

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240732

金属离子代谢：慢性肝病中医药防治新思路

郭新华^{1a}, 王佳慧², 段雪琳^{1b}, 彭岳^{1c}, 赵铁建^{1c}, 郑洋², 赵斌²

1 广西中医药大学 a. 瑞康临床医学院, b. 壮医学院, c. 基础医学院, 南宁 530222

2 广西中医药大学赛恩斯新医药学院, 南宁 530222

通信作者: 赵斌, yixue960@163.com (ORCID: 0009-0009-9429-8381)

摘要: 慢性肝病具有较高的发病率, 给社会和家庭带来沉重负担。研究发现金属离子代谢与慢性肝病密切相关, 部分中草药可以通过调控金属离子代谢发挥防治慢性肝病的作用。目前用于治疗慢性肝病的合成药物疗效并不理想, 因此多种中草药被用于慢性肝病的补充和替代疗法。本文介绍了金属离子代谢在慢性肝病中的作用和中草药及其活性成分对慢性肝病的调控作用, 分析表明金属离子代谢有望为慢性肝病的研究提供新思路, 为临床慢性肝病的治疗提供理论依据。对于金属离子代谢防治慢性肝病, 未来还需要更多前瞻性临床研究数据, 为慢性肝病患者提供有效、安全的治疗方案。

关键词: 肝疾病; 金属离子; 中草药

基金项目: 国家自然科学基金(82204755, 81960751); 广西自然青年基金(2023GXNSFBA026274, 2024GXNSFAA010235); 广西中医药大学青年基金(2022QN008); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院科研项目(2023MS008, 2022CX004)

Metal ion metabolism: New ideas for the traditional Chinese medicine prevention and treatment of chronic liver disease

GUO Xinhua^{1a}, WANG Jiahui², DUAN Xuelin^{1b}, PENG Yue^{1c}, ZHAO Tiejian^{1c}, ZHENG Yang², ZHAO Bin². (1. a. Ruikang Clinical Medical College, b. College of Zhuang Medicine, c. College of Basic Medical Sciences, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China; 2. Faculty of Chinese Medicine Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China)

Corresponding author: ZHAO Bin, yixue960@163.com (ORCID: 0009-0009-9429-8381)

Abstract: Chronic liver disease (CLD) tends to have a high incidence rate and impose a serious burden on society and families. Studies have shown that metal ion metabolism is closely associated with CLD, and some Chinese herbal medicines can play a role in the prevention and treatment of CLD by regulating metal ion metabolism. At present, the synthetic drugs currently used for the treatment of CLD fail to achieve a satisfactory effect, and therefore, a variety of Chinese herbal medicines are being used as supplementary and alternative therapies for CLD. This article introduces the role of metal ion metabolism in CLD and the regulatory effect of Chinese herbal medicines and their active components on CLD, and the analysis shows that metal ion metabolism is expected to provide new ideas for the research on CLD and a theoretical basis for the clinical treatment of CLD. For the role of metal ion metabolism in the treatment of CLD, more prospective clinical study data are needed in the future to provide effective and safe treatment regimens for patients with CLD.

Key words: Liver Diseases; Metal Ions; Drugs, Chinese Herbal

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82204755, 81960751); Guangxi Natural Youth Foundation (2023GXNSFBA026274, 2024GXNSFAA010235); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Youth Foundation (2022QN008); Research Project of Sains New Medical College, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine (2023MS008, 2022CX004)

慢性肝病主要包括非酒精性肝病、酒精性肝病、病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化以及肝细胞癌,持续的氧化应激和炎症反应是慢性肝病发病的重要原因^[1]。肝脏是铁代谢的重要场所,当铁代谢异常造成机体损害时,肝脏是主要受损靶器官^[2]。肝脏会影响铜代谢,而人体内铜含量也会影响肝脏疾病的发展^[3]。慢性肝病患者的血清锌水平通常会降低,而锌缺乏会导致肝脂肪变性和肝性脑病等^[4]。镁缺乏可引起炎症反应及氧化应激反应,从而加剧慢性肝病,补充镁可延缓肝脏疾病的进展^[5]。钙离子通过调控线粒体功能在慢性肝病发展过程中发挥重要作用^[6]。因此,研究金属离子代谢对于防治慢性肝病具有重要意义。本文主要总结金属离子在慢性肝病中的作用,以及通过影响金属离子代谢来治疗慢性肝病的中草药及其活性成分,以期慢性肝病的防治和中医药现代化研究提供新视野。

1 金属离子代谢在慢性肝病中的作用

1.1 铁代谢在慢性肝病中的作用 肝脏在铁的吸收、转运和储存中具有重要作用^[2]。“铁调素-铁转运蛋白轴”调控系统性铁平衡^[7]。铁离子可以通过诱导脂质过氧化反应、下调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达及上调Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达来促进肝细胞凋亡^[7]。在慢性HCV感染中,HCV核心蛋白可通过线粒体损伤和钙离子转移等产生活性氧(ROS)从而导致铁过载,与此同时,铁调素在HCV中的表达水平降低^[7]。铁离子代谢失调和肝窦内皮细胞去分化协同加剧肝纤维化^[8]。铁过载可以通过加剧肝细胞线粒体和微粒体膜的过氧化损伤导致肝细胞死亡而引起肝硬化^[9]。铁过载可通过催化ROS的产生,引起DNA损伤、脂质过氧化和蛋白质变性而产生致癌效应^[10]。此外,铁离子还可以通过调控缺氧诱导因子 α (HIF- α)的表达来促进肝细胞癌转移^[10]。在非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)中,铁负荷可通过促进游离脂肪酸向肝脏运输、内源性脂肪酸合成和抑制脂肪酸 β -氧化来加重脂质代谢障碍,从而导致肝脏在NAFLD中的脂质积聚和氧化损伤^[11]。

1.2 铜代谢在慢性肝病中的作用 肝脏是人体内铜代谢的主要器官,铜负荷可通过增强肝组织核因子- κ B(NF- κ B)的活性以及促进肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素8(IL-8)的释放而引发炎症反应^[12]。铜离子可通过降低肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)和还原型谷胱甘肽(GSH)的活性而引起肝细胞的氧化应激反应,氧化应激可以通过降低线粒体膜电位来影响线粒体功能,而热体

克蛋白70(HSP70)可通过提高肝细胞对氧化应激的耐受来减轻铜离子的损伤作用^[12]。Bcl-2家族中Bax促进凋亡,Bcl-2抑制凋亡,铜负荷可以增加血清ALT水平和Bax、Bcl-2基因表达,但Bcl-2/Bax比值总体降低,肝细胞凋亡增多^[13]。铜离子通过干扰脂质合成过程中的限速酶,能够引起肝细胞脂肪变性^[12]。综上所述,铜负荷可通过引起炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、细胞凋亡造成肝损伤,进而导致慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化,甚至肝细胞癌^[12]。在病毒性肝炎中,患者可因消化道吸收铜过多、胆道阻塞致胆汁排泄铜障碍、肝细胞向小胆管排铜障碍、肝细胞内代谢障碍等导致铜含量升高^[14]。在肝细胞癌中,铜(II)化合物可以促进肝癌细胞产生ROS,使细胞周期阻滞于G2/M期而加速细胞凋亡,进而发挥抗肿瘤作用^[15]。此外,NAFLD患者的肝脏铜含量低于其他肝脏疾病,铜离子缺乏饮食的大鼠可发生肝脂肪变性^[16],进一步表明铜离子的沉积或者缺乏均会引起肝损伤。

1.3 锌代谢在慢性肝病中的作用 锌离子具有抗炎、抗氧化和抗凋亡作用,慢性肝损伤会破坏锌稳态导致锌缺乏^[17]。锌铁调控蛋白家族(ZIP)可以增加细胞质锌^[18]。在HCV感染中,持续的病毒感染会导致线粒体氧化应激,而锌离子对氧化应激具有抑制作用^[19]。锌缺乏可能会导致HCV相关慢性肝炎和肝硬化患者的氧化应激,诱发一系列慢性肝病^[4]。在肝硬化中,与锌结合的 α 2巨球蛋白增加导致锌排泄增加,此外小肠对锌的吸收功能也受到损害,二者共同导致肝硬化患者锌离子缺乏^[20]。在肝细胞癌中,ZIP14表达下调,导致细胞锌离子水平降低^[21]。肝细胞癌组织中的锌离子浓度低于周围肝实质,而锌离子可以下调恶性细胞中的HIF-1 α ,因此锌缺乏可能导致肝细胞癌增殖^[22]。有研究^[4]表明锌离子缺乏与肝脂肪变性密切相关。随着慢性肝病患者肝脂肪变性程度的增加,血清锌离子水平降低程度增加^[23]。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α)的DNA结合活性与锌离子有关,因此锌缺乏可能导致DNA结合活性下降,从而促进脂质过氧化,最终加剧肝脂肪变性^[4]。4-羟基-20-壬烯醛(4-HNE)是脂质氧化的指标,而血清锌离子水平下降与肝脏中4-HNE的表达水平呈负相关^[23],提示锌离子缺乏可能促进脂质过氧化。

1.4 镁代谢在慢性肝病中的作用 肝脏可以调节镁的运输与分布^[24]。镁离子缺乏会导致细胞内高钙,而细胞内高钙是启动炎症反应的信号^[5]。此外,镁缺乏还可以激活NF- κ B导致炎症反应^[25]。镁离子缺乏导致抗氧化防御能力下降,引发氧化应激反应^[5]。在HCV感染中,

镁补充剂可与HCV非结构蛋白3(NS3)解旋酶结合,从而抑制HCV的复制^[26]。镁离子缺乏时的炎症反应可造成肝损伤,进而导致肝星状细胞(HSC)产生ROS。在肝硬化中,患者可因饮食摄入低、尿液分泌多、血浆白蛋白浓度低和激素失活导致镁离子缺乏,而镁离子缺乏能够介导炎症反应及氧化应激导致的线粒体损伤、氧化还原反应失调,从而造成HSC转化以及细胞外基质(ECM)重构而加剧肝硬化^[5]。在肝细胞癌中,镁离子可以抑制肝癌细胞Huh-7的生长增殖,延长其细胞周期G1,其中丝裂原活化蛋白激酶的激酶2(MEK2)可能是镁离子发挥抗肿瘤作用的关键蛋白^[27]。酒精性肝病是由于长期大量饮酒导致的慢性肝病,早期表现为脂肪肝,其特征是肝细胞内脂质过多积聚^[5]。研究^[5]表明,酒精性肝病患者可出现镁离子缺乏,而镁离子缺乏会加剧酒精性肝病恶化,镁离子缺乏与乙醇过量均可导致肝纤维化的形成并进一步发展为肝硬化。

1.5 钙代谢在慢性肝病中的作用 钙离子可以调节脂质和碳水化合物代谢等多种肝功能^[6]。慢性肝病可导致血清钙异常,钙离子代谢失调是慢性肝病的标志^[28]。在慢性乙型肝炎(CHB)中,血清钙离子水平与CHB病情

的严重程度呈负相关^[29]。CHB引起的代谢性酸中毒、胆红素升高等都会导致血清钙离子水平降低^[30]。在肝纤维化中,血清钙离子水平与肝纤维化程度呈正相关^[31]。HSC活化是肝纤维化发生过程中的关键环节,HSC活化后具有趋化性,可向损伤区迁移,进而导致损伤区的纤维形成和细胞增多,从而促进肝纤维化^[32]。血小板衍生生长因子(PDGF)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)是主要的趋化因子,而二者的趋化活性需要钙离子内流的参与^[33]。在肝硬化中,肝功能分级越差,低钙血症的发生率越高^[32]。肝硬化患者体内可堆积大量有害因子并损伤肝细胞膜的正常结构,从而导致大量细胞外钙离子堆积在细胞内,最终导致钙超负荷而损伤肝细胞^[31]。在肝细胞癌中,肌醇-1,4,5-三磷酸(InsP_3)门控的钙离子释放通道肌醇-1,4,5-三磷酸受体(InsP_3R)在维持肝细胞钙离子稳态中具有重要作用,而 InsP_3R 的过表达与肝细胞癌发生有关^[33],提示钙离子可能与肝细胞癌具有相关性。肝脂质代谢紊乱是NAFLD发生的主要原因,钙离子信号传导异常可以促成肝脂肪变性^[34]。

金属离子代谢在慢性肝病中的作用总结见图1。

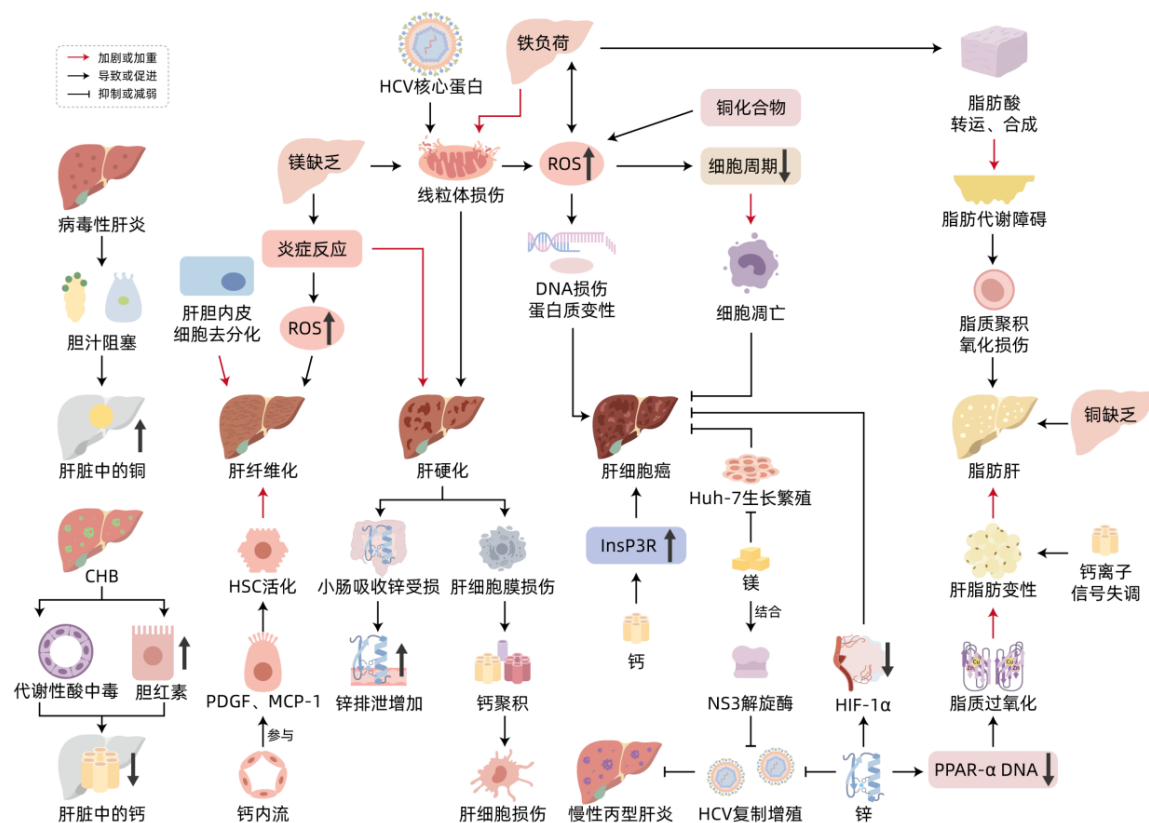


图1 金属离子代谢在慢性肝病中的作用

Figure 1 The role of metal ion metabolism in chronic liver disease

2 中医药通过影响金属离子代谢调控慢性肝病

2.1 姜黄素 姜黄素具有抗炎、抗氧化和铁螯合等特性^[35],其能够降低铁离子的氧化还原活性,控制铁负荷时肝脏及血清脂质过氧化物水平的升高^[36]。研究^[11]表明,慢性铁负荷大鼠氧化应激升高与肝脏GSH和抗坏血酸(ASA)以及过氧化氢酶(CAT)、SOD等抗氧化剂的消耗有关,而姜黄素可以恢复GSH和ASA的水平以及抗氧化剂活性。姜黄素诱导的肝铜离子含量增加与慢性铁负荷期间CAT活性升高有关,铜离子水平的下降可以导致CAT活性降低^[37]。铜含量降低还可能导致铁负荷大鼠SOD活性降低,而姜黄素可以升高铁负荷大鼠肝匀浆中的铜离子水平^[38]。一氧化氮(NO)是氧化应激损伤的主要自由基之一,铁负荷大鼠氧化应激的增加还与肝脏NO水平的升高有关,而姜黄素可以抑制铁负荷大鼠肝脏NO水平的升高^[38]。丙二醛(MDA)是脂质过氧化反应的终产物,组织内MDA含量可以直接反映机体内的脂质过氧化水平,MDA可作为氧化损伤的生物标志物^[39]。慢性铁负荷会导致大鼠肝脏中MDA水平升高,而姜黄素能够抑制铁负荷大鼠MDA水平的升高^[38]。研究^[38]表明,姜黄素可以通过直接降低脂质过氧化和间接恢复内源性抗氧化防御机制来抑制铁摄入量增多时肝脏氧化应激的增加;此外,姜黄素还可以降低肝脏的铁离子密度,其可能通过铁螯合作用来降低慢性铁负荷大鼠肝脏中的铁离子水平。因此,姜黄素可能通过调控肝脏中铁离子介导的氧化应激反应,发挥防治慢性肝病的作用(图2)。

2.2 丹参 丹参具有化瘀止痛、抗炎、抗氧化等功效^[40]。研究人员^[41]通过研究铜致肝功能损伤大鼠模型发现,铜中毒大鼠血清中的ALT和AST水平显著升高,而经丹参治疗后,大鼠血清中的AST和ALT水平下降,且具有一定的剂量效应关系。铜中毒大鼠肝组织中SOD活性、CAT活性和GSH水平显著降低,MDA水平显著上升,而经丹参治疗后,大鼠肝组织中SOD活性、CAT活性和GSH水平显著上升,MDA水平则显著下降,且具有一定的剂量效应关系^[41]。当生物体受到外界刺激时,大鼠体内的HSP70表达水平会显著升高^[41]。通过采用免疫印迹法检测肝组织中的HSP70发现,高铜离子实验组大鼠肝脏铜含量与HSP70的表达水平显著升高,提示高铜可以促进肝脏中HSP70的表达,而经丹参治疗后,大鼠肝脏中的铜含量显著降低,HSP70蛋白表达下调^[41]。综上所述,丹参可以通过降低铜离子中毒大鼠肝脏中MDA含量,提高GSH、SOD和CAT活性来缓解肝内脂质过氧化所引起的肝损伤,同时通过促进肝脏铜的排出与下调HSP70的表达以缓解由高铜离子应激反应所造成的肝损伤。因此,丹参可能通过调控肝脏中的铜含量来缓解由高铜引发的慢性肝病(图2)。

2.3 锌(Ⅱ)-姜黄素固体分散体(ZnCM-SD) 锌水平的变化与肝细胞癌风险和化疗有效性相关,肝癌患者血清锌水平较低^[42]。肠道微生物群参与调控多种抗肿瘤和致癌代谢途径,且在锌平衡的维持中具有重要作用^[43]。姜黄素可通过干扰多条细胞信号通路及调节肠道微生物群来发挥抑癌作用^[44]。肠道微生物群能够调节阿霉

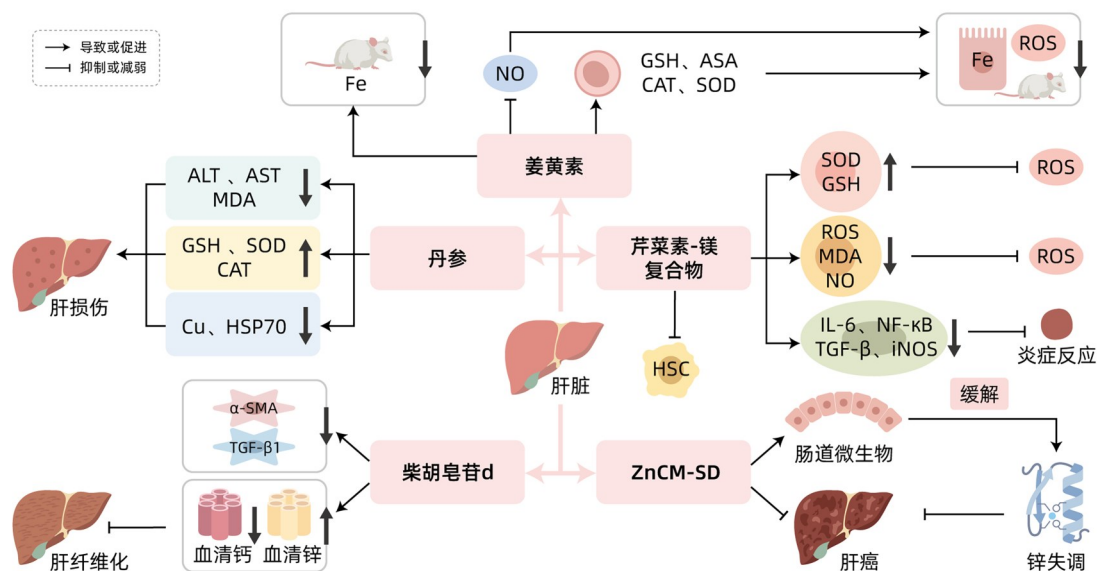


图2 中医药通过影响金属离子代谢调控慢性肝病

Figure 2 Traditional Chinese medicine regulates chronic liver disease by affecting metal ion metabolism

素(Dox)的抗肿瘤免疫作用,姜黄素可作为Dox等化疗药物的化学增敏剂,协同抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡^[45]。然而ZnCM-SD不溶于水,应用聚乙烯吡咯烷酮完全涂覆ZnCM形成ZnCM的固体分散体,该固体分散体在水中高度可溶^[46]。ZnCM-SD可以以剂量依赖的方式降低人肝癌细胞和人肝腹水腺癌细胞的存活率,并通过调节细胞锌稳态来有效协同增强Dox抑制细胞生长和细胞死亡的效应^[46]。在肝细胞癌大鼠模型中,ZnCM-SD单用或与Dox联合使用均可减轻肠道失调和锌稳态失调,但是ZnCM-SD在肠道微生物群耗竭后无法再抑制肿瘤生长或影响锌稳态^[46]。综上,ZnCM-SD可以通过调节肠道微生物群来减轻锌稳态失调,进而抑制人肝癌细胞的生长以及增强肝细胞癌的化疗效果。因此,笔者推测ZnCM-SD对除肝细胞癌以外的其他与锌稳态失调有关的慢性肝病可能亦会产生影响(图2)。

2.4 芹菜素-镁复合物 芹菜素具有抗炎、抗氧化和抗癌等药理活性^[47]。目前已有研究^[48]表明芹菜素可通过激活核因子E2相关因子2通路来减弱人视网膜色素上皮细胞的氧化损伤。然而,芹菜素由于亲水、亲脂性差导致其临床应用受到限制,但芹菜素与碳酸镁在碱性溶液中可通过形成芹菜素-镁复合物来提高其溶解度^[49]。SOD和GSH在抗氧化防御系统中具有重要作用,MDA是组织脂质过氧化的主要标志^[50]。研究^[50]发现芹菜素-镁复合物可以提高SOD活性和GSH水平,并降低ROS、MDA、IL-6和NF- κ B水平,抑制转化生长因子 β (TGF- β)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的基因表达以及HSC的凋亡^[50]。因此,芹菜素-镁复合物可以抑制氧化应激和炎症反应,提高经过过氧化氢处理后的HSC存活率,且对HSC无毒性作用^[50]。芹菜素-镁有望成为防治慢性肝病的一种新候选药物(图2)。

2.5 柴胡皂苷d 柴胡皂苷d具有保护肝细胞、抗病毒及抗肿瘤等药理作用^[51]。研究^[51]通过腹腔注射二甲亚硝胺建立肝纤维化大鼠模型,采用免疫组化法观察肝组织中TGF- β 1、人 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达情况,分光光度比色法检测肝组织匀浆中MDA、SOD水平,原子吸收分光光度计测定血清中锌、钙含量。研究结果表明,柴胡皂苷d可以降低肝组织中TGF- β 1、 α -SMA蛋白的表达,降低肝组织中MDA水平,升高SOD活性,降低血清钙水平,升高血清锌水平。通过苦味酸-天狼星红染色,发现柴胡皂苷d可以显著抑制胶原增生,缓解肝纤维化,其作用机制可能是柴胡皂苷d抑制HSC活化和TGF- β 1活性,柴胡皂苷d可通过升高SOD活性和降低

MDA水平来发挥清除ROS和抗脂质过氧化作用,进而抑制肝纤维化的发生^[51]。锌离子可以抗氧化,锌离子缺乏会加重肝细胞坏死^[51]。肝内胶原纤维降解需要含锌水解酶,锌离子缺乏会导致胶原合成大于降解,从而加剧肝纤维化^[52]。当各种有害因子作用于肝细胞时,细胞膜不能维持正常的离子运转,导致血钙离子大量流入胞浆内形成钙负荷,钙负荷可引起细胞不可逆性损伤,并促进肝成纤维细胞及HSC等合成ECM,导致胶原沉积^[53]。因此,柴胡皂苷d可通过降低血清钙离子含量、升高血清锌离子含量来抑制肝纤维化^[51]。综上,可以推测柴胡皂苷d对除肝纤维化以外的其他与钙、锌稳态失调有关的慢性肝病可能也会产生影响(图2)。

3 总结

肝脏易受体内毒素和代谢产物导致的氧化应激以及炎症反应的影响^[54]。氧化应激可通过改变DNA、蛋白质和脂质等生物分子以及调节与基因转录、蛋白质表达、细胞凋亡和HSC激活等相关的生物途径来引起肝损伤^[54]。炎症反应是免疫反应的组成部分,表现为炎症细胞渗透到肝脏对抗病原体入侵,然而一旦炎症反应持续存在就会导致细胞损伤和脂质堆积,从而增加脂肪性肝炎、肝纤维化和肝细胞癌等肝病的发生风险^[55]。近年来,金属离子代谢异常与慢性肝病的相关性在理论研究和临床实践中均取得了一定的进展。本文系统地阐述了金属离子代谢在慢性肝病中可能产生的影响,并探讨了中医药通过影响金属离子代谢调控慢性肝病的作用,以期为今后慢性肝病的防治提供新的研究契机。此外,生物医学新材料结合金属离子代谢有望作为治疗慢性肝病的新方法。虽然目前已有多项实验对人体金属离子代谢与慢性肝病的关系进行了研究,但其具体机制尚未明确,而金属离子代谢在肝脏的病理生理过程中发挥着重要作用,因此今后开展对金属离子代谢与慢性肝病作用机制的深入研究显得尤为必要。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郭新华、王佳慧负责课题设计,资料分析,撰写论文;段雪琳、彭岳、赵铁建参与查阅文献,整理数据,修改论文;郑洋、赵斌负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] RODRÍGUEZ MJ, SABAJ M, TOLOSA G, et al. Maresin-1 prevents liver fibrosis by targeting Nrf2 and NF- κ B, reducing oxidative stress

- and inflammation[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3406. DOI: 10.3390/cells10123406.
- [2] WANG CY, BABITT JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis[J]. *Blood*, 2019, 133(1): 18-29. DOI: 10.1182/blood-2018-06-815894.
- [3] LIU T, LIU YL, ZHANG FY, et al. Association of copper metabolism disorder with cell damage and liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(9): 2244-2251. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.032. 柳涛, 刘雅丽, 张飞宇, 等. 铜代谢失调与细胞损伤及肝病的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(9): 2244-2251. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.032.
- [4] HIMOTO T, MASAKI T. Associations between zinc deficiency and metabolic abnormalities in patients with chronic liver disease[J]. *Nutrients*, 2018, 10(1): 88. DOI: 10.3390/nu10010088.
- [5] TIAN H, XIANG P, ZHOU WH, et al. Correlation between the physiological characteristics of magnesium and cirrhosis[J]. *Hebei Med J*, 2021, 43(8): 1246-1251. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.08.029. 田慧, 向平, 周卫华, 等. 镁离子的生理特点及与肝硬化的关系[J]. *河北医药*, 2021, 43(8): 1246-1251. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.08.029.
- [6] OLIVA-VILARNAU N, HANKEOVA S, VORRINK SU, et al. Calcium signaling in liver injury and regeneration[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 192. DOI: 10.3389/fmed.2018.00192.
- [7] SI MJ. Research progress on the correlation between abnormal iron metabolism and liver diseases[J]. *Med Equip*, 2022, 35(2): 188-191. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2022.02.077. 司茂杰. 铁代谢异常与肝脏疾病相关性的研究进展[J]. *医疗装备*, 2022, 35(2): 188-191. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2022.02.077.
- [8] ZHAO JY, LI YW, LI L. The role of iron and hepcidin in hepatic fibrosis[J]. *Prog Physiol Sci*, 2010, 41(3): 183-188. 赵晋英, 李艳伟, 李琳. 铁和铁调素在肝纤维化中的作用[J]. *生理科学进展*, 2010, 41(3): 183-188.
- [9] SIKORSKA K, BERNAT A, WROBLEWSKA A. Molecular pathogenesis and clinical consequences of iron overload in liver cirrhosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(5): 461-479. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60135-2.
- [10] KEITH B, JOHNSON RS, SIMON MC. HIF1 α and HIF2 α : Sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 12(1): 9-22. DOI: 10.1038/nrc3183.
- [11] ZHANG LJ, DAI XZ, WANG L, et al. Iron overload accelerated lipid metabolism disorder and liver injury in rats with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 961892. DOI: 10.3389/fnut.2022.961892.
- [12] ZHANG LL, CHENG N, WANG X. Metabolic mechanism of copper and its toxic effect on liver[J]. *Chin J Gastroenterol*, 2016, 21(12): 762-764. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.12.016. 张亮亮, 程楠, 王训. 铜代谢机制及其对肝脏的毒性作用[J]. *胃肠病学*, 2016, 21(12): 762-764. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.12.016.
- [13] LI YW, WAN XH, NING Q, et al. Excessive copper induces hepatocyte apoptosis and affects Bax and Bcl-2 expression in rat liver[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2008, 10(1): 42-46. 李毓雯, 万小华, 宁琴, 等. 铜过量负荷导致肝细胞凋亡及其对Bax Bcl-2基因表达的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(1): 42-46.
- [14] YI B, CHEN Y, LIANG XH, et al. Serum copper and zinc levels of liver disease[J]. *Bull Hunan Med Univ*, 2002, 27(3): 295-296. DOI: 10.3321/j.issn:1672-7347.2002.03.037. 易斌, 陈宇, 梁湘辉, 等. 肝病患者血清铜、锌含量研究[J]. *湖南医科大学学报*, 2002, 27(3): 295-296. DOI: 10.3321/j.issn:1672-7347.2002.03.037.
- [15] GOU Y, ZHANG Y, QI JX, et al. Enhancing the copper(II) complexes cytotoxicity to cancer cells through bound to human serum albumin[J]. *J Inorg Biochem*, 2015, 144: 47-55. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.12.012.
- [16] AIGNER E, STRASSER M, HAUFE H, et al. A role for low hepatic copper concentrations in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9): 1978-1985. DOI: 10.1038/ajg.2010.170.
- [17] GRÜNGREIFF K, REINHOLD D, WEDEMEYER H. The role of zinc in liver cirrhosis[J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15(1): 7-16. DOI: 10.5604/16652681.1184191.
- [18] LIUZZI JP, COUSINS RJ. Mammalian zinc transporters[J]. *Annu Rev Nutr*, 2004, 24: 151-172. DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132402.
- [19] KOHGO Y, IKUTA K, OHTAKE T, et al. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/insulin resistance[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(35): 4699-4706. DOI: 10.3748/wjg.v13.i35.4699.
- [20] GRÜNGREIFF K, GOTTSTEIN T, REINHOLD D, et al. Albumin substitution in decompensated liver cirrhosis: Don't forget zinc[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 4011. DOI: 10.3390/nu13114011.
- [21] WEAVER BP, ZHANG YX, HISCOX S, et al. Zip4 (Slc39a4) expression is activated in hepatocellular carcinomas and functions to repress apoptosis, enhance cell cycle and increase migration[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13158. DOI: 10.1371/journal.pone.0013158.
- [22] LIN CC, HUANG JF, TSAI LY, et al. Selenium, iron, copper, and zinc levels and copper-to-zinc ratios in serum of patients at different stages of viral hepatic diseases[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2006, 109(1): 15-24. DOI: 10.1385/BTER:109:1:015.
- [23] KODAMA H, TANAKA M, NAITO Y, et al. Japan's practical guidelines for zinc deficiency with a particular focus on taste disorders, inflammatory bowel disease, and liver cirrhosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2941. DOI: 10.3390/ijms21082941.
- [24] ROMANI AM. Magnesium homeostasis and alcohol consumption[J]. *Magnes Res*, 2008, 21(4): 197-204.
- [25] KABE Y, ANDO K, HIRAO S, et al. Redox regulation of NF-kappaB activation: Distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(3-4): 395-403. DOI: 10.1089/ars.2005.7.395.
- [26] LIU SJ, ZHANG HW, GU CY, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(15): 1066-1082. DOI: 10.1093/jnci/djp180.
- [27] LI Z, ZHENG YM. Effects of magnesium ions on the growth and proliferation of hepatocellular carcinoma cells and its mechanism[J]. *Chin J Curr Adv Gen Surg*, 2022, 25(8): 608-611, 617. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2022.08.004. 李征, 郑亚民. 金属镁离子对肝癌细胞生长增殖的影响及作用机制分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25(8): 608-611, 617. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2022.08.004.
- [28] CUI JW, ZHANG J, CHENG WZ, et al. Clinical observation on the serum vitamin D level of the patients with chronic hepatitis B infection[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2017, 27(5): 269-271, 275. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2017.05.004. 崔剑巍, 张菁, 成伟忠, 等. 慢性HBV感染者血清维生素D水平的临床观察[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(5): 269-271, 275. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2017.05.004.
- [29] XU XY, XIA SW, HUANG XJ, et al. Relationship between disease severity and serum calcium level in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2019, 23(11): 1929-1931. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.11.016. 徐晓义, 夏树伟, 黄小俊, 等. 慢性乙型肝炎患者病情严重程度与血清钙水平的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(11): 1929-1931. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.11.016.
- [30] BIVER E, CALMY A, RIZZOLI R. Bone health in HIV and hepatitis B or C infections[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2017, 9(1): 22-34. DOI: 10.1177/1759720X16671927.
- [31] YIN LY, YIN J, CUI JF, et al. Association between serum calcium levels and the risk of liver cirrhosis[J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34(5): 457-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.05.010.

- 尹梁宇, 阴建, 崔剑峰, 等. 血清钙离子水平与肝硬化发病风险相关性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(5): 457-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.05.010.
- [32] ZHANG YG, ZHANG G. The relationship between cell calcium and hepatic fibrosis[J]. Chin J N Clin Med, 2019, 12(6): 683-687. 张英耿, 张国. 细胞钙与肝纤维化的关系[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(6): 683-687.
- [33] WU WJ, YANG MF, ZHU RM. Research progress on molecular biological mechanism of hepatic stellate cell activation[J]. J Clin Hepatol, 2009, 12(4): 308-311. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2009.04.028. 吴文娟, 杨妙芳, 朱人敏. 肝星状细胞活化的分子生物学机制研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(4): 308-311. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2009.04.028.
- [34] GUERRA MT, FLORENTINO RM, FRANCA A, et al. Expression of the type 3 InsP_3 receptor is a final common event in the development of hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2019, 68(9): 1676-1687. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317811.
- [35] YU ZY, WANG KS, REN YX, et al. Mechanism of action of curcumin in treatment of pancreatic cancer[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(4): 900-904. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.044. 俞泽元, 王科深, 任彦先, 等. 姜黄素抗胰腺癌的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 900-904. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.044.
- [36] RAINEY NE, MOUSTAPHA A, SARIC A, et al. Iron chelation by curcumin suppresses both curcumin-induced autophagy and cell death together with iron overload neoplastic transformation[J]. Cell Death Discov, 2019, 5: 150. DOI: 10.1038/s41420-019-0234-y.
- [37] SWAMY AV, GULLIAYA S, THIPPESWAMY A, et al. Cardioprotective effect of curcumin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in albino rats[J]. Indian J Pharmacol, 2012, 44(1): 73-77. DOI: 10.4103/0253-7613.91871.
- [38] BADRIA FA, IBRAHIM AS, BADRIA AF, et al. Curcumin attenuates iron accumulation and oxidative stress in the liver and spleen of chronic iron-overloaded rats[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134156. DOI: 10.1371/journal.pone.0134156.
- [39] UEDA S, MASUTANI H, NAKAMURA H, et al. Redox control of cell death[J]. Antioxid Redox Signal, 2002, 4(3): 405-414. DOI: 10.1089/15230860260196209.
- [40] HUANG LL, SU J. Research progress on the mechanism of action and clinical application of Danshen[J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2023, 29(6): 1002-1006. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2023.06.022. 黄丽丽, 苏静. 丹参的作用机制及临床应用研究进展[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(6): 1002-1006. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2023.06.022.
- [41] YANG CL, WU J, CHEN YK. Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* on high-copper diet-induced liver injury in rats[J]. J Tradit Chin Vet Med, 2016, 35(6): 13-16. DOI: 10.13823/j.cnki.jtcvm.2016.06.003. 杨成林, 邹静, 陈宇科. 丹参对铜诱导大鼠肝损伤的保护作用研究[J]. 中兽医医药杂志, 2016, 35(6): 13-16. DOI: 10.13823/j.cnki.jtcvm.2016.06.003.
- [42] FANG AP, CHEN PY, WANG XY, et al. Serum copper and zinc levels at diagnosis and hepatocellular carcinoma survival in the Guangdong Liver Cancer Cohort[J]. Int J Cancer, 2019, 144(11): 2823-2832. DOI: 10.1002/ijc.31991.
- [43] ALEXANDER JL, WILSON ID, TEARE J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(6): 356-365. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.20.
- [44] SHEN L, JI HF. Bidirectional interactions between dietary curcumin and gut microbiota[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(18): 2896-2902. DOI: 10.1080/10408398.2018.1478388.
- [45] VINOD BS, ANTONY J, NAIR HH, et al. Mechanistic evaluation of the signaling events regulating curcumin-mediated chemosensitization of breast cancer cells to 5-fluorouracil[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(2): e505. DOI: 10.1038/cddis.2013.26.
- [46] WU RH, MEI XT, YE YB, et al. Zn(II)-curcumin solid dispersion impairs hepatocellular carcinoma growth and enhances chemotherapy by modulating gut microbiota-mediated zinc homeostasis[J]. Pharmacol Res, 2019, 150: 104454. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104454.
- [47] MENG ZQ. Study on the mechanism of apigenin alleviates liver injury induced by high fat diet through activating autophagy[D]. Changchun: Jilin University, 2023. 孟卓群. 芹菜素激活自噬缓解高脂饮食所致肝损伤的作用机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [48] XU XR, LI M, CHEN WW, et al. Apigenin attenuates oxidative injury in ARPE-19 cells thorough activation of Nrf2 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 4378461. DOI: 10.1155/2016/4378461.
- [49] PAN HY, WANG FG, ZHUANG RX, et al. Study on preparation of apigenin-magnesium complex[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2014, 32(2): 337-339. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2014.02.039. 潘红英, 王福根, 庄让笑, 等. 芹菜素镁制备工艺的研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(2): 337-339. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2014.02.039.
- [50] PAN XW, SHAO YD, WANG FG, et al. Protective effect of apigenin magnesium complex on H_2O_2 -induced oxidative stress and inflammatory responses in rat hepatic stellate cells[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 553-560. DOI: 10.1080/13880209.2020.1772840.
- [51] GUO JZ, WAN F, LI X, et al. Study of the influence about the lipoperoxidation and zine, calcium content on Saikosaponin-d against liver fibrosis in rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2009, 25(3): 11-14. 郭景珍, 万方, 李忻, 等. 柴胡皂苷d对肝纤维化大鼠脂质过氧化与微量元素锌、钙的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(3): 11-14.
- [52] ZHAO JL, MA LJ, QU M, et al. Effect of traditional Chinese medicine treatment on serum trace elements in rats with schistosomiasis hepatic fibrosis[J]. Shandong Med J, 2008, 48(19): 38-39. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2008.19.015. 赵建玲, 麻丽娟, 屈明, 等. 中药治疗对血吸虫肝纤维化鼠血清微量元素的影晌[J]. 山东医药, 2008, 48(19): 38-39. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2008.19.015.
- [53] HU Y, WANG XL, LI DG, et al. Experimental study on the effects of Ca^{2+} antagonists on rat model of cirrhosis with portal hypertension[J]. Chin J Dig, 1995, 15(2): 89-91. 胡颖, 王秀玲, 李定国, 等. 钙拮抗剂对大鼠肝硬化模型门脉高压的实验研究[J]. 中华消化杂志, 1995, 15(2): 89-91.
- [54] LIAO Y, HE YH, LUO YW. Role of oxidative stress in acute liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(10): 2402-2407. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.039. 廖月, 何毅怀, 罗亚文. 氧化应激在急性肝损伤中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2402-2407. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.10.039.
- [55] SEKI E, SCHWABE RF. Hepatic inflammation and fibrosis: Functional links and key pathways[J]. Hepatology, 2015, 61(3): 1066-1079. DOI: 10.1002/hep.27332.

收稿日期: 2024-02-07; 录用日期: 2024-04-01

本文编辑: 葛俊

引证本文: GUO XH, WANG JH, DUAN XL, et al. Metal ion metabolism: New ideas for the traditional Chinese medicine prevention and treatment of chronic liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(7): 1498-1504.

郭新华, 王佳慧, 段雪琳, 等. 金属离子代谢: 慢性肝病中医药防治新思路[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(7): 1498-1504.