

不良生活习惯诱导肝细胞凋亡性损伤的研究进展

王从容, 陈莉萍, 谭超

背景资料

肝细胞凋亡作为肝损伤的主要发病机制之一, 对这一途径的干预将为肝损伤疾病的治疗提供新的策略。

王从容, 陈莉萍, 谭超, 三峡大学第一临床医学院 湖北省宜昌市 443000

王从容, 副研究员, 主要从事预防保健研究。

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2014CFB307
宜昌市自然科学基金资助项目, No. A13301-14

作者贡献分布: 本文综述由王从容与陈莉萍完成; 谭超审校。

通讯作者: 谭超, 主管技师, 硕士, 443000, 湖北省宜昌市夷陵大道183号, 三峡大学第一临床医学院。
yczxytanchao@sina.com
电话: 0717-6487147

收稿日期: 2015-07-02
修回日期: 2015-11-02
接受日期: 2015-11-09
在线出版日期: 2015-12-18

Liver cell injury caused by bad habits

Cong-Rong Wang, Li-Ping Chen, Chao Tan

Cong-Rong Wang, Li-Ping Chen, Chao Tan, the First Clinical Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei Province, China

Supported by: the Nature Science Foundation of Hubei Province, No. 2014CFB307; the Nature Science Foundation of Yichang, No. A13301-14

Correspondence to: Chao Tan, Technologist-in-charge, the First Clinical Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei Province, China. yczxytanchao@sina.com

Received: 2015-07-02
Revised: 2015-11-02
Accepted: 2015-11-09
Published online: 2015-12-18

Abstract

Apoptosis and necrosis of liver cells induced

by environmental or genetic factors are the main features of liver injury. Liver injury is usually caused by apoptosis of liver cells, which is controlled by a complex regulatory system involved in liver damage and secondary inflammation. This article aims to review liver injury caused by bad habits and the underlying molecular mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bad habits; Liver cell apoptosis; Liver injury; Molecular mechanisms

Wang CR, Chen LP, Tan C. Liver cell injury caused by bad habits. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(35): 5642-5648 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5642.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i35.5642>

摘要

肝损伤是由遗传变异及环境因素引起的一类以肝细胞凋亡与坏死为主要特征的肝脏疾病, 而肝细胞凋亡作为肝损伤的主要发病机制之一, 其各种信号通路的相互作用形成一个网络参与了肝损伤、继发炎症等反应的发生, 凋亡已被公认为肝损伤疾病的重要发病机制之一。近年来针对肝细胞凋亡的研究取得了一些新的突破, 本文主要从现代人们不良生活习惯诱发肝脏疾病的角度阐述了其引起肝细胞凋亡的分子机制, 为预防肝损伤相关疾病提供一些新的理论依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 不良生活习惯; 肝细胞凋亡; 肝损伤; 分

同行评议者

俞静娴, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院肝外科; 沈东炎, 副教授, 厦门大学附属第一医院中心实验室

子机制

核心提示: 本文主要从不良生活习惯诱导肝损伤的角度阐述肝细胞凋亡介导肝损伤的机制, 凋亡已经成为公认的肝损伤疾病重要发病机制之一, 对不同因素诱导肝细胞凋亡机制的研究、探索凋亡/抗凋亡调节靶点以及临床上对这些靶点的应用将为治疗肝损伤类疾病提供的新策略。

王从容, 陈莉萍, 谭超. 不良生活习惯诱导肝细胞凋亡性损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(35): 5642-5648
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5642.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i35.5642>

0 引言

肝损伤是由遗传变异及环境因素, 包括酒精摄取、病毒感染、胆汁淤积、脂肪变性、药物滥用及自身免疫等多种刺激引起的一类以肝细胞凋亡、坏死、坏死性凋亡或自噬为特征的肝脏疾病。其中, 以坏死和凋亡为主, 坏死是肝损伤的急性反应而凋亡则是慢性亚急性反应。肝细胞凋亡作为肝损伤的主要发病机制之一, 对这一途径的干预将为肝损伤疾病的治疗提供新的策略。随着生活水平和生活方式的改变, 很多不良个人习惯及社会因素导致的肝炎、酗酒、不良膳食、缺乏锻炼成为了肝损伤的主要因素。除此之外, 药物滥用与胆汁淤积也是肝损伤的诱发因素, 据调查, 国内每年肝炎携带者死亡人数大约有30万^[1], 而酗酒、缺乏锻炼、不良膳食等因素导致的死亡人数高达200多万^[2]。本文将从酗酒、高脂饮食等多种不良生活习惯的角度出发, 阐述其引起肝细胞凋亡的分子机制及潜在干预靶点的最新研究进展。

1 肝炎携带者与肝细胞凋亡性损伤的研究

一些肝炎携带者不能正视疾病导致治疗不当, 使病毒长期在肝细胞内复制并产生新病毒, 在这一过程中可引起一系列如炎症细胞因子和趋化因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)、白介素 (interleukin, IL)-10/12/22、趋化因子配体 (chemokine ligand, CCL)3/4、趋化性细胞因子受体 (chemotaxis

cytokines receptor, CXCR)3的配体、干扰素诱导蛋白10(interferon induced protein, IP-10)、趋化因子受体(chemokine receptor, CCR)5的配体及活性调节蛋白(regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES)的释放^[3-6], 而这些炎症细胞因子及趋化因子又可通过各种通路引起肝细胞凋亡, 如细胞因子TNF- α 可与肝细胞膜上的TNF- α 受体结合, 依次活化含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)8启动肝细胞的凋亡途径^[7], 目前主要集中在乙型肝炎病毒与丙型肝炎病毒患者的研究上。

1.1 乙型肝炎病毒 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的典型特征就是一定水平的肝细胞坏死, 且肝脏以及血浆中TNF- α 、TNFR1和Fas表达增加与肝损伤的级别有关^[8]。除了T淋巴细胞Fas表达增加外, 自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞TRAIL表达也增加且与血清丙氨酸转氨酶水平具有时间相关性, 同时临床上也发现慢性乙型肝炎患者肝脏中的TRAIL受体2表达是上调。而在暴发性肝衰竭患者体内肝细胞凋亡区域有表达Fas的淋巴细胞渗透就是由HBV引起的, 同时HBV患者的中Fas介导的凋亡与血清中丙氨酸转氨酶的水平和组织学级别有关^[9]。研究^[10]发现乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)可以上调TRAIL受体的表达, 增强肝细胞对TRAIL毒性的敏感性, 导致TRAIL介导的凋亡增加, 除此之外, 肝细胞Bax的表达与凋亡细胞核的数量是正相关继而可以反应肝细胞的凋亡情况。因此, 病毒感染肝细胞后在细胞内复制并产生病毒蛋白, 会造成肝细胞损伤, 并在此基础上通过调节凋亡机制继而建立持久的感染和免疫逃逸, 进一步诱发慢性肝损伤、纤维化、肝硬化甚至肝癌等一系列继发性肝脏疾病, 而诱导靶细胞凋亡是这些病毒性肝病的一个共同特点^[11]。

1.2 丙型肝炎病毒 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)患者的基因组编码的结构蛋白core、E1、E2和P7以及非结构蛋白NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B也可以引起肝细胞的凋亡, 其中HCV核心蛋白一方面使TNF相关的TRAIL致敏继而引起肝细

■ 相关报道

Booth等认为, 现代人们的不良生活习惯如长期缺乏锻炼、久坐、节食, 使身体机能减弱, 极易引发胆汁淤积等疾病, 而胆汁淤积是引起肝脏功能障碍、肝硬化和肝脏功能衰竭的一个重要因素。

同行评价

本文主要讲述各种不良生活习惯诱导肝细胞凋亡性损伤的机制, 阐述内容有一定的总结参考价值。

细胞凋亡^[12,13], 另一方面与肿瘤坏死因子受体1(TNFR1)结合通过增加有死亡结构域的Fas相关蛋白的表达启动TNF- α 诱导的凋亡, 并通过形成死亡诱导作用信号复合体启动Fas诱导的凋亡^[14,15], NS3蛋白可以增加对Fas诱导的凋亡的敏感性^[16]。此外, Core、NS3、NS4B和NS5A是慢性HCV感染中的主要免疫原性蛋白, 而细胞角质蛋白18(M30)是可以反映进行性肝细胞凋亡的新抗原, 其在慢性丙型肝炎患者体内是升高的, M30或许可以代替反复的肝组织活检^[17]。

2 胆汁淤积与肝细胞凋亡性损伤的研究

Booth等^[18]研究认为, 现代人们长期缺乏锻炼, 习惯长时间久坐、节食, 使身体机能减弱, 极易引发胆汁淤积等疾病, 而胆汁淤积是引起肝脏功能障碍、肝硬化和肝脏功能衰竭的一个重要因素。胆汁淤积诱导肝损伤的典型凋亡机制是通过Fas依赖、Fas受体配体非依赖聚集的复合体招募凋亡TRAIL受体和TNF- α 的级联反应诱导的^[19]。正常情况下, 胆汁酸被肝细胞快速分泌, 并被位于微管膜的转运蛋白转运, 而胆汁淤积时胆汁分泌受损导致肝细胞内胆汁酸(bile acid, TBAs)浓度升高, 当TBA浓度达到一定的阈值时靶向作用于胆汁酸调节囊泡, 同时Fas受体发生寡聚化, 并在没有配体时自我聚集。激活的Fas受体复合物在质膜上引起Caspase8激活并启动凋亡的级联反应, 通过半光天冬酶介导的Fas依赖和非依赖机制诱导肝细胞凋亡^[20]。因此, 适当及有规律的锻炼可对肝损伤起到预防作用。

3 酒精的滥用与肝细胞凋亡性损伤的研究

马冠生等^[21]研究认为: 受传统文化影响, 我国15岁以上居民男性饮酒比例为39.6%, 女性为4.5%, 随着经济的发展、物质供应的丰富以及对外交流的增加, 我国酒类消费人数呈逐渐上升。而长期过量酒精的摄入将会导致酒精性肝病的发生。急、慢性饮酒可诱发活性氧类(reactive oxygen species, ROS)的产生, 降低细胞的抗氧化水平, 增强肝脏组织的氧化应激, 在人体代谢反应中, 自然情况下高活性ROS的产生是少量的, 然而暴露于酒精下之后, 大量ROS和细胞内复杂损伤分子如脂质、蛋白质和核酸反应活跃, 酒精诱导的氧化应激是酒精

引起肝损伤过程中的重要机制, 很多信号分子参与其中^[22]。如细胞色素P4502E1(cytochrome P4502E1, CYP2E1)是ROS激发者, 在铁催化剂的存在下可产生超氧化物阴离子自由基、过氧化氢和强大的氧化剂如羟基自由基。尽管在多种病理生理条件下CYP2E1的水平是升高的, 但酒精诱导的CYP2E1是其诱导肝细胞损伤过程中的重要因素。除了氧化应激外, 酒精对肝细胞的影响还包括引起线粒体功能障碍、甲基化能力降低、内质网应激、囊泡运输受阻、蛋白酶体功能改变^[23]。在给动物喂食酒精后发现, 酒精处理后KCs对内毒素的敏感性增强, 促使了TNF- α 和ROS的表达, 这些炎症介质引起肝细胞功能障碍、凋亡、坏死及导致特征性纤维化的细胞外基质蛋白的产生^[24]。酒精也可改变内毒素受体的表达和细胞内信号分子, 这些信号分子可引起KCs耐受, 导致先天性免疫损伤, 酒精性肝损伤也会使肝脏的实质和非实质细胞损伤, 如肝细胞、Kupffer细胞(Kupffer cell, KCs)均有凋亡体的发生^[25]。除此之外, 酒精还可改变肝窦内皮细胞的结构完整性、激活肝星状细胞, 活化的肝星状细胞转变成胶原产生细胞, 激发肝脏反复的损伤愈合反应继而导致细胞外基质蛋白的大量累积(主要是I型胶原), 当胶原合成活跃而分解受阻时, 纤维化发生, 相反, 如果刺激因素、炎症被控制, 纤维化则被逆转。而肝细胞凋亡、炎症反应和纤维化是大部分肝脏疾病尤其是酒精性肝损伤的显著特点, 因此, 适当限制酒精的摄入可有效减少肝损伤的发生^[26]。

4 不良膳食与肝细胞凋亡性损伤的研究

随着生活消费水平的提高, 高脂饮食等一些不良膳食的习惯较为普遍, 这使得高脂饮食引起的相关疾病也呈现出上升趋势^[2]。非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)就是一类由肝脏脂质代谢异常引起的包括单纯的脂肪变性及一系列复杂的包括脂肪性肝炎病变和不同程度的脂肪变性、炎症、气球样变和纤维化病理改变的疾病, 高脂饮食引起的肥胖就是NAFLD的主要危险因素^[27,28]。肥胖时, 储脂细胞和脂肪细胞对胰岛素产生抵抗作用, 导致高血糖、高血脂及非脂肪组织如肌肉和肝脏内的脂肪堆积, 肝

内脂肪的增加会损害肝脏内胰岛素通路并加快肝脏的糖异生。在体外传代细胞中发现C-jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNKs)可干扰胰岛素的作用, 且其可被一些炎性细胞因子、游离脂肪(free fatty acids, FFA)等因素激活继而与II型糖尿病的发展有关, JNK可成为潜在的治疗靶点^[29,30]。在饮食性肥胖模型中, 死亡配体增敏可在体内独立激活JNK, 激活的JNK介导胰岛素抵抗和肝损伤, 同时, 单核巨噬细胞和脂肪细胞产生的炎性细胞因子如IL-6和TNF- α 协同游离脂肪酸通过改变胰岛素受体基质的磷酸化水平调节胰岛素的敏感性, 由lipotoxic fat、线粒体、过氧化物酶或者微粒体CYP2E1、CYP4A酶介导的脂质氧化反应也增加^[31,32]。过量的ROS和脂质过氧化反应产物可被自由基中和和反应清除, 而线粒体解偶联蛋白2(uncoupling protein-2, UCP-2)保护反应则可通过限制线粒体三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成来减少ROS的产生^[33]。抗氧化反应降低时细胞易发生线粒体损伤和凋亡损伤, 非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)最显著的一个特征就是FFA可引起肝细胞的脂毒性凋亡^[34]。FFAs可激活细胞死亡的溶酶体途径、增加细胞对毒性细胞因子的敏感性, 在肝组织活检中可发现Fas、TNF受体 and TRAIL受体2表达升高, 另外, FFAs可通过JNK刺激内在凋亡通路, 由细胞内Bim和Bax激活介导, 最终导致线粒体透化、细胞色素C释放和半胱天冬酶激活, 由此可见JNK依赖的脂性凋亡是受到促凋亡蛋白Bim/Bax激活调节的^[35]。饱和FFAs诱导Bim表达及细胞应激、导致持续的JNK活化并使得肝细胞对死亡受体(Fas和TRAIL)介导的凋亡敏感^[36]。肝细胞凋亡与肝脏炎症和纤维化密切相关, 内脏脂肪组织或者肠来源的炎性细胞因子进一步使肝脏发生氧化应激和细胞损伤, 尤其是TNF- α 可通过诱导线粒体ROS、激活应激相关激酶继而抑制胰岛素途径促进糖异生、抑制脂联素的作用、降低脂联素水平(脂联素水平降低可增强对脂毒性的易感性并促使肝脏由单纯的脂肪变性向脂肪性肝炎甚至肝硬化发展)并减弱受体PPAR- γ 的抗炎效应导致NAFLD加剧, NAFLD的第2次炎症反应和纤维化也随之而来^[37-39]。由此可见, 控制高脂饮

食对肝细胞的损伤起到关键性的作用。

5 药物的滥用与肝细胞凋亡性损伤的研究

随着生活节奏的加快及生存压力的加大等因素, 人们普通对一些保健性药物及非处方性药物产生了依赖作用, 长期及过度服药, 而肝脏是新陈代谢和消除外来物质的重要场所, 是药物毒性的首选靶器官^[40]。药物诱导的肝损伤(drug induced liver injury, DILI)可模拟多种急慢性肝脏疾病, DILI的发病机制主要包括细胞应激、线粒体障碍及特异性的免疫反应^[41,42]。目前认为线粒体是导致细胞凋亡、坏死及保护和损伤之间平衡的核心角色, 肝脏作为解毒中心不断处于细胞应激状态下, 细胞应激会打破炎性细胞因子的平衡继而促进(如IL-12)或抑制[如IL-4/10/13和单核细胞趋化活性蛋白1(activity of monocyte chemotactic protein 1, MCP1)]损伤, 因此肝细胞更容易受到TNF- α 、Fas配体和INF- γ 的致命影响^[43-45]。TNF- α 和Fas配体结合到细胞内死亡受体后受体相关死亡结构域蛋白随后激活启动Caspase8途径, Caspase8途径可通过激活效应器Caspase3/6/7启动凋亡程序。在细胞器线粒体中, 药物及其代谢反应主要作用于线粒体呼吸链引起一系列有害反应如ATP耗竭、ROS产生、 β 氧化受抑、线粒体DNA损伤及线粒体膜通透性增加^[46]。当胞质内ROS和JNK激活物超过临界阈值后, 线粒体损伤引起线粒体膜通透性增加、释放细胞色素C并激活pro-Caspase9, 活化的pro-Caspase9随后激活可切割特定的靶蛋白的Caspase3, 最终导致凋亡性死亡, 若损伤足够严重将导致所有线粒体膜通透性增强、ATP迅速消耗随后发生坏死^[47,48]。值得注意的是, 虽然本文一直围绕着肝细胞凋亡介导的肝损伤机制进行阐述, 但凋亡和坏死之间没有明显的界限, 同一种肝毒性可能引起多种死亡模式相伴发生, 这取决于剂量以及肝细胞的状态等情况。毒性刺激引起的细胞死亡模式通常有浓度依赖性, 通常低剂量引起凋亡而高剂量引起坏死。在多种机制中, 线粒体是细胞坏死、凋亡等连锁反应的中心角色, 线粒体途径同样可放大肝脏内相对较弱的死亡受体引起的凋亡信号^[49,50]。由此可见, 严格控制药物的滥用, 将有效的降低肝损伤等疾病的风险性。

6 结论

本文主要从不良生活习惯诱导肝损伤的角度阐述肝细胞凋亡介导肝损伤的机制, 凋亡已经成为公认的肝损伤疾病重要发病机制之一, 对不同因素诱导肝细胞凋亡机制的研究、探索凋亡/抗凋亡调节靶点以及临床上对这些靶点的应用将为治疗肝损伤类疾病提供的新的策略, 而不良生活习惯如大量酒精、脂肪的摄入是导致肝细胞损伤的重要诱因, 因此对这一类因素的控制将对肝细胞的保护起到至关重要的作用。

7 参考文献

- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185]
- Thomas GN, Wang MP, Ho SY, Mak KH, Cheng KK, Lam TH. Adverse lifestyle leads to an annual excess of 2 million deaths in China. *PLoS One* 2014; 9: e89650 [PMID: 24586936 DOI: 10.1371/journal.pone.0089650]
- Giannitrapani L, Soresi M, Balasus D, Licata A, Montalto G. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2449-2455 [PMID: 23674845 DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2449]
- Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell Death Dis* 2014; 5: e996 [PMID: 24434519 DOI: 10.1038/cddis.2013.499]
- Tunçbilek S. Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6226-6235 [PMID: 24876743 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6226]
- Brass A, Brenndörfer ED. The role of chemokines in hepatitis C virus-mediated liver disease. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 4747-4779 [PMID: 24646914 DOI: 10.3390/ijms15034747]
- Kim H, Ray R. Evasion of TNF- α -mediated apoptosis by hepatitis C virus. *Methods Mol Biol* 2014; 1155: 125-132 [PMID: 24788178 DOI: 10.1007/978-1-4939-0669-7_11]
- Borges M, Rosa GT, Appelberg R. The death-promoting molecule tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) is not required for the development of peripheral lymphopenia or granuloma necrosis during infection with virulent *Mycobacterium avium*. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 407-416 [PMID: 21470210 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04385.x]
- Arababadi MK, Mohammadzadeh A, Pourfathollah AA, Kennedy D. Polymorphisms within Fas gene are not associated with occult hepatitis B virus infection: Polymorphisms within Fas gene in occult HBV infection. *Hepat Mon* 2011; 11: 23-26 [PMID: 22087112]
- Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 123-135 [PMID: 23344543 DOI: 10.1038/nrc3449]
- Larrubia JR, Moreno-Cubero E, Miquel J, Sanz-de-Villalobos E. Hepatitis C virus-specific cytotoxic T cell response restoration after treatment-induced hepatitis C virus control. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3480-3491 [PMID: 25834312 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3418]
- Lee S, Kim do Y. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 445-459 [PMID: 24574713 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.445]
- Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes* 2014; 5: 52-58 [PMID: 24567801 DOI: 10.4239/wjd.v5.i1.52]
- Sabri S, Idrees M, Rafique S, Ali A, Iqbal M. Studies on the role of NS3 and NS5A non-structural genes of hepatitis C virus genotype 3a local isolates in apoptosis. *Int J Infect Dis* 2014; 25: 38-44 [PMID: 24845365 DOI: 10.1016/j.ijid.2014.01.010]
- Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Carvalho-Filho RJ, Sampaio JP, El Batah PN, Silva GA, Carvente CT, Silva AE, Ferraz ML. Evidence of a significant role for Fas-mediated apoptosis in HCV clearance during pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *Antivir Ther* 2011; 16: 291-298 [PMID: 21555811 DOI: 10.3851/IMP1768]
- Larrubia JR, Moreno-Cubero E, Lokhande MU, García-Garzón S, Lázaro A, Miquel J, Perna C, Sanz-de-Villalobos E. Adaptive immune response during hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3418-3430 [PMID: 24707125]
- Sumer S, Aktug Demir N, Kölgelir S, Cagkan Inkaya A, Arpacı A, Saltuk Demir L, Ural O. The Clinical Significance of Serum Apoptotic Cytokeratin 18 Neopeptide M30 (CK-18 M30) and Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2) Levels in Chronic Hepatitis B Patients with Cirrhosis. *Hepat Mon* 2013; 13: e10106 [PMID: 24032040 DOI: 10.5812/hepatmon.10106]
- Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012; 2: 1143-1211 [PMID: 23798298 DOI: 10.1002/cphy.c110025]
- Guicciardi ME, Malhi H, Mott JL, Gores GJ. Apoptosis and necrosis in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 977-1010 [PMID: 23720337 DOI: 10.1002/cphy.c120020]
- Goldberg AA, Titorenko VI, Beach A, Sanderson JT. Bile acids induce apoptosis selectively in androgen-dependent and -independent prostate cancer cells. *PeerJ* 2013; 1: e122 [PMID: 23940835 DOI: 10.7717/peerj.122]
- 马冠生, 杜松明, 郝利楠, 李艳平, 胡小琪, 孔灵芝. 中国成年居民过量饮酒现状的分析. *营养学报* 2009; 31: 213-217
- Qin L, Crews FT. NADPH oxidase and reactive oxygen species contribute to alcohol-induced microglial activation and neurodegeneration. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 5 [PMID: 22240163]

- DOI: 10.1186/1742-2094-9-5]
- 23 Park BJ, Lee YJ, Lee HR. Chronic liver inflammation: clinical implications beyond alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2168-2175 [PMID: 24605015 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2168]
 - 24 Dai LL, Gong JP, Zuo GQ, Wu CX, Shi YJ, Li XH, Peng Y, Deng W, Li SW, Liu CA. Synthesis of endotoxin receptor CD14 protein in Kupffer cells and its role in alcohol-induced liver disease. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 622-626 [PMID: 12632533]
 - 25 Casey CA, Lee SM, Aziz-Seible R, McVicker BL. Impaired receptor-mediated endocytosis: its role in alcohol-induced apoptosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 1: S46-S49 [PMID: 18336663 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05275.x]
 - 26 Law BA, Carver WE. Activation of cardiac fibroblasts by ethanol is blocked by TGF- β inhibition. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37: 1286-1294 [PMID: 23528014 DOI: 10.1111/acer.12111]
 - 27 Bhala N, Jouness RI, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5169-5176 [PMID: 23394091]
 - 28 Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12956-12980 [PMID: 25278691 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12956]
 - 29 Vallerie SN, Furuhashi M, Fucho R, Hotamisligil GS. A predominant role for parenchymal c-Jun amino terminal kinase (JNK) in the regulation of systemic insulin sensitivity. *PLoS One* 2008; 3: e3151 [PMID: 18773087 DOI: 10.1371/journal.pone.0003151]
 - 30 Zhang X, Xu A, Chung SK, Cresser JH, Sweeney G, Wong RL, Lin A, Lam KS. Selective inactivation of c-Jun NH2-terminal kinase in adipose tissue protects against diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in both liver and skeletal muscle in mice. *Diabetes* 2011; 60: 486-495 [PMID: 21270260 DOI: 10.2337/db10-0650]
 - 31 Szalowska E, van der Burg B, Man HY, Hendriksen PJ, Peijnenburg AA. Model steatogenic compounds (amiodarone, valproic acid, and tetracycline) alter lipid metabolism by different mechanisms in mouse liver slices. *PLoS One* 2014; 9: e86795 [PMID: 24489787 DOI: 10.1371/journal.pone.0086795]
 - 32 Rogue A, Anthérieu S, Vluggens A, Umbdenstock T, Claude N, de la Moureyre-Spire C, Weaver RJ, Guillouzo A. PPAR agonists reduce steatosis in oleic acid-overloaded HepaRG cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 276: 73-81 [PMID: 24534255 DOI: 10.1016/j.taap.2014.02.001]
 - 33 Park JW, Jeong G, Kim SJ, Kim MK, Park SM. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 491-497 [PMID: 17376039]
 - 34 Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A. Obesity affects the liver - the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion* 2011; 83: 124-133 [PMID: 21042023 DOI: 10.1159/000318741]
 - 35 Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP, Sydor S, Best J, Schlattjan M, Beilfuss A, Schmitt J, Hannivoort RA, Kilicarslan A, Rust C, Berr F, Tschopp O, Gerken G, Friedman SL, Geier A, Canbay A. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 57: 1394-1406 [PMID: 23299969 DOI: 10.1002/hep.26225]
 - 36 Rosso N, Chavez-Tapia NC, Tiribelli C, Bellentani S. Translational approaches: from fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9038-9049 [PMID: 25083077 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9038]
 - 37 Zheng H, Li S, Ma L, Cheng L, Deng C, Chen Z, Xie C, Xiang M, Jiang W, Chen L. A novel agonist of PPAR- γ based on barbituric acid alleviates the development of non-alcoholic fatty liver disease by regulating adipocytokine expression and preventing insulin resistance. *Eur J Pharmacol* 2011; 659: 244-251 [PMID: 21463618 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.033]
 - 38 Ma L, Xie C, Ran Y, Liang X, Huang L, Pei H, Chen J, Liu J, Sang Y, Lai H, Peng A, Xiang M, Wei Y, Chen L. Synthesis and biological evaluation of 5-benzylidenepyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione derivatives for the treatment of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Med Chem* 2012; 55: 9958-9972 [PMID: 23025244 DOI: 10.1021/jm301164y]
 - 39 Yang SY, Zhao NJ, Li XJ, Zhang HJ, Chen KJ, Li CD. Ping-tang Recipe () improves insulin resistance and attenuates hepatic steatosis in high-fat diet-induced obese rats. *Chin J Integr Med* 2012; 18: 262-268 [PMID: 22457136 DOI: 10.1007/s11655-012-1023-0]
 - 40 Thyagarajan B, Alagusundaramoorthy SS, Agrawal A. Atrial Fibrillation Due to Over The Counter Stimulant Drugs in A Young Adult. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OD05-OD07 [PMID: 26435989 DOI: 10.7860/JCDR/2015/13483.6330]
 - 41 von Felden J, Montani M, Kessebohm K, Stickel F. Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 219-223 [PMID: 23391366 DOI: 10.5414/CP201835]
 - 42 Cerda C, Bruguera M, Parés A. Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5381-5384 [PMID: 23983444 DOI: 10.3748/wjg.v19.i32.5381]
 - 43 Badmann A, Langsch S, Keogh A, Brunner T, Kaufmann T, Corazza N. TRAIL enhances paracetamol-induced liver sinusoidal endothelial cell death in a Bim- and Bid-dependent manner.

- Cell Death Dis* 2012; 3: e447 [PMID: 23254290 DOI: 10.1038/cddis.2012.185]
- 44 Badmann A, Keough A, Kaufmann T, Bouillet P, Brunner T, Corazza N. Role of TRAIL and the pro-apoptotic Bcl-2 homolog Bim in acetaminophen-induced liver damage. *Cell Death Dis* 2011; 2: e171 [PMID: 21654829 DOI: 10.1038/cddis.2011.55]
- 45 Schneider-Jakob S, Corazza N, Badmann A, Sidler D, Stuber-Roos R, Keogh A, Frese S, Tschan M, Brunner T. Synergistic induction of cell death in liver tumor cells by TRAIL and chemotherapeutic drugs via the BH3-only proteins Bim and Bid. *Cell Death Dis* 2010; 1: e86 [PMID: 21368859 DOI: 10.1038/cddis.2010.66]
- 46 Lucena MI, García-Martín E, Andrade RJ, Martínez C, Stephens C, Ruiz JD, Ulzurrun E, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Castiella A, Planas R, Durán JA, De Dios AM, Guarner C, Soriano G, Borraz Y, Agundez JA. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010; 52: 303-312 [PMID: 20578157 DOI: 10.1002/hep.23668]
- 47 Bunes A, Roth A, Herrmann A, Schmitz O, Kamp H, Busch K, Suter L. Identification of metabolites, clinical chemistry markers and transcripts associated with hepatotoxicity. *PLoS One* 2014; 9: e97249 [PMID: 24836604 DOI: 10.1371/journal.pone.0097249]
- 48 Mattes W, Davis K, Fabian E, Greenhaw J, Herold M, Looser R, Mellert W, Groeters S, Marxfeld H, Moeller N, Montoya-Parra G, Prokoudine A, van Ravenzwaay B, Strauss V, Walk T, Kamp H. Detection of hepatotoxicity potential with metabolite profiling (metabolomics) of rat plasma. *Toxicol Lett* 2014; 230: 467-478 [PMID: 25086301 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.07.021]
- 49 Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 6990-7003 [PMID: 24758937 DOI: 10.3390/ijms15046990]
- 50 Feng S, He X. Mechanism-based inhibition of CYP450: an indicator of drug-induced hepatotoxicity. *Curr Drug Metab* 2013; 14: 921-945 [PMID: 24016115]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

