

小胶质细胞参与酒精使用障碍神经炎症的研究进展

何林*, 刘红艳, 马润娟#

昆明医科大学附属精神卫生中心, 云南省精神病医院, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月15日; 录用日期: 2026年3月13日; 发布日期: 2026年3月25日

摘要

酒精使用障碍是一种普遍存在的神经精神疾病, 以焦虑、抑郁和认知功能障碍为其主要临床表现, 给患者生活质量产生了巨大影响。酒精使用障碍的发病机理具有复杂性与多样性, 现有研究证实, 慢性神经炎症在该疾病的发生及进展过程中起到至关重要的作用。小胶质细胞作为常驻的免疫细胞, 当受到酒精刺激时会发生激活, 进而促使细胞因子、趋化因子以及活性氧等具有促炎性质的介质大量释放, 进而引发神经炎症反应。因此, 探讨小胶质细胞在酒精使用障碍中的作用机制, 为酒精使用障碍相关作用机制的深入研究及临床防治、药物研发提供一定的参考和依据。

关键词

酒精使用障碍, 神经炎症, 小胶质细胞

Research Progress on the Role of Microglia in Neuroinflammation Associated with Alcohol Use Disorders

Lin He*, Hongyan Liu, Runjuan Ma#

The Affiliated Mental Health Center of Kunming Medical University, The Mental Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: February 15, 2026; accepted: March 13, 2026; published: March 25, 2026

Abstract

Alcohol use disorder is a common neuro-psychiatric disease, with anxiety, depression and cognitive

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 何林, 刘红艳, 马润娟. 小胶质细胞参与酒精使用障碍神经炎症的研究进展[J]. 自然科学, 2026, 14(2): 248-254. DOI: [10.12677/ojns.2026.142028](https://doi.org/10.12677/ojns.2026.142028)

dysfunction as its main clinical manifestations, which has a significant impact on the quality of life of patients. The etiological mechanism of alcohol use disorder is complex and diverse. Studies have shown that chronic neuroinflammation plays a key role in its occurrence and development. Microglia, as resident immune cells, become activated when stimulated by alcohol, which leads to the massive release of pro-inflammatory mediators such as cytokines, chemokines, and reactive oxygen species, thereby triggering neuroinflammatory responses. Therefore, exploring the mechanism of microglia in alcohol use disorder provides certain references and basis for in-depth research on the related mechanisms of alcohol use disorder, clinical prevention and treatment, and drug development.

Keywords

Alcohol Use Disorder, Neuroinflammation, Microglia

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

酒精使用障碍(AUD)的核心特征是出现强迫性的过度饮酒行为,且个体难以自主控制酒精的摄入量。在临床表现上,患者往往会伴随焦虑、抑郁情绪,同时还会出现认知功能方面的损害[1][2]。在全球范围内,世界卫生组织估计 AUD 的患病率高达 16% [3],且最近几年 AUD 有上升的趋势,由此给患者家庭以及整个社会都造成了沉重的负担[3],然而,目前关于其具体的病因和发病机制,学界仍未完全明晰。研究表明,神经炎症在 AUD 的发病及病情进展过程中扮演着关键角色[4],小胶质细胞作为中枢神经系统的常驻巨噬细胞,其数量约占中枢神经系统实质细胞的 5%~10%,是中枢神经系统抵御外界侵害的首道且最为重要的免疫屏障[5][6]。正常情况下,小胶质细胞作为中枢神经系统里的常驻免疫细胞,主要承担着维持该系统稳态的职责。不过,一旦小胶质细胞被过度激活,就会对中枢神经系统细胞造成损伤,进而引发中枢神经系统功能出现异常。乙醇可以改变中枢神经系统中小胶质细胞的功能,酒精及其代谢物会导致小胶质细胞活化而引起神经炎症[7][8]。

2. AUD 与神经炎症

炎症可被定义为:具有血管系统的活体组织在受到不同损伤因子刺激时,以防御反应为主而发生的基础性病理变化,这一过程旨在让受损组织重新恢复稳态。神经炎症的激活会产生持久的神经生物学变化,这与成瘾与物质滥用有关。神经炎症与酒精直接相关的第一个证据来自 Blednov 等人在 2011 年的实验[9],他们证明在小鼠模型中增加乙醇摄入量,会破坏机体的保护屏障,使有害成分进入循环系统,继而诱导枯否细胞合成肿瘤坏死因子- α (TNF- α),它先从肝脏释放进入血液,随后 TNF- α 能够穿透血脑屏障,激活小胶质细胞与星形胶质细胞上的 TNF 受体,进而引发神经炎症。将神经炎症与酒精使用障碍联系起来的另外一个证据是 Qin L 等人的动物实验,在长期饮酒后,发现啮齿动物大脑中促炎细胞因子水平升高,如白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等[10][11]。乙醇在大脑中还会代谢产生活性氧 (ROS),会诱发氧化应激,引起神经炎症和神经元的丢失,加重疾病的病理变化。除此之外,酒精使用障碍(AUD)患者机体内脑源性神经营养因子(BDNF)水平呈现下降趋势,而该因子与酒精的摄取量以及酒精偏好情况存在关联。BDNF 信号会抑制促凋亡蛋白 Bax,从而减少乙醇诱导的细胞凋亡并增加神经元存活率[12],因此, AUD 患者低水平的 BDNF 会增加乙醇诱导的细胞凋亡,引发神经炎症。总体而言,大

量研究支持酒精使用障碍会导致机体神经炎症反应。

3. 小胶质细胞在神经炎症发展中的作用

小胶质细胞在神经炎症从起始到发展的整个过程中起着关键作用。实际上,众多中枢神经系统疾病,像 AUD、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、精神分裂症、自闭症以及多发性硬化症(MS)等,均和小胶质细胞有着紧密联系[13]。传统研究长期采用 M1/M2 二元分类法描述小胶质细胞的功能状态——将细胞简化为经典活化的促炎表型和替代活化的抗炎修复表型,这一范式未能捕捉炎症反应中复杂变化的复杂性[14]。近年来,单细胞转录组学技术的突破揭示了一系列全新小胶质细胞转录状态,包括稳态小胶质细胞、疾病相关小胶质细胞(DAM)、激活反应小胶质细胞(ARM)、暗小胶质细胞以及 TIM-3 阳性亚群等。这些状态具有特征性的分子标记物、空间分布和功能属性,在不同神经系统疾病中呈现保守性与特异性并存的模式。在酒精使用障碍(AUD)背景下,初步的单细胞研究已发现酒精暴露可诱导小胶质细胞进入独特的转录状态。例如,乙醇暴露诱导了小胶质细胞的转录组重编程,包括髓系细胞触发受体 2 (TREM2) 表达上调及其可变剪接变异体的产生,这些变异体预计编码可溶性 TREM2 蛋白——一种与神经炎症密切相关的可溶性受体[15]。这一发现提示, AUD 背景下的小胶质细胞状态既不同于稳态状态,也不同于经典的 M1/M2 表型,具有其独特的分子特征。理解小胶质细胞在神经炎症中的复杂作用及其在 AUD 背景下的特异性改变,对于揭示酒精依赖的神经免疫机制、开发靶向治疗策略具有重要意义。

4. 小胶质细胞调节神经炎症的潜在靶标和信号通路

4.1. TLR 受体

Toll 样受体(TLR)属于完整的膜蛋白类别,其隶属于模式识别受体超家族中的一个亚类,能够对入侵病原体及内源性损伤刺激进行识别,在炎症、免疫细胞调节等方面发挥重要作用。在中枢神经系统里,TLR 大多在小胶质细胞表面呈现表达状态,不过,也有部分 TLR 会在少突胶质细胞以及神经元中表达。TLR 通过激活 AP-1 和 NF- κ B 等转录因子启动下游信号传导,从而导致各种炎性细胞因子和免疫调节剂的释放,以诱导先天性和适应性免疫反应[16]。当损伤(如酒精)激活 TLR 会促发信号级联反应,作为抵御入侵者修复受损组织的防御机制。然而,当 TLR 过度激活时,会破坏免疫稳态,并会诱发炎症,从而导致许多病理的进展。目前,TLR4 信号传导在乙醇诱导神经炎症过程中的调节作用,已成为众多研究的焦点。TLR 能借助两条细胞内信号转导级联途径来启动炎症反应,分别是 MyD88 依赖性信号通路和 MyD88 非依赖性(即 TRIF 依赖性)信号通路[17]。其中,MyD88 依赖性信号通路的启动,源于 TLR4 与 MyD88 的相互作用。当受到相关刺激时,MyD88 会促使白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)与 TLR 相结合。IRAK 被磷酸化而激活,随后激活 TAK1,刺激转录因子 NF- κ B 激活。MyD88 非依赖性途径涉及 TLR4 与接头蛋白 TRIF 的相互作用,导致转录因子 NF- κ B 和 IFN 调节因子 3 (IFN3)的激活[18]。两条途径均会增加促炎分子的产生。此外,乙醇能够激活小胶质细胞里的 TLR2 和 TLR4,使其产生 ROS,引发细胞凋亡,最终诱导神经炎症的发生[19]。

4.2. NLRP3 炎症小体

炎症小体是由多种蛋白质共同组装形成的复合物,它能够针对病原体以及体内的内源性危险信号产生反应。其中 NLRP3 炎症小体在神经炎症中是研究得最多的,其以复合物中的 NLRP3 蛋白命名,属于 NLR 家族[20]。NLRP3 炎症小体在机体固有免疫系统中占据重要地位,是其关键构成成分。在神经炎症进程中发挥关键作用,它是小胶质细胞炎症激活过程中至关重要的信号传导媒介。NLRP3 炎症小体能够把原本处于非活性状态的 pro-caspase-1 加工处理为具有活性的 caspase-1。而活性 caspase-1 又可将无活性

的 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 切割成成熟且具活性的 IL-1 β 和 IL-18。之后, NLRP3 炎症小体会促使这些成熟形式的炎症因子从小胶质细胞中分泌出来[21]。促炎细胞因子释放所引发的神经炎症, 会进一步加重酒精使用障碍(AUD)的病理发展进程[22]。有研究发现, 乙醇损伤导致危险信号的释放, 这有助于增加中枢神经系统中 caspase-1 和 IL-1 β 的表达[23]-[25], 加重乙醇诱导的神经炎症反应。此外, 相关证据显示, 缺失 NLRP3 炎症小体的小鼠, 其神经炎症反应会明显减轻[26]。综合来看, 这些研究结果均表明, NLRP3 炎症小体在神经炎症进程中扮演着关键角色。

4.3. ROS 应激通路

乙醇及其代谢产物可通过多种途径促进活性氧(ROS)产生, 其中 NADPH 氧化酶(NOX)家族介导的 ROS 生成在微胶质细胞中尤为关键。NOX 是催化 ROS 生成的跨膜酶复合物, 其激活需要胞浆亚基(p47phox、p67phox、p40phox 和 Rac)向膜转运并与催化亚基(Nox1、Nox2/gp91phox 等)组装。研究表明, 乙醇暴露可诱导蛋白激酶 C (PKC)活化, 进而磷酸化 p47phox, 促进 NOX 复合物的组装和 ROS 产生[27]。在 BV2 小胶质细胞中, 使用 NOX 抑制剂可显著减轻乙醇诱导的 ROS 升高和细胞死亡, 证实 NOX 在乙醇神经毒性中的关键作用。值得注意的是, ROS 信号并非孤立存在, 而是与 TLR4、NLRP3 炎症小体等经典炎症通路交互作用, 共同塑造小胶质细胞的炎症表型。

4.4. 表观遗传修饰

酒精暴露带来的影响不止于引发即时的转录改变, 它还能借助表观遗传修饰形成长期的“分子印记”。受此影响, 小胶质细胞在后续遭遇刺激时, 免疫应答模式会增强或发生改变, 这一现象被称作小胶质细胞的“预激活(priming)”或“先天免疫记忆”[28]。表观遗传调控涉及多种不同层面, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑及非编码 RNA 介导的调控等方式。在酒精使用障碍(AUD)的相关研究中, 组蛋白乙酰化/去乙酰化修饰是研究最为透彻的表观遗传修饰类型。Crews 等学者的系列研究证实, 青少年间歇性酒精暴露可诱导大鼠前额叶皮质和海马中组蛋白去乙酰化酶(HDAC)表达上调, 导致特定基因启动子区组蛋白 H3 和 H4 乙酰化水平降低, 染色质趋于紧密, 基因转录受抑[29]。

5. 酒精使用障碍的治疗现状

酒精使用障碍在全球引发了较高的死亡与发病情况。然而截至目前, 临床上能够用于酒精使用障碍干预的药物相对匮乏, 常见的有双硫仑、阿坎酸、巴氯芬和托吡酯。除药物治疗外, 虽有多种行为和心理疗法可用于应对酒精使用障碍, 但整体治疗效果都不太理想, 其中一个关键因素在于, 现有药物并非对所有患者都能产生疗效。因此, 寻找可能有助于消除疾病负担和补充其他治疗方法的化合物是必要的。

基于小胶质细胞介导的神经炎症在酒精使用障碍(AUD)病理机制中的核心地位, 靶向神经免疫调节已成为 AUD 治疗研究的前沿方向[30]。米诺环素是第二代半合成四环素类抗生素, 其抑制小胶质细胞活化的作用机制尚未完全阐明且涉及多条通路, 涉及多方面。一方面, 它能明显降低小胶质细胞标志物 Iba1 的表达量, 进而抑制脂多糖(LPS)所引发的小胶质细胞激活。另一方面, 从细胞层面看, 米诺环素可通过阻碍小胶质细胞增殖, 实现抗炎效果。更重要的是, 在体研究中观察到米诺环素可逆转酒精诱导的小胶质细胞形态学改变[31]。近年研究发现, 纳曲酮的非立体选择性异构体(+)-纳曲酮能有效抑制小胶质细胞介导的神经炎症。(+)-纳曲酮作为 TLR4/MD2 复合物的选择性拮抗剂, 可阻断酒精诱导的小胶质细胞 TLR4 活化, 从而抑制下游炎症级联反应[32]。磷酸二酯酶(PDE)作为关键酶家族, 主要参与环磷酸腺苷(cAMP)的水解降解过程, 其中 PDE4 亚型在免疫细胞中高表达, 成为调控神经炎症的重要靶点。近年来, PDE4 抑制剂在 AUD 治疗领域展现出广阔前景。研究证实, 慢性酒精摄入可显著诱导脑内 PDE4 表达上调, 伴

随 cAMP 水平降低。通过药理学抑制剂,可完全逆转酒精诱导的脑内 cAMP 水平降低,并显著减轻胶质细胞活化及促炎细胞因子(Tnfa, Il-1 β , Mcp-1, Il-17)的表达。这一发现确立了 PDE4B 在酒精诱导神经炎症中的核心地位,提示其作为治疗靶点的重要价值。

6. 结论

综上所述,小胶质细胞是酒精使用障碍(AUD)相关神经炎症发生发展的核心机制。这一过程不仅导致神经元突触可塑性改变,还加剧了饮酒行为与脑损伤之间的恶性循环,使其成为干预 AUD 的潜在靶点 [33] [34]。不过,虽说基础研究已经取得了颇为可观的进展,但目前这一领域依旧存在一些局限性。首先,目前常用的慢性酒精暴露模型虽能模拟生理依赖,但往往难以完全复制人类 AUD 患者长达数年的间歇性酗酒、戒断与复饮交替的复杂过程。其次,对 AUD 神经炎症的异质性认识不足。多数研究将小胶质细胞视为一个均质的群体,忽略了其在空间分布(不同脑区)和功能状态上的差异,这可能是部分靶向神经炎症的药物在临床试验中效果不佳的原因 [35]。另外,酒精使用障碍的发病机制极为复杂,仅依靠单一的神经免疫研究手段,无法全面、深入地揭示其背后错综复杂的病因病理学,必须将遗传、表观遗传以及环境等多种因素纳入综合考量。

为突破现有局限,后续研究可从以下维度展开深度探究。其一,需充分借助单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)、单细胞 ATAC 测序(scATAC-seq)等具备高分辨率特性的技术手段,绘制 AUD 不同阶段(急性饮酒、慢性依赖、戒断期)的小胶质细胞图谱。近期一项基于 143 例人脑尸检样本的单细胞多组学研究已成功鉴定出处于不同活化状态的小胶质细胞亚群,并发现炎症性小胶质细胞(高表达 TLR2 等)的比例与 AUD 及年龄呈正相关 [35]。这类技术能够揭示在酒精刺激下,小胶质细胞是否存在功能迥异的亚群,并鉴定出驱动特定病理过程的独特分子标记。其二,寻找并验证可靠的外周神经炎症生物标志物:由于大脑组织样本难以获取,开发用于临床检测的外周生物标志物是当前转化研究的迫切需求。目前已有研究证实, AUD 患者血清中 IL-1 β 、IL-6 等经典炎症因子水平显著升高,并与周围神经病变及肝功能损伤相关 [36]。此外,中性粒细胞弹性蛋白酶(ELANE)也被发现具有较高的 AUD 诊断价值(AUC = 0.8683),展现出作为外周炎症生物标志物的潜力 [37]。未来应结合蛋白质组学技术,系统分析 AUD 患者外周血中衍生自中枢神经系统的外泌体内容物。同时,结合神经影像学技术(如 TSPO-PET 成像),建立“外周标志物 - 中枢炎症影像 - 临床行为量表”的多维关联体系,也是实现 AUD 精准评估的可行路径。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目(2024J0314); 云南省教育厅科学研究基金项目(2024J0387); 云南省科技厅昆明医科大学联合专项基础研究项目(202501AY070001-206)。

参考文献

- [1] Carvalho, A.F., Heilig, M., Perez, A., Probst, C. and Rehm, J. (2019) Alcohol Use Disorders. *The Lancet*, **394**, 781-792. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31775-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31775-1)
- [2] GBD 2016 Alcohol Collaborators (2018) Alcohol Use and Burden for 195 Countries and Territories, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, **392**, 1015-1035.
- [3] Grant, B.F., Chou, S.P., Saha, T.D., Pickering, R.P., Kerridge, B.T., Ruan, W.J., et al. (2017) Prevalence of 12-Month Alcohol Use, High-Risk Drinking, and DSM-IV Alcohol Use Disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry*, **74**, 911-923. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2161>
- [4] Crews, F.T., Zou, J. and Qin, L. (2011) Induction of Innate Immune Genes in Brain Create the Neurobiology of Addiction. *Brain, Behavior, and Immunity*, **25**, S4-S12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.03.003>

- [5] Al-Ghraiyyah, N.F., Wang, J., Alkhalifa, A.E., Roberts, A.B., Raj, R., Yang, E., *et al.* (2022) Glial Cell-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 10572. <https://doi.org/10.3390/ijms231810572>
- [6] Baufeld, C., O'Loughlin, E., Calcagno, N., Madore, C. and Butovsky, O. (2018) Differential Contribution of Microglia and Monocytes in Neurodegenerative Diseases. *Journal of Neural Transmission*, **125**, 809-826. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1795-7>
- [7] Block, M.L., Zecca, L. and Hong, J. (2007) Microglia-Mediated Neurotoxicity: Uncovering the Molecular Mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, **8**, 57-69. <https://doi.org/10.1038/nrn2038>
- [8] Frank-Cannon, T.C., Alto, L.T., McAlpine, F.E. and Tansey, M.G. (2009) Does Neuroinflammation Fan the Flame in Neurodegenerative Diseases? *Molecular Neurodegeneration*, **4**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-4-47>
- [9] Blednov, Y.A., Benavidez, J.M., Geil, C., Perra, S., Morikawa, H. and Harris, R.A. (2011) Activation of Inflammatory Signaling by Lipopolysaccharide Produces a Prolonged Increase of Voluntary Alcohol Intake in Mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, **25**, S92-S105. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.01.008>
- [10] Qin, L., He, J., Hanes, R.N., Pluzarev, O., Hong, J. and Crews, F.T. (2008) Increased Systemic and Brain Cytokine Production and Neuroinflammation by Endotoxin Following Ethanol Treatment. *Journal of Neuroinflammation*, **5**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-10>
- [11] Zhao, Y.N., Wang, F., Fan, Y., Ping, G., Yang, J. and Wu, C. (2013) Activated Microglia Are Implicated in Cognitive Deficits, Neuronal Death, and Successful Recovery Following Intermittent Ethanol Exposure. *Behavioural Brain Research*, **236**, 270-282. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.052>
- [12] Flores-Bastías, O., Adriasola-Carrasco, A. and Karahanian, E. (2020) Activation of Melanocortin-4 Receptor Inhibits Both Neuroinflammation Induced by Early Exposure to Ethanol and Subsequent Voluntary Alcohol Intake in Adulthood in Animal Models: Is BDNF the Key Mediator? *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **14**, Article 5. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00005>
- [13] Maragakis, N.J. and Rothstein, J.D. (2006) Mechanisms of Disease: Astrocytes in Neurodegenerative Disease. *Nature Clinical Practice Neurology*, **2**, 679-689. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0355>
- [14] Uemura, K., Hiro, S., Attachaipanich, S., Du, R., Yusof, N.I.S.M., Kinoshita, M., *et al.* (2026) Glioinflammation: Disease-Associated Microglia and Astrocytes in Psychiatric Disorders, Neurodegeneration, and Senescence. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **19**, Article 1669272. <https://doi.org/10.3389/fncel.2025.1669272>
- [15] Zhong, L., Sheng, X., Wang, W., *et al.* (2023) TREM2 Receptor Protects against Complement-Mediated Synaptic Loss by Binding to Complement C1q during Neurodegeneration. *Immunity*, **56**, 1794-1808.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.06.016>
- [16] Kawai, T. and Akira, S. (2010) The Role of Pattern-Recognition Receptors in Innate Immunity: Update on Toll-Like Receptors. *Nature Immunology*, **11**, 373-384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>
- [17] Plóciennikowska, A., Hromada-Judycka, A., Borzęcka, K. and Kwiatkowska, K. (2015) Co-Operation of TLR4 and Raft Proteins in LPS-Induced Pro-Inflammatory Signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **72**, 557-581. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1762-5>
- [18] Qin, L. and Crews, F.T. (2012) Chronic Ethanol Increases Systemic TLR3 Agonist-Induced Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Journal of Neuroinflammation*, **9**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-130>
- [19] Fernandez-Lizarbe, S., Montesinos, J. and Guerri, C. (2013) Ethanol Induces TLR4/TLR2 Association, Triggering an Inflammatory Response in Microglial Cells. *Journal of Neurochemistry*, **126**, 261-273. <https://doi.org/10.1111/jnc.12276>
- [20] Inoue, M. and Shinohara, M.L. (2013) The Role of Interferon- β in the Treatment of Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis—In the Perspective of Inflammasomes. *Immunology*, **139**, 11-18. <https://doi.org/10.1111/imm.12081>
- [21] Yin, J., Zhao, F., Chojnacki, J.E., Fulp, J., Klein, W.L., Zhang, S., *et al.* (2018) NLRP3 Inflammasome Inhibitor Ameliorates Amyloid Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, **55**, 1977-1987. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0467-9>
- [22] Juliana, C., Fernandes-Alnemri, T., Kang, S., Farias, A., Qin, F. and Alnemri, E.S. (2012) Non-Transcriptional Priming and Deubiquitination Regulate NLRP3 Inflammasome Activation. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 36617-36622. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.407130>
- [23] Tiwari, V. and Chopra, K. (2011) Resveratrol Prevents Alcohol-Induced Cognitive Deficits and Brain Damage by Blocking Inflammatory Signaling and Cell Death Cascade in Neonatal Rat Brain. *Journal of Neurochemistry*, **117**, 678-690. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07236.x>
- [24] Alfonso-Loeches, S., Pascual-Lucas, M., Blanco, A.M., Sanchez-Vera, I. and Guerri, C. (2010) Pivotal Role of TLR4 Receptors in Alcohol-Induced Neuroinflammation and Brain Damage. *Journal of Neuroscience*, **30**, 8285-8295. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0976-10.2010>

- [25] Lippai, D., Bala, S., Petrasek, J., Csak, T., Levin, I., Kurt-Jones, E.A., *et al.* (2013) Alcohol-Induced IL-1 β in the Brain Is Mediated by NLRP3/ASC Inflammasome Activation That Amplifies Neuroinflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, **94**, 171-182. <https://doi.org/10.1189/jlb.1212659>
- [26] Hong, H., Kim, B.S. and Im, H. (2016) Pathophysiological Role of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders. *International Neuropsychology Journal*, **20**, S2-S7. <https://doi.org/10.5213/inj.1632604.302>
- [27] Sha'fie, M.S.A., Rathakrishnan, S., Hazanol, I.N., Dali, M.H.I., Khayat, M.E., Ahmad, S., *et al.* (2020) Ethanol Induces Microglial Cell Death via the NOX/ROS/PARP/TRPM2 Signalling Pathway. *Antioxidants*, **9**, Article 1253. <https://doi.org/10.3390/antiox9121253>
- [28] Depp, C., Doman, J.L., Hingerl, M., Xia, J. and Stevens, B. (2025) Microglia Transcriptional States and Their Functional Significance: Context Drives Diversity. *Immunity*, **58**, 1052-1067. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.04.009>
- [29] Crews, F.T., Macht, V. and Vetreno, R.P. (2024) Epigenetic Regulation of Microglia and Neurons by Proinflammatory Signaling Following Adolescent Intermittent Ethanol (AIE) Exposure and in Human AUD. *Advances in Drug and Alcohol Research*, **4**, Article 12094. <https://doi.org/10.3389/adar.2024.12094>
- [30] Shaik, A.A., Panthagani, P., Liu, X., Navarro-Turk, S., Garza, J., Aguilera, M., *et al.* (2025) Molecular Mechanisms of 10-Butyl Ether Minocycline, a Novel Nonantibiotic Tetracycline, as a Potential Treatment for Inflammatory and Neuro-immune-Related Disorders. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **392**, Article 103748. <https://doi.org/10.1016/j.jpets.2025.103748>
- [31] Schrank, S., Sevigny, J.P., Yunus, N.I., Vetter, K.R., Aguilar, O.D., Ily, V., *et al.* (2025) Binge Ethanol Consumption Can Be Attenuated by Systemic Administration of Minocycline and Is Associated with Enhanced Neuroinflammation in the Central Amygdala. *Neuropharmacology*, **262**, Article 110174. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110174>
- [32] Bachtell, R., Hutchinson, M., Wang, X., Rice, K., Maier, S. and Watkins, L. (2015) Targeting the Toll of Drug Abuse: The Translational Potential of Toll-Like Receptor 4. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **14**, 692-699. <https://doi.org/10.2174/18715273146666150529132503>
- [33] Beumer, W., Gibney, S.M., Drexhage, R.C., Pont-Lezica, L., Doorduyn, J., Klein, H.C., *et al.* (2012) The Immune Theory of Psychiatric Diseases: A Key Role for Activated Microglia and Circulating Monocytes. *Journal of Leukocyte Biology*, **92**, 959-975. <https://doi.org/10.1189/jlb.0212100>
- [34] Miller, A.H., Maletic, V. and Raison, C.L. (2009) Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, **65**, 732-741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- [35] Green, N.C., Gao, H., Chu, X., Yuan, Q., McGuire, P., Lai, D., *et al.* (2025) Integrated Single-Cell Multiomic Profiling of Caudate Nucleus Suggests Key Mechanisms in Alcohol Use Disorder. *Nature Communications*, **16**, Article No. 9070. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64136-0>
- [36] Papantoniou, M., Chatzipanagiotou, S., Kokotis, P., Nikolaou, C., Gargalionis, A., Tzavellas, E., *et al.* (2025) Interleukin-1 Beta and Interleukin-6 Serum Concentrations Correlate with Neuropathy and Liver Enzyme Levels in Patients Diagnosed with Alcohol Use Disorder. *Journal of Neuroimmunology*, **403**, Article 578599. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2025.578599>
- [37] Zhang, B., Zhang, J., Zhu, M., Fan, Y. and Xue, Y. (2025) Neutrophil Elastase (ELANE) as a Novel Neuroinflammatory Biomarker in Alcohol Use Disorder: Clinical Validation. *Addiction Biology*, **30**, e70103. <https://doi.org/10.1111/adb.70103>