

卟啉代谢在脂肪性肝病方面的研究进展

郭雯^{1,2}, 陈雅鑫^{1,2}, 罗羽杉^{1,2}, 刘凯歌^{1*}

¹西安医学院第一附属医院消化内科, 陕西 西安

²西安医学院研究生院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年6月11日; 录用日期: 2024年7月4日; 发布日期: 2024年7月11日

摘要

近年来由于人口老龄化、病毒性肝炎控制的改善以及肥胖和酒精中毒的流行, 脂肪肝(FLD)正在成为中国慢性肝病的主要原因。脂肪性肝病分为酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病, 二者虽然发病机制不同, 但最终都会引起线粒体功能障碍, 进一步导致肝损伤。卟啉是生物体合成叶绿素、血红素、维生素B12等必不可少的前体物质, 其合成代谢的重要步骤发生在肝细胞线粒体中, 脂肪性肝病导致的线粒体障碍会进一步引起卟啉合成代谢紊乱, 因此我们认为血卟啉检测可以作为肝脏损害检测的指标之一, 并为脂肪肝治疗提供有效靶点。

关键词

脂肪肝, 卟啉, 代谢, 线粒体

Research Progress of Porphyrin Metabolism in Fatty Liver Disease

Wen Guo^{1,2}, Yaxin Chen^{1,2}, Yushan Luo^{1,2}, Kaige Liu^{1*}

¹Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Graduate School, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 11th, 2024; accepted: Jul. 4th, 2024; published: Jul. 11th, 2024

Abstract

Fatty liver disease (FLD) is becoming a major cause of chronic liver disease in China in recent years due to an aging population, improved control of viral hepatitis, and the prevalence of obesity and alcoholism. Fatty liver disease is divided into alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. Although the pathogenesis of both is different, they will eventually cause mitochond-

*通讯作者。

文章引用: 郭雯, 陈雅鑫, 罗羽杉, 刘凯歌. 卟啉代谢在脂肪性肝病方面的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 321-328. DOI: 10.12677/acm.2024.1472017

drial dysfunction and further lead to liver injury. Porphyrin is an essential precursor for the synthesis of chlorophyll, heme, vitamin B12, etc., and an important step of its anabolism occurs in mitochondria of liver cells. Mitochondrial disorders caused by fatty liver disease will further cause porphyrin anabolism disorders. Therefore, we believe that the detection of blood porphyrin can be used as one of the indicators for the detection of liver damage. And provide an effective target for the treatment of fatty liver.

Keywords

Fatty Liver, Porphyrin, Metabolism, Mitochondria

Copyright © 2024 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. 引言

脂肪性肝病(fatty liver disease FLD)是以肝细胞脂肪过度蓄积和脂肪变性为特征的临床病理综合征。FLD 的详细病因和发病机制尚不完全清楚,目前认为肥胖、饮酒、糖尿病、营养不良、部分药物等是 FLD 发生的危险因素[1] [2]。卟啉是一种普遍存在的金属有机化合物。它不仅可以用来调节生物体的功能,还可以用来促进细胞间的能量交换,在人体代谢的全过程都起着重要的作用。肝脏[3]是卟啉合成代谢的重要部位,也是卟啉代谢紊乱时的易发部位。先前已有研究证明卟啉慢性肝病[4]、乙型肝炎[5]方面具有预测疾病进展的意义,因此我们猜测卟啉可以作为预测脂肪性肝病的指标,进一步检测卟啉代谢指标的变化可以为脂肪肝治疗提供有效靶点。本文就卟啉代谢在 FLD 中的作用作以综述。

2. 卟啉介绍

2.1. 卟啉及其化合物

卟啉[3] (porphyrin)是一类大分子杂环化合物。原卟啉、尿卟啉和粪卟啉是人类重要的三种卟啉[3],其中尿卟啉和粪卟啉是原卟啉的前体,不能和金属结合而形成金属卟啉。卟啉本身没有生理功能,当其在细胞内转变成金属卟啉并和特定的蛋白质结合后,便具有了各种生理功能。在自然界中,有许多以与金属离子结合的形式而存在的卟啉化合物[3],如与铁配位的血红素以及含有二氢卟吩与镁配位结构的叶绿素。卟啉化合物[3]主要包括 5-氨基乙酰丙酸、血红素、维生素 B12、叶绿素等,其中 5-氨基乙酰丙酸是一种广泛存在于生命体内的非蛋白型氨基酸,是所有卟啉化合物生物合成的共同前体。血红素是存在于生物体内的含铁卟啉衍生物,是超氧化物歧化酶 SOD、肌红蛋白和绝大多数过氧化物酶 POD、过氧化氢酶 CAT 的活性中心[6]。它由原卟啉和一个二价铁离子组成,具有携氧能力,参与生物细胞的多种氧化代谢活动[3]。除此之外,血红素还可以与二氧化碳、一氧化碳、氰离子结合。4 分子血红素与 1 分子珠蛋白构成血红蛋白,血红蛋白是构成红细胞的主要成分,参与氧气、二氧化碳结合与运输。维生素 B12,又称为钴胺素(cobalamin),它参与人体细胞代谢、脂肪酸的合成、能量的生成,同时其在预防恶性贫血、维护神经系统健康、促进婴幼儿生长发育等方面也发挥着重要作用。叶绿素是植物或者微生物进行光合作用的主要色素,同时也具有造血、解毒、抗病、提供维生素等多种用途。

2.2. 卟啉合成代谢途径

红骨髓和肝脏是卟啉合成的部位。在肝细胞线粒体中[3],非必须氨基酸甘氨酸脱羧和琥珀酰辅酶 A

缩合并 ALA 合成酶(肝脏中血红素合成的限速酶)的催化下生成 5-氨基乙酰丙酸(又称 δ -氨基- γ -酮戊酸, ALA, δ -aminolevulinic acid), ALA 从线粒体扩散到细胞质, 在 ALA 脱水酶的催化下, 两分子 ALA 脱去两分子水形成胆色素原(又称卟胆原, 2-氨基-4-羧乙基-3-羧甲基吡咯), 然后, 4 分子胆色素原首尾相连, 形成线性四吡咯, 经过尿卟啉原 III 合酶(uroporphyrinogen III synthase, 又称尿卟啉原 III 同合酶、uroporphyrinogen III cosynthase)催化缩合, 形成尿卟啉原 III。之后, 尿卟啉原 III 脱羧酶催化尿卟啉原 III 的四个乙酸结构脱羧变为甲基, 从而生成粪卟啉原 III(coproporphyrinogen III)。粪卟啉原氧化酶催化其中两个丙酸结构氧化脱羧变成乙烯基, 从而生成原卟啉原 IX, 再经线粒体内膜上的原卟啉原 IX 氧化酶催化脱去六个氢原子, 形成了具有大共轭体系的原卟啉 IX。最后, 亚铁螯合酶(ferrochelatase)催化亚铁离子和原卟啉 IX 结合生成血红素。其中 ALA 合成酶、粪卟啉原氧化酶、原卟啉原氧化酶、亚铁螯合酶存在于线粒体中, 其他酶存在于胞液中。

3. 脂肪性肝病的发病机制

3.1. 酒精性肝病的发病机制

酒精性肝病(ALD)是一种由于酒精滥用而引起的肝脏疾病, 通常发生在多年过度饮酒后。肝脏的变化包括脂肪变性、脂肪性肝纤维化和肝硬化[7], 疾病谱包括酒精性肝炎、酒精性脂肪肝、酒精性肝纤维化和肝硬化, 甚至发展为肝癌。ALD 患病率近年来呈逐年上升趋势, 酒精性肝病现已成为我国最主要的慢性肝病之一[8]。酒精性肝病发病机制尤为复杂, 主要是基于酒精及其代谢产物致肝损伤作用、免疫损伤、氧化应激、细胞自噬、肠道微生物、遗传因素和非编码 RNA 等的参与[8]。

3.1.1. 酒精及其代谢产物

酒精可通过其代谢产物直接或间接地产生肝毒性。乙醛是乙醇代谢的主要产物, 它与蛋白质和 DNA 结合, 导致功能改变和蛋白质加合, 通过形成自身抗原来激活免疫系统。它还引起线粒体损伤, 损害谷胱甘肽功能[9], 并诱发氧化应激和细胞凋亡。乙醛能引起炎症、细胞外基质重塑和纤维生成[10]; 增加肝细胞中还原形式的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)与氧化形式的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的比例, 导致线粒体对脂肪酸的 β -氧化减少和肝脏脂肪变性; 与微管蛋白形成加合物, 诱导微管功能障碍, 导致脂蛋白从肝脏运输减少; 诱导 kupffer 细胞释放 ROS、细胞因子和趋化因子[11]; 改变肠屏障, 促进内毒素易位。此外, 乙醇本身代谢会改变细胞的氧化还原状态, 这也可能间接参与酒精性肝病的机制。在肝脏中, 有三种主要的酶系统介导乙醇代谢(氧化)。分别是酒精脱氢酶(ADH)、细胞色素 P450 系统(主要是 CYP2E1)和过氧化氢酶[12]。其中形成细胞毒性副产物(如乙醛)可以增加细胞氧化还原状态, 可能会间接导致酒精毒性的酶[13] (如 CYP2E1), CYP2E1 是负责乙醇代谢的微粒体乙醇氧化系统的成员, 可以诱导活性氧的产生, 从而有助于酒精引起的氧化应激, 诱导纤维形成, 最终导致酒精性肝病。

3.1.2. 免疫损伤

细胞因子[11]是由体内多种细胞(如肝细胞)产生, 参与细胞间的交流过程, 介导多种基本生物活动, 如损伤修复、细胞生长、血细胞生成、调节免疫等。在包括肝脏在内的大多数组织中, 会产生很少或不产生细胞因子, 但病理和/或生理刺激状态下可以激活细胞, 引起组织反应的细胞因子的产生增加。肝细胞是细胞因子产生的来源和细胞因子毒性的靶点。细胞因子可能通过刺激炎症、坏死、凋亡和纤维化在酒精性肝病的发生发展中发挥重要作用。饮酒会增加肠粘膜的通透性, 并通过 toll 样受体使 kupffer 细胞对内毒素激活敏感。Kupffer 细胞活化的有害旁分泌效应包括由 TNF- α 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-10 介导的 ROS 形成和内皮细胞损伤, 这有助于酒精性肝病的发生或进展。

3.1.3. 氧化应激

酒精肝毒性的典型损伤机制[14]是其诱导自由基形成和随之而来的氧化应激的能力,长期饮酒会增加肝脏中 CYP2E1 的含量,其在肝脏中的主要代谢与氧化还原变化和氧化应激相关,其中氧化还原变化由 ADH 介导,氧化应激主要由微粒体乙醇氧化系统(MEOS)及其关键酶 CYP2E1 的活性产生,该系统释放自由基。乙醇可以通过诱导肝脏和大脑中的 CYP2E1 来增强 ROS 的形成,肝细胞有各种潜在的活性氧(ROS)来源,这是由于慢性酒精消耗诱导或改变导致氧化剂的产生增加。其中包括由 CYP2E1、线粒体呼吸链、Kupffer 细胞活化、细胞质酶黄嘌呤氧化酶和醛氧化酶、脂肪生成中断、细胞因子产生诱导的氧化[15]。其中脂质过氧化可能是酒精诱导的肝毒性最重要的反应,因为生物膜和细胞内细胞器是脂质过氧化损伤的主要部位[16]。在酒精性脂肪肝中,冷缺血期间和再灌注期间肝实质细胞和肝脏微循环会出现严重的损伤和恶化,这可能与内源性 HO-1 下调有关,药理学 HO-1 上调保护酒精性脂肪变性肝重度冷 I/R 损伤,这些结果表明,氧化应激[17]是导致肝微循环恶化和随后的肝细胞功能障碍的原因之一。Lu 等人[18]通过小鼠实验模型证明了 CYP2E1 衍生的氧化应激可能通过乙醇阻止 PPAR 上调而抑制脂肪酸氧化,最终导致脂肪肝。CYP2E1 依赖性氧化应激、线粒体损伤和 Kupffer 细胞激活可能导致乙醇对肝脏的毒性作用。

3.1.4. 肠道微生物

肠道通透性增加[19]被认为是急性和慢性饮酒的结果。长期饮酒还会改变胃肠道的代谢组成,降低微生物群的多样性[20],这种肠道菌群失调和肠道粘膜屏障破坏的结合,增加了细菌脂多糖(LPS)易位[21],进一步破坏肠道屏障,从而在体内形成破坏性的炎症循环。Thurman [22]等人的研究证实了内毒素、kuffer 细胞激活和细胞因子(如 TNF α)在酒精性肝损伤中的作用。

3.2. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指无过量饮酒和其他明确的肝损害因素所致的,以肝脏脂肪变性为特征的临床病理综合征[23],具体来讲,它是一种临床诊断[24],需要在肝脏影像学或活检中看到 $\geq 5\%$ 的肝细胞中存在脂质,并且没有酒精使用等肝脂肪堆积的次要原因,包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎、肝硬化甚至肝癌。非酒精性脂肪性肝病现已成为西方国家和我国最常见的肝脏疾病,同时其也是引起慢性肝损伤的最常见原因[25][26],多种代谢功能障碍包括糖尿病、血脂异常和代谢综合征都与 NAFLD 相关[27]。

NAFLD 的复杂病理生理是由多重打击驱动的。主要的驱动因素包括胰岛素抵抗增加和脂质代谢受损。其他因素,如激素的影响,肝肠相互作用和遗传也起着重要作用。目前,至少有以下几种肝损伤机制被认为在非酒精性脂肪肝的发病机制中起作用:1) 胰岛素抵抗[28];2) 脂质代谢异常[23][29];3) 肠道微生物群;4) 表观遗传学;5) 肝脏炎症[30];6) 铁功能障碍[31];7) 免疫反应[2]。目前非酒精性脂肪肝发病机制的早期主流理论是“双击理论[32]”,其中“第一次打击”是脂肪在肝脏中的积聚,即肝脏脂肪变性的发生,在 NAFLD 患者中几乎普遍存在的胰岛素抵抗[33]被认为在肝脏脂质积累中起关键作用。胰岛素抵抗和随后的高胰岛素血症可能导致肝脏对游离脂肪酸(FFA)的吸收、合成、降解和分泌途径发生改变,这可能导致肝细胞积聚脂肪酸,使肝脏更容易受到“第二次打击”,从而引发炎症反应和进行性肝损伤。“第二次打击”包括导致脂质过氧化的氧化应激[27][34]、丙二醛[35]、4-羟基壬烯醛、促炎细胞因子、星状细胞活化和纤维生成[32]。线粒体参与了游离脂肪酸(FFAs)的氧化,并且是活性氧(ROS)最重要的细胞来源[27],因此线粒体功能障碍[36]可能在诱导这两种“撞击”中发挥核心作用。然而,由于遗传和环境因素[37]的相互作用,以及不同器官和组织(包括脂肪组织、胰腺、肠道和肝脏)之间的串扰变化,涉及更广泛的代谢功能障碍[38]。现在,非酒精性脂肪性肝病的发病机制逐渐演变为“多次打击”,但由

肥胖和胰岛素抵抗引起的肝脏脂肪堆积似乎仍然是“第一击”[38]。

Yoon HJ [32]等人提出了非酒精性脂肪肝的发病机制与胰岛素抵抗-游离脂肪酸通量和高胰岛素血症、内质网应激、氧化应激的作用-线粒体功能障碍、炎症和脂肪因子、肠道微生物交替与TLRs刺激等密切相关。Quentin M. Anstee [39]等人提出NAFLD的发病机制由以下因素驱动：1) 直接肝细胞脂毒性；2) b-和-FFA氧化过程中产生的自由基继发于肝细胞氧化应激；3) 内毒素/tlr4诱导的炎症；4) 细胞因子释放；5) 内质网(ER)应激。Sung-Hui Tseng 等人[31]通过老鼠实验证明了内质网应激反应可以通过下调血红蛋白降解和血红素铁降解损害肝脏Hb代谢，由于游离血红素铁的分子不稳定，以及血红素衍生的生物活性肽和副产物水平下降，因此无法循环和代谢游离血红素会进一步促进肝损伤。

4. 酒精性脂肪性肝病的卟啉代谢

卟啉症是指一组由血红素生物合成途径中产生的卟啉积聚而引起的疾病，目前由酒精及脂质诱导的卟啉代谢异常主要包括以下几方面：1) 酶活性改变，乙醇可抑制了亚铁螯合酶等的活性，导致原卟啉大量积累，导致胆汁大量形成淤积、微胆栓形成等。2) 长期饮酒及脂质堆积破坏了线粒体的完整性和结构[40] (例线粒体增大、变形、嵴变少等)，增加线粒体ROS的形成，导致氧化应激，诱发肝细胞炎症募集、凋亡及脂质过氧化[32]，造成肝脏损害和脂肪变性。由于卟啉代谢的第一步和最后一步发生在线粒体中，因此酒精和脂质可以通过改变线粒体功能而影响卟啉代谢。

Yulia Baburina 等人[8]通过大鼠模型实验证明了乙醇可以通过诱导调节mPTP功能的蛋白质表达的变化，从而导致线粒体效率的损害。陈丽娜，王育新等人[41]和刘杼、李少华、高善玲等人[42]利用光致发光荧光光谱技术分别对168例肝功能障碍患者和94例慢性肝病、32例健康对照组的血卟啉变化进行了研究，结果表明体内卟啉含量的变化可直接反映肝功水平。Aziz 等人[43]在34例肝胆疾病患者中观察到79%的患者粪卟啉在尿中排量明显增加。肝脏是人体新陈代谢的重要器官，肝细胞线粒体是重要的细胞内细胞器，参与细胞能量和活性物种的控制，因此我们认为，酒精性脂肪性肝病时线粒体功能严重破坏，增加线粒体ROS的形成，进而导致氧化应激，引起卟啉严重代谢紊乱。

5. 非酒精性脂肪性肝病的卟啉代谢

肝性血卟啉病是一种以血红素生物合成异常，卟啉和卟啉前体过度积累和排泄为特征的代谢性疾病[44]。肝脏是血红素生物合成的重要场所，在卟啉代谢中发挥着重要作用。一些卟啉症被归类为肝脏疾病，是因为生化缺陷的主要部位局限于肝脏。除了在血红素合成和代谢中的重要作用外，肝脏还容易受到与过量卟啉积累相关的毒性损伤的影响。依据卟啉类化合物异常合成或蓄积的主要组织部位，将血卟啉病分为肝细胞性血卟啉病和红细胞生成性血卟啉病[4]。非酒精性脂肪性肝病主要是指单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎和肝硬化。在单纯性脂肪肝中，大多数病变出现在肝小叶，小叶中超过1/3的肝细胞出现脂滴，但不伴有其他组织学改变。即不伴有线粒体损伤，故我们认为非酒精性脂肪性肝病早期单纯性脂肪肝时，并不存在卟啉代谢紊乱。当肝内脂质大量蓄积，引起线粒体严重功能障碍，进而引起氧化应激，导致肝细胞损伤、炎症募集，便会发展为非酒精性脂肪性肝炎，然后肝小叶结构大量破坏，产生非酒精性脂肪性肝硬化。

Chatterjee 等人[45]通过小鼠实验证实了粪卟啉I和III的浓度可间接反映非酒精性脂肪性肝病的进展，Antonio Grieco 等人[46]通过实验研究表明非酒精性脂肪性肝炎可能与暴露于各种药物和毒性物质有关。这种有毒物质会对肝细胞的线粒体膜造成损害，同样，相同的毒性机制也会降低肝脏微粒体p450依赖性活性。由于这些酶部分负责血红素的代谢，这种损害会对已经异常的卟啉中间产物产生额外的负面影响。这些与我们的研究结果一致，线粒体结构缺陷是肝细胞脂肪变发展为脂肪性肝炎的关键环节，线粒体结

构严重破坏参与了非酒精性脂肪性肝病中后期发展的全过程, 线粒体增大、变形、嵴变少等结构改变进一步影响卟啉的合成与代谢, 最终导致卟啉严重代谢紊乱。因此, 早期单纯性脂肪肝可不伴有卟啉代谢异常, 而非酒精性脂肪性肝炎则因为线粒体功能障碍而伴有卟啉代谢异常。

6. 总结

综上所述, 脂肪性肝病在其早期未出现线粒体功能障碍时可不伴有卟啉代谢紊乱, 当其进一步发展, 线粒体损害, 便会引起卟啉代谢异常, 现国内外对于脂肪性肝病与卟啉代谢紊乱的研究仍较少, 对于脂肪性肝病而言, 进一步检测卟啉代谢指标的变化可以为脂肪肝治疗提供有效靶点。

参考文献

- [1] Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., *et al.* (2001) Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*, **50**, 1844-1850. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1844>
- [2] Buyco, D.G., Martin, J., Jeon, S., *et al.* (2021) Experimental Models of Metabolic and Alcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 1-18. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i1.1>
- [3] 朱子薇, 张健, 王倩, 等. 卟啉代谢途径高价值产物及其微生物合成研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2020, 50(12): 1405-1417.
- [4] 张璿, 郭蕊, 苗向霞, 等. 卟啉代谢与慢性肝病相关研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(99): 127-128+130.
- [5] 郭蕊, 张璿, 段一超, 等. 卟啉代谢在慢性乙型肝炎中的作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(99): 151-153.
- [6] 黄莘, 丁涛, 黄非, 等. 改造大肠杆菌卟啉代谢途径对重组过氧化物酶活性的影响[J]. 微生物学报, 2018, 58(9): 1605-1613.
- [7] Stewart, S., Jones, D. and Day, C.P. (2001) Alcoholic Liver Disease: New Insights into Mechanisms and Preventative Strategies. *Trends in Molecular Medicine*, **7**, 408-413. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)002096-2](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(01)002096-2)
- [8] Baburina, Y., Odinkova, I. and Krestinina, O. (2020) The Effects of PK11195 and Protoporphyrin IX Can Modulate Chronic Alcohol Intoxication in Rat Liver Mitochondria under the Opening of the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *Cells*, **9**, Article 1774. <https://doi.org/10.3390/cells9081774>
- [9] Lieber, C.S. (2004) Alcoholic Fatty Liver: Its Pathogenesis and Mechanism of Progression to Inflammation and Fibrosis. *Alcohol*, **34**, 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2004.07.008>
- [10] Mello, T., Ceni, E., Surrenti, C., *et al.* (2008) Alcohol Induced Hepatic Fibrosis: Role of Acetaldehyde. *Molecular Aspects of Medicine*, **29**, 17-21. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.10.001>
- [11] L  vero, F.A. and Acco, A. (2016) Molecular Basis of Alcoholic Fatty Liver Disease: From Incidence to Treatment: Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *Hepatology Research*, **46**, 111-123. <https://doi.org/10.1111/hepr.12594>
- [12] Zakhari, S. (2006) Overview: How Is Alcohol Metabolized by the Body? *Alcohol Research & Health*, **29**, 245-254.
- [13] Liu, J. (2014) Ethanol and Liver: Recent Insights into the Mechanisms of Ethanol-Induced Fatty Liver. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, Article 14672-14685. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14672>
- [14] Nagata, K., Suzuki, H. and Sakaguchi, S. (2007) Common Pathogenic Mechanism in Development Progression of Liver Injury Caused by Non-Alcoholic or Alcoholic Steatohepatitis. *The Journal of Toxicological Sciences*, **32**, 453-468. <https://doi.org/10.2131/jts.32.453>
- [15] Bailey, S.M., Mantena, S.K., Millender-Swain, T., *et al.* (2009) Ethanol and Tobacco Smoke Increase Hepatic Steatosis and Hypoxia in the Hypercholesterolemic ApoE^{-/-} Mouse: Implications for a "Multihit" Hypothesis of Fatty Liver Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **46**, 928-938. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.003>
- [16] Albano, E. (2002) Free Radical Mechanisms in Immune Reactions Associated with Alcoholic Liver Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **32**, 110-114. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00773-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00773-0)
- [17] Kim, S.J., Park, J.G. and Lee, S.M. (2012) Protective Effect of Heme Oxygenase-1 Induction Against Hepatic Injury in Alcoholic Steatotic Liver Exposed to Cold Ischemia/Reperfusion. *Life Sciences*, **90**, 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.10.003>
- [18] Lu, Y., Zhuge, J., Wang, X., *et al.* (2008) Cytochrome P450 2E1 Contributes to Ethanol-Induced Fatty Liver in Mice. *Hepatology*, **47**, 1483-1494. <https://doi.org/10.1002/hep.22222>

- [19] Bjarnason, I., Ward, K. and Peters, T. (1984) The Leaky Gut of Alcoholism: Possible Route of Entry for Toxic Compounds. *The Lancet*, **323**, 179-182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92109-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92109-3)
- [20] Szabo, G. (2015) Gut-Liver Axis in Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*, **148**, 30-36. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.042>
- [21] Bataller, R., Rombouts, K., Altamirano, J., et al. (2011) Fibrosis in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **25**, 231-244. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.02.010>
- [22] Thurman, R.G. II. (1998) Alcoholic Liver Injury Involves Activation of Kupffer Cells by Endotoxin. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **275**, G605-G611. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.4.G605>
- [23] Karkucinska-Wieckowska, A., Simoes, I.C.M., Kalinowski, P., et al. (2022) Mitochondria, Oxidative Stress and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Complex Relationship. *European Journal of Clinical Investigation*, **52**, e13622. <https://doi.org/10.1111/eci.13622>
- [24] Shen, K., Singh, A.D., Modaresi, Esfeh, J., et al. (2022) Therapies for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A 2022 Update. *World Journal of Hepatology*, **14**, 1718-1729. <https://doi.org/10.4254/wjgh.v14.i9.1718>
- [25] Wang, X. J. and Malhi, H. (2018) Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Internal Medicine*, **169**, ITC65-ITC80. <https://doi.org/10.7326/AITC201811060>
- [26] Bruschi, F.V., Tardelli, M., Einwallner, E., et al. (2020) PNPLA3 I148M Up-Regulates Hedgehog and Yap Signaling in Human Hepatic Stellate Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8711. <https://doi.org/10.3390/ijms21228711>
- [27] Fujii, J., Homma, T., Kobayashi, S., et al. (2018) Mutual Interaction Between Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathogenesis of Diseases Specifically Focusing on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *World Journal of Biological Chemistry*, **9**, 1-15. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v9.i1.1>
- [28] McClung, J.A., Levy, L., Garcia, V., et al. (2022) Heme-Oxygenase and Lipid Mediators in Obesity and Associated Cardiometabolic Diseases: Therapeutic Implications. *Pharmacology & Therapeutics*, **231**, Article 107975. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107975>
- [29] Lebeaupin, C., Vallée, D., Hazari, Y., et al. (2018) Endoplasmic Reticulum Stress Signaling and the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **69**, 927-947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.008>
- [30] Pfefferlé, M., Ingoglia, G., Schaer, C.A., et al. (2020) Hemolysis Transforms Liver Macrophages into Antiinflammatory Erythrophagocytes. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 5576-5590. <https://doi.org/10.1172/JCI137282>
- [31] Tseng, S.H., Chang, T.Y., Shih, C.K., et al. (2018) Effect of Endoplasmic Reticular Stress on Free Hemoglobin Metabolism and Liver Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1977. <https://doi.org/10.3390/ijms19071977>
- [32] García-Ruiz, I., Rodríguez-Juan, C., Díaz-Sanjuan, T., et al. (2006) Uric Acid and Anti-TNF Antibody Improve Mitochondrial Dysfunction in Ob/Ob Mice. *Hepatology*, **44**, 581-591. <https://doi.org/10.1002/hep.21313>
- [33] Lee, K.C., Wu, P.S. and Lin, H.C. (2023) Pathogenesis and Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Its Fibrosis. *Clinical and Molecular Hepatology*, **29**, 77-98. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0237>
- [34] Nikam, A., Patankar, J.V., Somlapura, M., et al. (2018) The PPAR α Agonist Fenofibrate Prevents Formation of Protein Aggregates (Mallory-Denk Bodies) in a Murine Model of Steatohepatitis-Like Hepatotoxicity. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12964. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31389-3>
- [35] Abu-Halaka, D., Gover, O., Rauchbach, E., et al. (2021) Whole Body Metabolism Is Improved by Hemin Added to High Fat Diet While Counteracted by Nitrite: A Mouse Model of Processed Meat Consumption. *Food & Function*, **12**, 8326-8339. <https://doi.org/10.1039/D1FO01199E>
- [36] Di Ciaula, A., Passarella, S., Shanmugam, H., et al. (2021) Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Mitochondria as Players and Targets of Therapies? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5375. <https://doi.org/10.3390/ijms22105375>
- [37] Cotter, T.G. and Rinella, M. (2020) Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*, **158**, 1851-1864. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>
- [38] Fang, Y.L., Chen, H., Wang, C.L., et al. (2018) Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescence: From “Two Hit Theory” to “Multiple Hit Model”. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2974-2983. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.2974>
- [39] Anstee, Q., Daly, A. and Day, C. (2011) Genetics of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*, **31**, 128-146. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1276643>
- [40] Song, B.J., Abdelmegeed, M.A., Henderson, L.E., et al. (2013) Increased Nitroxidative Stress Promotes Mitochondrial Dysfunction in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, 1-14. <https://doi.org/10.1155/2013/781050>

-
- [41] 陈丽娜, 王育新, 许艳, 等. 肝功障碍及胃癌患者体内血卟啉特征光谱的研究[J]. 中国医学物理学杂志, 1995(4): 203-205.
 - [42] 刘杼, 李少华, 高善玲, 等. 慢性肝病患者血卟啉变化初探[J]. 哈尔滨医科大学学报, 1992(2): 99-101.
 - [43] Ma, X., Hua, J., Mohamood, A.R., *et al.* (2007) A High-Fat Diet and Regulatory T Cells Influence Susceptibility to Endotoxin-Induced Liver Injury. *Hepatology*, **46**, 1519-1529. <https://doi.org/10.1002/hep.21823>
 - [44] Drummond, G.S., Baum, J., Greenberg, M., *et al.* (2019) HO-1 Overexpression and Underexpression: Clinical Implications. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **673**, 108073. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108073>
 - [45] Chatterjee, S., Mukherjee, S., Sankara, Sivaprasad, L.V.J., *et al.* (2021) Transporter Activity Changes in Nonalcoholic Steatohepatitis: Assessment with Plasma Coproporphyrin I and III. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **376**, 29-39. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000291>
 - [46] Suzuki, A. and Diehl, A.M. (2017) Nonalcoholic Steatohepatitis. *Annual Review of Medicine*, **68**, 85-98. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051215-031109>