饮酒对肌肉蛋白质分解的影响

**2.1 酒精对蛋白酶浓度和活性的影响** 蛋白酶是水解蛋白质的一类酶的总称。长期酒精喂养的大鼠体内的丙氨酰氨肽酶、精氨酰氨肽酶和亮氨酰氨肽酶的浓度与对照组没有差异<sup>[16]</sup>, 说明这些蛋白酶对酒精中毒性肌病发展的意义不大。半胱氨酸蛋白水解酶(又叫钙蛋白酶) 有助于水解细胞质蛋白质, 然而, 酒精组大鼠的钙蛋白酶 1、钙蛋白酶 2 以及钙蛋白酶抑制蛋白的浓度均无改变<sup>[16]</sup>。半胱天冬酶-3 可以通过外源途径(死亡配体) 和内源途径(线粒体) 促进细胞凋亡, 但酒精组大鼠半胱天冬酶-3 的活性未发生变化, 其介导骨骼肌肌动球蛋白分解的标志物(一种肌动蛋白降解产物) 也未发生改变<sup>[17]</sup>。因此, 上述研究表明酒精并不通过对蛋白酶的影响来增加肌肉蛋白质分解。

**2.2 酒精对泛素-蛋白酶体途径(UPP) 的影响** UPP 是骨骼肌蛋白质水解的主要途径, 由泛素化系统和蛋白酶体两部分组成: 泛素化系统包括泛素、泛素活化酶 E1、泛素结合酶 E2、泛素连接酶 E3 和去泛素化酶, E3 中的 MAFbx/atrogen-1 和 MuRF1 通常被看作 UPP 活性的标志<sup>[1]</sup>; 蛋白酶体具有胰蛋白酶样、糜蛋白酶样和多肽谷氨酰-多肽水解活性, 可以使肽链断裂<sup>[18]</sup>。底物蛋白在 E1、E2 和 E3 的作用下完成泛素化, 之后被蛋白酶体识别并降解<sup>[18]</sup>。实验研究表明, 长期酒精喂养的大鼠快速收缩肌处 MAFbx/atrogen-1 及 MuRF1 的含量增加, 但是体外测定蛋白酶体活性并没有改变<sup>[2]</sup>, 体外培养的滑车上肌肉的蛋白质降解速率也没有变化<sup>[19]</sup>, 酒精(100 mmol/L)

诱导的C2C12肌管的蛋白质分解也没有增加<sup>[20]</sup>。因此,MAFbx/atrogen-1及MuRF1的含量增加并没有影响肌肉蛋白质的水解程度。

**2.3 酒精对自噬溶酶体(AL)途径的影响** AL的主要功能是将细胞质中多余的或者受损的蛋白质和细胞器运输到溶酶体中降解,适当活性的AL可以维持骨骼肌稳态,而过度激活的AL会使肌肉蛋白分解过量,导致肌萎缩。Thapaliya等<sup>[21]</sup>研究发现酒精喂养的小鼠的骨骼肌自噬相关基因(LC3B-II、Atg7、Beclin1)的表达增加。然而,Steiner等<sup>[22]</sup>的研究却表明酒精组小鼠的自噬标志蛋白(LC3-II、p62、ULK-1)的磷酸化程度没有发生变化;Simon等<sup>[23]</sup>的研究结果也显示长期酒精喂养的猕猴体内的自噬标志物没有改变。可见,AL对酒精中毒性肌病发展的意义还不明确。

综上,慢性酒精中毒性肌病的发病基础主要是降低肌肉蛋白质合成,而蛋白质分解并不增加。这也许是慢性酒精中毒性肌病的病理生理特征之一,而其他一些代谢性肌病是以蛋白质分解增加为主。

### 3 酒精可导致线粒体功能障碍和氧化应激失调

线粒体是运动所需能量的产生场所,也是活性氧物质(ROS)的主要生成场所。实验研究表明,酒精喂养的大鼠腓肠肌处ATP含量及能量负荷没有发生变化<sup>[24]</sup>,这与前面提及的能量感受器AMPK的活化程度没有改变相一致。长期饮酒虽然不会影响ATP的合成和含量,但是会导致线粒体数量减少、体积变小,线粒体嵴扩大和解体,线粒体膜流动性下降,线粒体膜电位降低<sup>[25]</sup>,这些变化可能会导致肌肉钙离子失衡、兴奋收缩耦联障碍。González-Reimers等<sup>[26]</sup>检测了慢性酒精中毒的大鼠的肌组织中抗氧化指标的含量,结果显示超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的含量减少,丙二醛(MDA)的含量增加。SOD和GSH-Px是体内两种重要的抗氧化酶,MDA是氧自由基过氧化作用的产物,可以间接反映氧自由基对机体的损害程度。由此可见,慢性酒精中毒损害了线粒体的抗氧化能力,激活氧化应激,造成肌肉氧化损伤。

有研究报道称,长期酒精喂养的大鼠在给予抗氧化剂谷胱甘肽的前体丙环司坦后,可部分改善氧化应激状态,减少肌肉损失<sup>[27]</sup>。线粒体靶向抗氧化剂的出现可能会限制慢性酒精中毒性肌病的发展。

### 4 酒精对有益刺激的抵抗作用

**4.1 激素抵抗** 如前文所述,IGF-1可以激活PI3K-Akt信号通路,促进肌肉蛋白质合成,而长期饮酒会降低血浆和肌肉中IGF-1的含量。向短期(4 d)酒精喂养的大鼠的饮食中加入IGF-1/IGFBP3复合物后可逆转IGF-1的血浆浓度,并且eIF4E·eIF4G复合物的

含量、eIF4G Ser1108位点的磷酸化程度及翻译效率均恢复到对照组的正常水平<sup>[8]</sup>。然而,长期酒精喂养的大鼠则对IGF-1/IGFBP3复合物的刺激作用产生抵抗,上述指标始终低于正常水平<sup>[8]</sup>。同样地,急性酒精中毒的大鼠,在IGF-1的浓度还未降低的时候,分别给予大鼠20, 50, 75 mmol/kg酒精,2.5 h后测量S6K1和rpS6的磷酸化状态,发现只有20 mmol/kg酒精组的大鼠部分恢复磷酸化状态,75 mmol/kg酒精组的大鼠8 h后仍可观察到IGF-1抵抗状态,24 h后才恢复正常反应<sup>[28]</sup>。可见,酒精会剂量依赖性减弱IGF-1对mTORC1信号通路的刺激作用。

**4.2 氨基酸抵抗** 氨基酸(尤其是支链氨基酸)可促进mTORC1向溶酶体表面正确移位,并被Rheb-GTP激活,对蛋白质的合成有很强的刺激作用。研究表明,长期酒精喂养的大鼠体内支链氨基酸的血浆浓度没有改变<sup>[2]</sup>,但酒精可能会降低它们对蛋白质合成的刺激作用。向酒精诱导的C2C12肌细胞中加入亮氨酸后,mTOR与Rheb-GTP的结合、mTOR磷酸化以及4E-BP1、S6K1和rpS6的磷酸化均可部分恢复,但是仍比对照组(未用酒精处理)的水平低<sup>[29]</sup>,可见外源性亮氨酸不能克服酒精的抵抗作用。所以增加亮氨酸或其他支链氨基酸的循环浓度,并不能防止mTORC1底物磷酸化的减少或骨骼肌蛋白质合成的减少。

### 5 其他可能的影响因素

与单纯猴免疫缺陷病毒(SIV)感染晚期的猕猴(一种常用的HIV模型)相比,酒精喂养的SIV感染晚期的猕猴肌肉中20S蛋白酶体活性增强<sup>[30]</sup>,蛋白质分解增加;此外,酒精喂养的SIV感染的猕猴的表现遗传调控发生改变,对肌肉损伤的再生修复、肌肉收缩与拉伸强度、蛋白质的平衡以及神经肌肉接头的功能产生一定影响<sup>[31]</sup>;并且,与单纯HIV转基因大鼠相比,长期酒精喂养的HIV转基因大鼠出现了更加严重的肌肉损失<sup>[32]</sup>。这些实验结果说明酒精与HIV之间存在着不良的相互作用。酒精喂养成年大鼠(4月龄)与老年大鼠(18月龄)各20周,发现老年大鼠的瘦肉质及腓肠肌重量下降的更加明显,4E-BP1去磷酸化程度更大<sup>[2]</sup>,可见年龄也可能是影响慢性酒精中毒性肌病发展的因素之一。慢性酒精中毒患者的血清维生素D浓度降低可能与酒精中毒性肌病的发展相关<sup>[33]</sup>,然而,维生素D对肌肉萎缩的作用机制以及其用于治疗的可能性,还有待于进一步研究。

综上所述,慢性酒精中毒性肌病的主要发病基础是通过抑制mTORC1信号通路,降低肌肉蛋白质合成。同时,酒精对多种增加蛋白质合成的有益刺激有抵抗作用,这将是成功治疗慢性酒精中毒性肌

病的一大障碍。目前对慢性酒精中毒性肌病发病机制的研究仍不够深入, 还需要进一步的临床和实验研究, 以便寻找出更好的治疗和干预办法, 提高酒精中毒性肌病患者的生活质量。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] 朱琪, 姚新苗, 徐守宇. 骨骼肌萎缩信号通路的研究进展[ J ]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(12): 1 408-1 410.
- [ 2 ] Korzick DH, Sharda DR, Pruznak AM, et al. Aging accentuates alcohol-induced decrease in protein synthesis in gastrocnemius [ J ]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304(10): 887-898.
- [ 3 ] Aitken CE, Lorsch JR. A mechanistic overview of translation initiation in eukaryotes[ J ]. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19(6): 568-576.
- [ 4 ] Yadav RB, Burgos P, Parker AW, et al. mTOR direct interactions with Rheb-GTPase and raptor: sub-cellular localization using fluorescence lifetime imaging[ J ]. *BMC Cell Biol*, 2013, 14: 3.
- [ 5 ] Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival[ J ]. *Cell*, 2003, 115(5): 557-590.
- [ 6 ] 黄仕华, 马勋泰. 大脑皮质发育畸形与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白关系研究相关进展[ J ]. 中华神经科杂志, 2015, 48(11): 1 022-1 025.
- [ 7 ] Lang CH, Kimball SR, Frost RA, et al. Alcohol myopathy: impairment of protein synthesis and translation initiation[ J ]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(5): 457-473.
- [ 8 ] Lang CH, Frost RA, Svanberg E, et al. IGF-1/IGFBP-3 ameliorates alterations in protein synthesis, eIF4E availability, and myostatin in alcohol-fed rats[ J ]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286(6): 916-926.
- [ 9 ] Fernández-Solà J, Lluís M, Sacanella E, et al. Increased myostatin activity and decreased myocyte proliferation in chronic alcoholic cardiomyopathy[ J ]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(7): 1 220-1 229.
- [ 10 ] 孙景权, 上官若男, 李顺昌, 等. Myostatin对骨骼肌、褐色脂肪和白色脂肪组织作用及其机制研究进展[ J ]. 生理科学进展, 2015, 46(5): 391-395.
- [ 11 ] Goodman CA, Hornberger TA. New roles for Smad signaling and phosphatidic acid in the regulation of skeletal muscle mass[ J ]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 20.
- [ 12 ] Otis JS, Brown LA, Guidot DM. Oxidant-induced atrogen-1 and transforming growth factor-beta1 precede alcohol-related myopathy in rats[ J ]. *Muscle Nerve*, 2007, 36(6): 842-848.
- [ 13 ] Borensztein M, Monnier P, Court F, et al. Myod and H19-Igf2 locus interactions are required for diaphragm formation in the mouse[ J ]. *Development*, 2013, 140(6): 1 231-1 239.
- [ 14 ] 仝昕炜. 骨骼肌卫星细胞的研究进展[ J ]. 运动人体科学, 2017, 7(4): 22-23.
- [ 15 ] Arya MA, Tai AK, Wooten EC, et al. Notch pathway activation contributes to inhibition of C2C12 myoblast differentiation by ethanol[ J ]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71 632.
- [ 16 ] Koll M, Ahmed S, Mantle D, et al. Effect of acute and chronic alcohol treatment and their superimposition on lysosomal, cytoplasmic, and proteosomal protease activities in rat skeletal muscle in vivo[ J ]. *Metabolism*, 2002, 51(1): 97-104.
- [ 17 ] Smith MA, Schnellmann RG. Calpains, mitochondria, and apoptosis[ J ]. *Cardiovasc Res*, 2012, 96(1): 32-37.
- [ 18 ] 杨海玉, 刘勇. 慢性酒精中毒性疾病与泛素-蛋白酶体途径异常调节的研究[ J ]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 54(1): 81-84.
- [ 19 ] Thapaliya S, Runkana A, McMullen MR, et al. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass[ J ]. *Autophagy*, 2014, 10(4): 677-690.
- [ 20 ] Hong-Brown LQ, Frost RA, Lang CH. Alcohol impairs protein synthesis and degradation in cultured skeletal muscle cells[ J ]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25(9): 1 373-1 382.
- [ 21 ] Thapaliya S, Runkana A, McMullen MR, et al. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass[ J ]. *Autophagy*, 2014, 10(4): 677-690.
- [ 22 ] Steiner JL, Gordon BS, Lang CH. Moderate alcohol consumption does not impair over load-induced muscle hypertrophy and protein synthesis[ J ]. *Physiol Rep*, 2015, 3(3): e12 333.
- [ 23 ] Simon L, LeCapitaine N, Berner P, et al. Chronic binge alcohol consumption alters myogenic gene expression and reduces in vitro myogenic differentiation potential of myoblasts from rhesus macaques[ J ]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 306(11): 837-844.
- [ 24 ] Lang CH, Wu D, Frost RA, et al. Inhibition of muscle protein synthesis by alcohol is associated with modulation of eIF2B and eIF4E[ J ]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1999, 277(2Pt 1): 268-276.
- [ 25 ] Fernandez-Sola J, Preedy VR, Lang CH, et al. Molecular and cellular events in ethanol-induced muscle disease[ J ]. *Ethanol Clin Exp Res*, 2007, 31(12): 1 953-1 962.
- [ 26 ] González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Martín-González MC, et al. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition[ J ]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14 660-14 671.
- [ 27 ] Otis JS, Guidot DM. Procysteine increases alcohol-depleted glutathione stores in rat plantaris following a period of abstinence[ J ]. *Alcohol Alcohol*, 2010, 45(6): 495-500.
- [ 28 ] Lang CH, Pruznak AM, Deshpande N, et al. Alcohol intoxication impairs phosphorylation of S6K1 and S6 in skeletal muscle independently of ethanol metabolism[ J ]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, 28(11): 1 758-1 767.
- [ 29 ] Hong-Brown LQ, Brown CR, Kazi AA, et al. Rag GTPases and AMPK/TSC2/Rheb mediate the differential regulation of mTORC1 signaling in response to alcohol and leucine[ J ]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(10): 1 557-1 565.
- [ 30 ] LeCapitaine NJ, Wang ZQ, Dufour JP, et al. Disrupted anabolic and catabolic processes may contribute to alcohol-accentuated AIDS-associated wasting[ J ]. *J Infect Dis*, 2011, 204(8): 1 246-1 255.
- [ 31 ] Simon L, Hollenbach AD, Zabaleta J, et al. Chronic binge alcohol administration dysregulates global regulatory gene networks associated with skeletal muscle wasting in simian immunodeficiency virus-infected macaques[ J ]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 1 097.
- [ 32 ] Clary CR, Guidot DM, Bratina MA, et al. Chronic alcohol ingestion exacerbates skeletal muscle myopathy in HIV-1 transgenic rats[ J ]. *AIDS Res Ther*, 2011, 8: 30.
- [ 33 ] Wijnia JW, Wielders JP, Lips P, et al. Is vitamin D deficiency a confounder in alcoholic skeletal muscle myopathy[ J ]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(1): 209-215.

(收稿日期: 2017-08-07)