

酒与动脉粥样硬化

刘永娟, 谭健苗

(南华大学医学院心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 酒; 乙醇; 动脉粥样硬化; 危险因素

[摘要] 乙醇性饮料对动脉粥样硬化的影响非常复杂。多数研究者认为, 适度饮酒可降低动脉粥样硬化的风险, 其机制涉及多方面, 如乙醇对单核细胞和血管壁细胞的影响, 乙醇对非细胞成分的影响, 非乙醇成分对炎症标志物的影响等。另一方面, 酗酒具有促进动脉硬化作用, 如促早期冠状动脉钙化等。本文就乙醇性饮料对动脉粥样硬化的影响做一简要综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化是一种慢性炎症疾病, 中老年人发病率较高, 常伴有多种并发症, 能阻塞脑动脉、冠状动脉和其他外周动脉。动脉粥样硬化病变发生在大、中动脉管壁处, 多种危险因素参与其病理过程, 病变处形成一个或者多个特征性斑块, 斑块内含有病理性泡沫细胞和基质。其作用机制与多种因素有关, 如动脉内皮损伤, 脂质浸润和氧化, 脂质内吞并转化为泡沫细胞、慢性非特异性炎症反应等等。动脉粥样硬化的确切机制还不是很清楚, 但许多流行病学调查显示, 多种因素与动脉粥样硬化的发生发展相关, 被认为是动脉粥样硬化的危险因素, 如血脂异常、高血压、吸烟、糖尿病、基因突变等等。另一方面, 一些因素可保护血管免受动脉粥样硬化损伤, 如血脂调节药物、抗氧化物质、多聚不饱和脂肪酸、内皮保护物质等。

从古至今, 饮酒一直是饮食文化的一部分, 它对健康的影响不可一概而论。一方面, 轻度或适度饮酒(每周 100 mL 乙醇以下)与动脉粥样硬化的发生风险降低有关^[1-6], 尽管一些流行病学调查并不支持这一观点^[7-9]; 另一方面, 大量或者过度饮酒(每周 300 mL 乙醇以上)却对身体有害。本文就乙醇性饮料对动脉粥样硬化的影响做一简要综述。

1 适度饮酒对单核细胞和血管壁细胞的影响

适度饮酒可影响单核细胞和内皮细胞源性细胞因子, 进而阻止动脉粥样硬化的发生发展。Badia 等^[10]研究发现, 饮用葡萄酒后可完全抑制肿瘤坏死因子 α 诱导的单核细胞向内皮细胞粘附, 饮用杜松子酒也能产生部分效应。其机制可能是乙醇性饮料能下调单核细胞表面粘附分子的表达。Estreich 等^[11]研究发现, 葡萄酒和杜松子酒能降低血浆纤维蛋白原和白细胞介素 1 α 水平, 具有抗炎效应。Sacanella 等^[12]在动物和人体的体外实验表明, 乙醇性饮料中的乙醇和非乙

醇成分可影响动脉粥样硬化病变中的炎症标志物, 如单核细胞、内皮粘附分子等。这些研究表明乙醇性饮料中的乙醇和非乙醇成分(主要是多酚类物质)可降低细胞间粘附分子 1、血管细胞粘附分子 1 和 E-选择素的表达, 并可减少单核细胞粘附于内皮细胞。说明适度饮酒具有抗炎效应, 并能降低动脉粥样硬化早期血清标志物的水平。许多体外实验和动物实验业已证明, 少量乙醇能增加一氧化氮的释放并增强内皮介导的血管舒张^[13]。目前, 关于乙醇对人体内皮功能影响的试验主要集中于肱动脉缺血后血流介导的血管舒张, 且几乎还没有可靠的试验结果。虽然已有报道饮酒者前述血管舒张效应减轻, 但是急性饮酒或者短时间干预减少乙醇摄入却既不能增强、也不能损伤前述血管舒张效应。因此, 进一步研究急性或者长期饮酒对内皮功能的影响是必要的。

适度饮酒可影响血管平滑肌细胞的增殖、迁移及其它功能。Locher 等^[14]发现, 乙醇也许能调节饭后血管平滑肌细胞生长、降低发生心血管疾病的风险。考虑到餐后饮酒的时间总量因素, 上述发现在阻抑动脉粥样硬化的发生发展过程中或许能起重要作用。Ghiselli 等^[15]发现, 乙醇抑制成纤维细胞生长因子介导的主动脉平滑肌细胞增殖, 且成纤维细胞生长因子受体是乙醇发挥抑制作用的一个靶点, 这能解释乙醇抑制体内平滑肌细胞的增殖。Hendrickson 等^[16]发现, 乙醇抑制体外血流诱导的血管平滑肌细胞增殖, 认为这也许与体内类似的心血管抑制效应有关。为探讨高密度脂蛋白磷脂的定性变化对乙醇抗动脉粥样硬化的影响, Liisanantti 等^[17]研究了高密度脂蛋白相关的磷脂酰乙醇是否影响血管内皮生长因子的分泌。结果发现磷脂酰乙醇包含的高密度脂蛋白颗粒经由蛋白激酶 C 和 p44/42 MAPK 信号转导通路来影响血管平滑肌细胞的功能。因此, 乙醇也许通过增加血管内皮生长因子的分泌来施加对血管壁的影响, 分泌的血管内皮生长因子或许能抑制新内膜的形成, 从而阻止动脉粥样硬化的发生发展。

研究表明, 在某些因素的作用下, 适度饮酒能加快血管成纤维细胞的分裂周期, 或者促进细胞 DNA 的合成, 这些已被证明与慢性心血管疾病有关。Huang 等^[18]报道, 在无血清的 NIH3T3 成纤维细胞中, 在 Zn^{2+} 、胰岛素(或者胰岛素生长

[收稿日期] 2007-03-20 [修回日期] 2007-12-02

[作者简介] 刘永娟, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 liuyongjuan614@yahoo.com.cn。通讯作者谭健苗, 硕士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 303036716@qq.com。

因子 1)、细胞周期启动子存在的条件下,乙醇能够加快细胞分裂周期。She 等^[19]研究发现,锌和乙醇通过不同的作用机制,促进胰岛素诱导的 DNA 合成,锌通过增强胰岛素活化 MAP 激酶来发挥作用,而乙醇通过增强锌依赖性胰岛素诱导的细胞周期蛋白 E 的表达来发挥作用。Huang 等^[20]的多项研究证明,在 NIH3T3 成纤维细胞中,乙醇通过一种锌和钙依赖性机制(包括雷帕霉素敏感的 p70 S6 激酶依赖的和 c-Raf-1/MAP 依赖的生长调节),来增强神经鞘氨醇 1-磷酸盐的促有丝分裂效应。Kiss 等^[21]研究结果表明,在 NIH3T3 成纤维细胞、Swiss 3T3 成纤维细胞、小鼠表皮 JB6 细胞中,生理学相关的乙醇浓度能增加胰岛素和磷酸胆碱诱导的 DNA 合成,并在一定程度上能引起细胞增殖。在锌存在的条件下,在 NIH3T3、Swiss 3T3 和 JB6 细胞中,乙醇能增强胰岛素诱导的 DNA 合成。Huang 等^[22]也报道在锌存在的条件下,乙醇能增强人成纤维细胞中溶血磷脂酸刺激 DNA 合成的效应,但不能增强细胞增殖,其机制涉及 p70 S6K 的活化作用。

2 适度饮酒对非细胞成分和血小板的影响

除了影响单核细胞和血管壁细胞之外,适度饮酒还通过其它多种机制而发挥抗动脉粥样硬化作用。根据 Volpato 等^[23]的观点,适度饮酒具有免疫调节作用。Lee 等^[24]发现,在干扰铁动态平衡的刺激物(如乙醇)的作用下,高摄入血红素铁有害,高摄入锌有利,可降低心血管病的死亡率。根据 Tofferi 等^[25]的实验结果,乙醇能够稳定动脉粥样硬化斑块。Imhof 等^[26]在研究欧洲三个地区的人群时发现,适度饮用葡萄酒和啤酒都能够降低全身炎症标志物水平,说明乙醇本身可能是这些乙醇性饮料中的抗炎物质,其作用机制可能与乙醇降低全身炎症标志物的水平有关,包括 C 反应蛋白、纤维蛋白原、血浆粘度及白细胞计数等。Mandrekar 等^[27]研究发现,急性饮酒具有双重的抗炎效应,包括增加白细胞介素 10 水平、降低单核细胞炎症应答效应(包括抑制核因子 κ B),认为这些是适度饮酒拮抗动脉粥样硬化发生发展的作用机制之一。此外,乙醇还能够升高高密度脂蛋白水平^[28],抑制血小板活化、粘附和聚集^[29-31],可能还有其它一些作用机理,都参与了乙醇拮抗动脉粥样硬化发生发展的过程。

Hannuksela 等^[32]研究发现,除了脂蛋白的浓度和成分发生变化之外,乙醇或许能够改变参与脂蛋白代谢的蛋白质和酶水平,如胆固醇酯转移蛋白、磷脂转移蛋白、磷脂酰胆碱胆固醇酰基转移酶、脂蛋白脂肪酶、肝脂酶、对氧磷酶 1 及磷脂酶等。摄入乙醇也能改变脂蛋白的颗粒性状,如脂蛋白颗粒中载脂蛋白的唾液酸含量降低(如高密度脂蛋白的载脂蛋白 E 和载脂蛋白 J)、乙醛修饰载脂蛋白等。除此之外,在乙醇存在的条件下,异常脂质、磷脂酰乙醇胺及脂肪酸乙酯的形成,都与血浆脂蛋白有关。乙醇可调节脂蛋白对血管壁细胞的影响(包括内皮细胞、平滑肌细胞和单核细胞/巨噬细胞),并且经修饰后的脂质能够进一步增强这种效应。

总之,适度饮酒可施加多方面的影响,从而拮抗动脉粥样硬化的发生发展。

3 非乙醇成分对动脉粥样硬化的影响

许多研究表明,一些非乙醇性的植物化学成分能阻止动脉粥样硬化的病理过程。不但乙醇可以解释葡萄酒的抗血小板活性,而且葡萄酒中丰富的多酚类物质也能够解释其抗血小板活性^[29,30]。许多关于人和动物的实验或试验证明,葡萄酒中的酚类化合物,能够减少来源于花生四烯酸酯的类前列腺素的合成。此外,葡萄酒能够降低一氧化氮介导的血小板活性,葡萄酒中的酚类化合物能够增加维生素 E 水平,抑制氧化应激状态下血小板的氧化。急性乙醇摄入可引起血小板过度聚集时的回缩现象,然而饮入葡萄酒却没有这种现象。动物实验已经证明,在酒中加入葡萄酒富含的多酚类化合物也有这种保护作用。这种回缩现象或许能解释醉酒后的偶发事件,如缺血性发作和猝死。显然,葡萄酒、特别是葡萄酒中的多酚类化合物,具有明显的抑制血小板聚集的作用,这能部分解释葡萄酒具有更好的抗动脉粥样硬化和冠心病的作用。

许多研究业已证明,葡萄酒中的非乙醇成分具有抗动脉粥样硬化的作用。Wang 等^[33]的资料显示,与口服白藜芦醇的动物相比,给予动物脱醇的葡萄酒具有刺激心脏的作用,说明葡萄酒中的多酚类化合物、而不是葡萄酒中的乙醇成分具有心脏保护作用。许多研究结果表明,在没有影响血浆脂质水平的情况下,葡萄酒中的白藜芦醇和其它一些植物化学物质能够抑制动脉粥样硬化的发生发展。Auger 等^[34]研究发现,一定剂量的儿茶素、槲皮素和白藜芦醇,可通过多种作用机制来阻止动脉粥样硬化的病理过程。

实验证明,适度饮用葡萄酒有益于健康主要是因为葡萄酒含有黄酮类化合物。这些黄酮类化合物具有多方面的作用,如抑制血小板活性、提高高密度脂蛋白水平、抗氧化、减少内皮素 1 的产生、增加内皮型一氧化氮合酶的表达等。许多学者认为,黄酮类化合物引起的血管舒张,包括依赖和不依赖于氧化氮的血管舒张,可抑制多种与动脉粥样硬化和炎症相关的细胞反应,如内皮表达血管粘附分子、中性粒细胞释放多种细胞因子等^[36]。

一些啤酒成分对身体也有好处。Kondo 等^[37]认为,许多动物模型的研究证明,啤酒或许能够抗癌、防止骨质疏松;啤酒具有明显的抗氧化应激作用;蛇麻花中的味苦成分异萜草酮,或许能够防治肥胖症和 2 型糖尿病、改善脂质代谢、抑制动脉粥样硬化。啤酒中异萜草酮之外的其它有益成分及其作用机理,有待于进一步的研究。

4 酗酒对动脉粥样硬化的影响

酗酒有害。尽管许多研究已经证明,轻度或适度饮酒具有明显的抗动脉粥样硬化作用,但是大量或过度饮酒以剂量依赖性的方式升高血压^[13]。同时,酗酒可增加发生冠心病、出血性和缺血性脑血管意外的风险性。虽然许多离体动物实验结果说明,低剂量的乙醇可增加一氧化氮的释放、增强内皮介导的血管舒张,但高剂量的乙醇却能损伤内皮依赖的血管舒张。实际上,长期给予大鼠乙醇摄入,与乙醇对内皮

介导的血管舒张的急性抑制效应的耐受性有关,甚至增强这一应答效应。Laso 等^[38]研究表明,乙醇能明显增加长期酗酒且无肝脏疾病组人员的外周血单核细胞中白细胞介素 1- β 、白细胞介素 6、白细胞介素 12 和肿瘤坏死因子 α 的产生。相反,经常饮酒且有肝硬化组患者的循环性单核细胞炎症细胞因子的产生明显降低。戒酒且有肝硬化组患者中,白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、白细胞介素 12 和肿瘤坏死因子 α 的产生没有明显变化。这些结果显示,长期酗酒的患者外周血单核细胞炎症因子的产生发生变化,这与乙醇摄入和乙醇性肝病有关。

Pletcher 等^[39]的研究揭示,大量乙醇摄入与冠状动脉的钙化有关,具有促进动脉粥样硬化的作用。Bednarska-Makaruk 等^[40]发现,50 岁以下酗酒者中载脂蛋白 E $\epsilon 4$ 等位基因的交联与颈动脉粥样硬化密切相关,并且载脂蛋白 E 基因形态多样性促进酗酒者颈动脉粥样硬化的发展。Sacanella 等^[12]认为,大量饮酒或许具有致炎效应。许多研究表明,长期酗酒者与戒酒者、适度饮酒者相比血清内皮细胞粘附分子的表达显著升高,并且肝脏活组织检查发现,乙醇性肝炎和肝硬化患者中 E-选择素、细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 的表达上调。Puddey 等^[13]的观点是,虽然实验证明小剂量的乙醇能增加一氧化氮的释放,而且能增强内皮介导的血管舒张,然而大剂量的乙醇摄入却损伤内皮依赖的血管舒张。因此,大量饮酒对身体有害,可能促进动脉粥样硬化的发生发展。

那么,乙醇对动脉粥样硬化有什么影响呢?拮抗还是促进呢?有可能的是,双重作用及其机制同时存在,就像某些外源性物质或者药物一样。一方面,虽然在一定程度上已被证实具有有利影响,但乙醇也像其它许多外源性物质一样对人体有害;另一方面,乙醇像药物一样具有有利的一面,同时也像药物一样存在着不良反应。总之,轻度或适度饮酒或许是有利影响为主,而大量或过度饮酒或许是有害作用占据主导地位。迄今为止,酗酒对动脉粥样硬化的作用机制鲜有报道,因此还需要开展进一步的实验研究。

[参考文献]

- Damiani F, Gagliardi RJ, Scaff M. The influence of the ethanol in alcoholic beverages in the extracranial carotid arteries atherosclerosis [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004, **62** (4): 1 022-026.
- Schminke U, Luedemann J, Berger K, Alte D, Mutsch R, Wood WG, et al. Association between alcohol consumption and subclinical carotid atherosclerosis: the Study of Health in Pomerania [J]. *Stroke*, 2005, **36** (8): 1 746-752.
- Hill JA. In vino veritas: alcohol and heart disease [J]. *Am J Med Sci*, 2005, **329** (3): 124-135.
- Vliegthart R, Oei HH, van den Elzen AP, van Rooij FJ, Hofman A, Oudkerk M, et al. Alcohol consumption and coronary calcification in a general population [J]. *Arch Intern Med*, 2004, **164** (21): 2 355-360.
- Rouillier P, Boutrou-Ruault MC, Bertrais S, Arnault N, Daudin JJ, Bacro JN, et al. Alcohol and atherosclerotic vascular disease risk factors in French men: relationships are linear, J-shaped, and U-shaped [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2005, **29** (1): 84-88.
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van den Elzen AP, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, et al. Moderate alcohol consumption is associated with reduced arterial stiffness in older adults: the Rotterdam study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, **60** (11): 1 479-483.
- Zureik M, Garipey J, Courbon D, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, et al. Alcohol consumption and carotid artery structure in older French adults: the Three-City Study [J]. *Stroke*, 2004, **35** (12): 2 770-775.
- Pletcher MJ, Varosy P, Kiefe CI, Lewis CE, Sidney S, Hulley SB. Alcohol consumption, binge drinking, and early coronary calcification: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, **162** (4): 391-392.
- van Trijp MJ, Beulens JW, Bos WJ, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Hendriks HF, et al. Alcohol consumption and augmentation index in healthy young men: the ARYA study [J]. *Am J Hypertens*, 2005, **18** (6): 792-796.
- Badia E, Sacanella E, Fernandez-Sola J, Nicol*s JM, Ant*nez E, Rotilio D, et al. Decreased tumor necrosis factor-induced adhesion of human monocytes to endothelial cells after moderate alcohol consumption [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, **80** (1): 225-230.
- Estruch R, Sacanella E, Badia E, Ant*nez E, Nicol*s JM, Fernandez-Sol* J, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers [J]. *Atherosclerosis*, 2004, **175** (1): 117-123.
- Sacanella E, Estruch R. The effect of alcohol consumption on endothelial adhesion molecule expression [J]. *Addict Biol*, 2003, **8** (4): 371-378.
- Puddey IB, Zilkens RR, Croft KD, Beilin LJ. Alcohol and endothelial function: a brief review [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, **28** (12): 1 020-024.
- Locher R, Suter PM, Vetter W. Ethanol suppresses smooth muscle cell proliferation in the postprandial state: a new antiatherosclerotic mechanism of ethanol [J]? *Am J Clin Nutr*, 1998, **67** (2): 338-341.
- Ghiselli G, Chen J, Kaou M, Hallak H, Rubin R. Ethanol inhibits fibroblast growth factor-induced proliferation of aortic smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (10): 1 808-813.
- Hendrickson RJ, Okada SS, Cahill PA, Yankah E, Sitzmann JV, Redmond EM. Ethanol inhibits basal and flow-induced vascular smooth muscle cell migration in vitro [J]. *J Surg Res*, 1999, **84** (1): 64-70.
- Liisanantti MK, Savolainen MJ. Phosphatidylethanol in high density lipoproteins increases the vascular endothelial growth factor in smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **180** (2): 263-269.
- Huang JS, She QB, Crilly KS, Kiss Z. Ethanol, Zn²⁺ and insulin interact as progression factors to enhance DNA synthesis synergistically in the presence of Ca²⁺ and other cell cycle initiators in fibroblasts [J]. *Biochem J*, 2000, **346** (Pt 1): 241-247.
- She QB, Huang JS, Mukherjee JJ, Crilly KS, Kiss Z. The possible mechanism of synergistic effects of ethanol, zinc and insulin on DNA synthesis in NIH 3T3 fibroblasts [J]. *FEBS Lett*, 1999, **460** (2): 199-202.
- Huang JS, Mukherjee JJ, Kiss Z. Ethanol potentiates the mitogenic effects of sphingosine 1-phosphate by a zinc- and calcium-dependent mechanism in fibroblasts [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1999, **366** (1): 131-138.
- Kiss Z, Anderson WH, Mukherjee JJ. Ethanol potentiates the stimulatory effects of insulin and phosphocholine on mitogenesis by a zinc-dependent and rapamycin-sensitive mechanism in fibroblasts and JB6 cells [J]. *Biochem J*, 1998, **330** (Pt2): 819-826.
- Huang JS, Crilly KS, Kiss Z. Ethanol enhances the stimulatory effects of lysophosphatidic acid on DNA synthesis but not cell proliferation in human and mouse fibroblasts [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, **381** (2): 328-334.
- Volpato S, Fellin R. Alcohol consumption and circulating markers of inflammation [J]. *Recent Prog Med*, 2005, **96** (2): 102-107.
- Lee DH, Folsom AR, Jacobs DR Jr. Iron, zinc, and alcohol consumption and mortality from cardiovascular diseases: the Iowa Women's Health Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, **81** (4): 787-791.
- Tofferi JK, Taylor AJ, Feuerstein IM. Alcohol intake is not associated with subclinical coronary atherosclerosis [J]. *Am Heart J*, 2004, **148** (5): 803-809.
- Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille) [J]. *Eur Heart J*, 2004, **25** (23): 2 075-076.

- [27] Mandrekar P, Catalano D, White B, Szabo G. Moderate alcohol intake in humans attenuates monocyte inflammatory responses: inhibition of nuclear regulatory factor kappa B and induction of interleukin 10 [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2006, **30** (1): 135-139.
- [28] Li JM, Mukamal KJ. An update on alcohol and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2004, **15** (6): 673-680.
- [29] Ruf JC. Alcohol, wine and platelet function [J]. *Biol Res*, 2004, **37** (2): 209-215.
- [30] de Lange DW, Scholman WL, Kraaijenhagen RJ, Akkerman JW, van de Wiel A. Alcohol and polyphenolic grape extract inhibit platelet adhesion in flowing blood [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, **34** (12): 818-824.
- [31] Mukamal KJ, Massaro JM, Ault KA, Mittleman MA, Sutherland PA, Lipinska I, et al. Alcohol consumption and platelet activation and aggregation among women and men: the Framingham Offspring Study [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2005, **29** (10): 1906-912.
- [32] Hannuksela ML, Liisanantti MK, Savolainen MJ. Effect of alcohol on lipids and lipoproteins in relation to atherosclerosis [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2002, **39** (3): 225-283.
- [33] Wang Z, Zou J, Cao K, Hsieh TC, Huang Y, Wu JM. De-alcoholized red wine containing known amounts of resveratrol suppresses atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits without affecting plasma lipid levels [J]. *Int J Mol Med*, 2005, **16** (4): 533-540.
- [34] Auger C, Teissedre PL, Gerain P, Lequeux N, Bornet A, Serisier S, et al. Dietary wine phenolics catechin, quercetin, and resveratrol efficiently protect hypercholesterolemic hamsters against aortic fatty streak accumulation [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, **53** (6): 2015-021.
- [35] Da Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2004, **37** (9): 1275-295.
- [36] daLuz PL, Coimbra SR. Alcohol and atherosclerosis [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2001, **73** (1): 51-55.
- [37] Kondo K. Beer and health: preventive effects of beer components on lifestyle-related diseases [J]. *Bifactors*, 2004, **22** (1-4): 303-310.
- [38] Laso FJ, Vaquero JM, Almeida J, Marcos M, Orfao A. Production of inflammatory cytokines by peripheral blood monocytes in chronic alcoholism: Relationship with ethanol intake and liver disease [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2007, **72** (5): 408-415.
- [39] Pletcher MJ, Varosy P, Kiefe CI, Lewis CE, Sidney S, Hulley SB. Alcohol consumption, binge drinking, and early coronary calcification: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, **161** (5): 423-433.
- [40] Bednarska-Makaruk M, Rodo M, Markuszewski C, Rozenfeld A, Swiderska M, Habrat B, et al. Polymorphisms of apolipoprotein E and angiotensin converting enzyme genes and carotid atherosclerosis in heavy drinkers [J]. *Alcohol Alcohol*, 2005, **40** (4): 274-282.

(此文编辑 文玉珊)