

原卟啉 IX 与肝炎、肝硬化、肝癌的相关性研究

王霞¹, 崔洁¹, 刘咪², 李伟琴³, 刘凯歌⁴

1. 西安医学院第一附属医院全科医学科, 陕西 西安 710077; 2. 西安医学院第一附属医院消化内科, 陕西 西安 710077;
3. 西安医学院第一附属医院儿科, 陕西 西安 710077; 4. 西安医学院临床医学院, 陕西 西安 710021

摘要: **目的** 探讨原卟啉 IX (PP IX) 在肝病发展的不同阶段(肝炎、肝硬化、肝癌)中的临床意义。**方法** 选择 2022 年 1 月至 2022 年 12 月就诊于西安医学院第一附属医院 41 例慢性肝炎患者(肝炎组)、33 例肝硬化患者(肝硬化组)、19 例肝癌患者(肝癌组),另选同期 40 名健康体检者作为健康对照组。收集各组基础信息、血常规、肝功能、凝血功能、甲胎蛋白(AFP)、乙肝病毒 DNA 定量(HBV-DNA)、受控衰减参数(CAP)、肝脏硬度值(LSM)、 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值(GPR)比较分析各指标与 PP IX 的相关性,进一步分析 PP IX、肝功能相关指标对肝硬度的预测价值。**结果** 肝炎组、肝硬化组、肝癌组与对照组性别、年龄、PP IX 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);肝炎组、肝硬化组、肝癌组的总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总胆汁酸(TBA)、胆碱酯酶(CHE)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、AFP、CAP、LSM、GPR 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);PP IX 与 AFP、TBIL、DBIL、IBIL、TBA、AST、ALP、LSM、GPR 呈正相关($r = 0.359, 0.350, 0.400, 0.299, 0.238, 0.238, 0.396, 0.235, 0.296, P < 0.05$);PP IX 与 RBC、HB、PLT、CHE、ALB 呈负相关($r = -0.242, -0.219, -0.261, -0.341, -0.206, P < 0.05$)。PP IX、TBIL、DBIL、ALP 对于肝脏硬度的预测有价值,AUC 分别为 0.623、0.728、0.797、0.660。**结论** 肝炎患者 PP IX 水平高于健康人群,可作为早期肝功能损害的预警指标。血清 PP IX 水平与胆汁淤积、肝脏硬度密切相关,其对于慢性肝病进展及预后的临床评价具有重要意义。

关键词: 慢性乙型肝炎;肝硬化;肝癌;原卟啉 IX;胆汁淤积;肝功能损伤

中图分类号: R575 R446.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)12-1847-05

Correlation between protoporphyrin IX and hepatitis, cirrhosis, and liver cancer

WANG Xia*, CUI Jie, LIU Mi, LI Weiqin, LIU Kaige

* General Medicine Department, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710077, China

Corresponding author: LIU Kaige, E-mail: kaigeliu007@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of protoporphyrin IX (PP IX) in different stages of liver disease development, including hepatitis, cirrhosis, and liver cancer. **Methods** A total of 41 patients with chronic hepatitis (hepatitis group), 33 patients with liver cirrhosis (cirrhosis group), and 19 patients with liver cancer (liver cancer group) who visited the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University from January 2022 to December 2022 were selected as study object. Additionally, 40 healthy examinees during the same period were selected as the health control group. The basic information, blood routine, liver function, coagulation function, alpha-fetoprotein (AFP), controlled attenuation parameter (CAP), liver stiffness measurement (LSM), γ -glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio (GPR) from each group were collected and compared. The correlation between various indicators and PP IX was analyzed. And the predictive value of PP IX and liver function related indicators on liver stiffness was analyzed. **Results** There were significant differences in gender, age, and PP IX between the hepatitis group, liver cirrhosis group, and liver cancer group compared to the control group ($P < 0.05$). There were significant differences in total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), total bile acid (TBA), cholinesterase (CHE),

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.12.016

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2022SF-577); 陕西省科学技术厅资助项目(2023-YBSF-044)

通信作者: 刘凯歌, E-mail: kaigeliu007@163.com

出版日期: 2023-12-20

aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), total protein (TP), albumin (ALB) AFP, CAP, LSM and GPR between the hepatitis group, liver cirrhosis group, and liver cancer group ($P < 0.05$). PPIX was positively correlated with AFP, TBIL, DBIL, IBIL, TBA, AST, ALP, LSM, GPR ($r = 0.359, 0.350, 0.400, 0.299, 0.238, 0.238, 0.396, 0.235, 0.296, P < 0.05$). PPIX was negatively correlated with RBC, HB, PLT, CHE, ALB ($r = -0.242, -0.219, -0.261, -0.341, -0.206, P < 0.05$). PPIX (AUC = 0.623), TBIL (AUC = 0.728), DBIL (AUC = 0.797), and ALP (AUC = 0.660) were valuable for predicting liver stiffness. **Conclusion** The level of PPIX in hepatitis patients is higher than that in healthy individuals, which can serve as a warning indicator for early liver function damage. The serum PPIX level is closely related to cholestasis and liver hardness, which is of great significance for clinical evaluation of the progression and prognosis of chronic liver disease.

Keywords: Chronic hepatitis B; Liver cirrhosis; Liver cancer; Protoporphyrin IX; Cholestasis; Liver function damage

Fund program: Shaanxi Province Key Research and Development Plan Project (2022SF-577); Shaanxi Provincial Department of Science and Technology Support Project (2023-YBSF-044)

病毒性肝炎是一种慢性进展性疾病,如果早期不积极干预治疗,病情可逐渐加重进展为肝硬化、肝癌。有数据显示 25%~40% 的肝纤维化最终发展为肝硬化甚至肝癌^[1]。其慢性进展性机制仍然不十分明确,特别是在免疫清除期,研究发现仍然有部分患者存在肝组织学改变,因此隐匿的免疫清除期需要抗病毒治疗。近些年美国和中国也提出不定期,而且患者的数量巨大,约占 40% 左右^[2]。那么早期发现不定期及隐匿的免疫清除期十分重要,而且组织学改变与血清学改变不一定同步。目前早期血清学检测指标缺乏,因此寻找切实可行的早期血清学指标具有重要意义。研究发现原卟啉 IX (protoporphyrin IX, PPIX) 具有肝毒性,可损伤肝细胞和胆管细胞。PPIX 是一种杂环有机化合物,由四个吡咯环组成,是血红素生物合成途径的中间体。它的四吡咯结构使其能够螯合金属形成金属卟啉,具有多种生物学功能。在人体 PPIX 与铁螯合形成血红素(铁原卟啉 IX),它是血红蛋白的一个组成部分,在氧运输、细胞氧化和还原、电子传递和药物代谢中起重要作用^[3]。生理条件下 PPIX 的量很低,不超过血红素合成所需的量。但是在感染、遗传、环境的诱导下,肝脏 PPIX 内稳态紊乱,可出现血清卟啉升高。PPIX 的动态平衡也会被氨基乙酰丙酸合成酶(aminolevulinic acid synthetase, ALAS)下游和铁螯合酶(ferrochelatase, FECH)上游的酶、辅助因子和转运体的改变所扰乱。本研究拟通过探讨 PPIX 在肝病患者的肝损伤中的价值,以期对肝炎、肝硬化、肝癌的诊断及预后提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 1 月至 2022 年 12 月就诊于西安医学院第一附属医院 41 例慢性肝炎患者、33 例肝硬化患者、19 例肝癌患者作为慢性肝病

组,另选同期 40 名健康体检者作为对照组。纳入标准:参照《慢性乙型肝炎防治指南(2022 版)》。排除标准:(1) 卟啉代谢异常的原发性卟啉病、继发性卟啉病非肝脏因素(如铅中毒、酒精、巴比妥、磺胺、卡马西平、氯硝安定、达那唑、环氟拉嗪、双氯芬酸、甲氧氯普胺、氢麦角胺、雌激素、乙氯维诺、格鲁米特)导致者;(2) 合并严重的心、脑、肾、肺、血液、内分泌等原发疾病者;(3) 药物性肝炎、丙肝、自身免疫性肝病、血吸虫肝病、肝癌患者;(4) 系统性红斑狼疮、干燥综合征等自身免疫性疾病者。对照组为同一时期在本院健康体检人群 40 例,经检查均无乙肝病毒感染,肝功能在正常范围,无其他疾病。

1.2 方法

1.2.1 常规实验室检查 抽取研究对象清晨静脉血,用生化分析仪测定血分析、肝功能、凝血功能,采用 ELISA 方法检测甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP),高灵敏法检测乙肝病毒 DNA 定量(HBV-DNA)。所有受试者行肝胆胰脾彩超、肝纤维化扫描[主要包括脂肪衰减值:受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP, db/m),肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM, kPa)],并计算 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值(γ -glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio, GPR)。

1.2.2 血清 PPIX 检测 清晨空腹采集 5 mL 外周静脉血避光离心,取上清液分装于 1.5 mL 避光 EP 管中 -80 °C 冻存。采用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)检测血清 PPIX,在西安医学院药物分析测试中心完成。PPIX 标准品购买于上海源叶生物科技有限公司。

1.3 伦理学审查 本研究方案经由西安医学院第一附属医院伦理委员会审批,批号:XYLS2021207,研究对象均签署知情同意书。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。使用 Shapiro-Wilk 检验方法进行正态检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料用例数表示,多组间比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Spearman 相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线评估 PPIX 及肝功能相关指标对于肝脏硬度的预测价值。

2 结果

2.1 一般资料及 PPIX 水平 肝炎组、肝硬化组、肝癌组与对照组在性别、年龄上比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),随着病情的进展,男性占比越来越高、年龄也越来越大;肝炎组、肝硬化组、肝癌组与对照组在血清 PPIX 水平上比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着病情加重, PPIX 水平越来越高,但肝硬化组及肝癌组差异无统计学意义。见表 1。

2.2 肝功能、AFP、HBV-DNA、CAP 值、LSM 值、GPR 值比较 肝炎组、肝硬化组、肝癌组的总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素 (indirect bilirubin, IBIL)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、胆碱酯酶 (cholinesterase, CHE)、天门冬氨酸转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、总蛋白 (total protein, TP)、白蛋白 (albumin, ALB)、AFP、CAP 值、LSM 值、GPR 值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

并且随着病情加重, TBIL、DBIL、IBIL、TBA、CHE、AST、ALP、 γ -GT、CAP 值、LSM 值越来越高, TP、ALB 水平越来越低,且肝炎组与肝硬化组、肝炎组与肝癌组比较差异有统计学意义,肝硬化组与肝癌组水平相近。肝癌组的 AFP 水平明显高于肝炎组和肝硬化组 ($P < 0.05$)。GPR 值以肝炎组 \rightarrow 肝硬化组 \rightarrow 肝癌组之序升高。三组的 ALT、HBV-DNA 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 PPIX 与 AFP、HBV-DNA、肝功能、CAP 值、LSM 值、GPR 值的相关性分析 PPIX 与 HBV-DNA、ALT、 γ -GT、TP、CAP 值均无相关性 ($P > 0.05$); PPIX 与 AFP、BIL、DBIL、IBIL、TBA、AST、ALP、LSM 值、GPR 值呈正相关,与 CHE、ALB 呈负相关。见表 3。

2.4 PPIX、肝功能相关指标对于肝纤维化的预测 ROC 曲线显示, PPIX 诊断肝纤维化的曲线下面积 (AUC) 低于 TBIL、DBIL 和 ALP。但其敏感度较高,特异度较低,约登指数较低。见表 4。

表 1 一般资料及 PPIX 水平 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Tab. 1 General data and PPIX level [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女,例)	年龄(岁)	PPIX (ng/dL)
健康对照组	40	18/22	38.00(30.00,55.50)	15.43(10.86,20.16)
肝炎组	41	29/12 ^a	36.00(30.50,43.50) ^a	49.21(26.58,93.81) ^a
肝硬化组	33	22/11 ^a	56.00(45.00,65.00) ^{ab}	73.54(43.98,90.53) ^{ab}
肝癌组	19	15/4 ^a	57.50(53.00,62.00) ^{ab}	84.01(69.15,124.30) ^{ab}
χ^2/H 值		9.968	35.050	64.916
P 值		0.019	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与肝炎组比较,^b $P < 0.05$;与肝硬化组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 2 三组肝功能、AFP、HBV-DNA、CAP 值、LSM 值、GPR 值比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Tab. 2 Comparison of liver function, AFP, HBV-DNA, CAP, LSM and GPR between three groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	肝炎组($n=41$)	肝硬化组($n=33$)	肝癌组($n=19$)	H/F 值	P 值
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	14.99(11.61,21.28)	41.14(16.52,55.33) ^a	39.70(26.22,57.68) ^a	30.542	<0.001
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	3.19(2.28,4.13)	16.17(3.98,19.92) ^a	14.39(6.38,21.09) ^a	45.032	<0.001
IBIL($\mu\text{mol/L}$)	10.87(8.84,16.02)	25.48(13.80,34.94) ^a	24.00(16.69,36.54) ^a	30.264	<0.001
TBA($\mu\text{mol/L}$)	4.10(2.25,6.95)	19.10(7.40,33.89) ^a	25.25(18.15,51.76) ^a	35.833	<0.001
CHE(u/L)	974(7983,10411)	3431(3011,5545) ^a	3205(1893,4091) ^a	52.839	<0.001
AST(u/L)	28.00(22.00,36.00)	39.00(26.50,53.00) ^a	43.00(35.00,63.25) ^a	10.762	0.050
ALT(u/L)	29.00(22.00,51.50)	31.00(21.50,50.50)	37.50(25.75,49.25)	0.646	0.724
ALP(u/L)	95.00(72.50,112.00)	105.00(71.00,128.00)	202.50(102.50,314.50) ^{ab}	13.567	<0.001
γ -GT(u/L)	24.00(15.50,40.50)	37.00(21.00,117.50)	154.50(36.75,354.25) ^{ab}	14.554	0.001
TP(g/L)	75.30(71.15,78.85)	66.20(57.05,77.35) ^a	67.80(57.85,69.43) ^a	13.475	0.001
ALB(g/L)	45.80(42.50,47.70)	33.20(29.10,37.70) ^a	31.65(30.18,43.80) ^a	43.976	<0.001
AFP(IU/mL)	3.23(2.03,5.53)	5.35(2.06,61.60)	627.19(9.24,1984.24) ^{ab}	21.390	<0.001
HBV-DNA(IU/mL)	500(100,3810)	1570(100,56150)	14500(100,59425)	1.455	0.483
CAP(db/m)	234.56 \pm 58.64	284.30 \pm 51.19 ^a	293.80 \pm 36.76 ^a	11.716	<0.001
LSM(kPa)	5.70(4.66,7.25)	13.40(10.60,18.25) ^a	18.80(12.08,22.38) ^a	63.274	<0.001
GPR	0.13(0.09,0.25)	0.63(0.25,1.09) ^a	1.79(0.63,2.65) ^{ab}	42.651	<0.001

注:与肝炎组比较,^a $P < 0.05$;与肝硬化组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 PPIX 与 AFP、HBV-DNA、肝功能、CAP 值、LSM 值、GPR 值的相关性

Tab. 3 Correlation between PPIX and AFP, HBV-DNA, liver function, CAP, LSM, GPR

指标	r 值	P 值	指标	r 值	P 值
HBV-DNA	0.193	0.067	ALT	0.115	0.274
AFP	0.359	<0.001	ALP	0.396	<0.001
TBIL	0.350	0.001	γ-GT	0.202	0.052
DBIL	0.400	<0.001	TP	-0.115	0.274
IBIL	0.299	0.004	ALB	-0.206	0.048
TBA	0.238	0.022	CAP	0.101	0.339
CHE	-0.341	0.001	LSM	0.235	0.024
AST	0.238	0.022	GPR	0.296	0.004

表 4 PPIX、TBIL、DBIL、ALP 对肝脏硬度的预测

Tab. 4 Prediction of liver hardness by PPIX, TBIL, DBIL, and ALP

项目	截断值	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数 (%)
PPIX	61.88 ng/dL	0.623	0.505~0.704	0.766	0.545	0.311
TBIL	24.98 μmol/L	0.728	0.623~0.832	0.617	0.773	0.390
DBIL	5.20 μmol/L	0.797	0.706~0.889	0.702	0.864	0.566
ALP	119.50 u/L	0.660	0.544~0.776	0.553	0.864	0.417

3 讨论

世界卫生组织提出 2030 年全面消灭病毒性肝炎,但目前为止还没有有效的措施可以彻底治愈乙肝。卟啉在人体主要参与血红素的合成。大量的 PPIX 蓄积损害肝细胞和胆管细胞,引发炎症及胆管堵塞,使得肝脏对 PPIX 的清除作用减弱,血浆 PPIX 水平持续升高^[4]。亦有研究发现 HBV 影响肝细胞内 PPIX 代谢和血红素合成^[5]。

本研究发现肝病患者中男性较多,随着病情的进展男性所占比重越来越高,这可能是男性感染机会多,且不容易清除病毒,进而转为慢性肝炎、肝硬化、肝癌风险较高有关。肝炎组、肝硬化组、肝癌组与对照组比较,在肝炎阶段血清 PPIX 正常对照组的 3 倍,考虑肝病早期可能是肝脏合成卟啉增多,释放入血增加,是一种机体保护性应激反应。随着病情的进展,血清 PPIX 水平越来越高,但肝硬化组及肝癌组差异无统计学意义,考虑残存的肝细胞减少有关。与此同时发现肝病三组之间 TBIL、DBIL、IBIL、TBA、CHE、AST、ALP、γ-GT、AFP、CAP 值、LSM 值、GPR 值与血清卟啉的变化趋势相同,但 TP、ALB 水平越来越低,与 PPIX 变化趋势相反。由此推测一方面肝脏卟啉合成增加竞争性抑制肝细胞白蛋白的合成。另一方面卟啉的变化趋势与肝毒性增加、肝细胞损害及胆汁淤积可能相关^[6]。德国的学者发现血液 PPIX 明显升高的患者肝脏活检中窦腔内有一些棕色沉积物,在偏振

显微镜下呈红色,发现这些沉积物是卟啉晶体。说明血清 PPIX 升高时,卟啉类物质在肝脏沉积^[7, 8]。

Spearman 相关分析进一步提示 PPIX 与胆汁淤积及肝脏硬度密切相关。PPIX 与 TBIL、DBIL、ALP、AFP 呈较强的相关性,推测 PPIX 与胆红素代谢密切相关。血清白蛋白能够作为 PPIX 的转运载体^[9],肝脏合成白蛋白下降,其载体减少,输出血红素亦减少,导致 PPIX 蓄积及血清 PPIX 持续升高。PPIX 升高可使肝细胞持续受损,肝脏 CHE 合成减少,且 CHE 下降的程度反映病情严重性,经常伴有胆汁性肝硬化。胆汁淤积会导致 PPIX 在肝脏中的积累,使肝细胞、肝管及胆管进一步损害,进入血液循环的 PPIX 水平升高,部分可发展为肝衰竭^[10]。PPIX 与 AFP 升高相关,可能其长时间的肝细胞蓄积,肝细胞铁蓄积^[11]达到一个阈值,抑制尿卟啉原脱羧酶(UROD)达到一个临界水平,出现卟啉及其前身化合物增多,导致肝脏损伤、肝细胞癌发生风险增加^[12-13]。此外 PPIX 与 LSM 值正相关,提示 PPIX 与 HBV 患者肝脏硬度增加相关,这与荷兰学者的研究一致^[14]。另一项研究认为,ATP 结合转运蛋白 G(ABCG2)依赖的 PPIX 向胆道系统的传递会使胆管堵塞及血清 PPIX 升高,导致肝硬度增加^[15]。由此推测早期 PPIX 升高是肝细胞损害的代偿,随着病情的进展,肝细胞持续受损,肝损害越重卟啉代谢异常越明显,甚至出现胆汁淤积、溶血,最后 PPIX 持续升高且不可逆,可发展为肝硬化、肝癌^[16]。

本研究进一步探索了血清 PPIX、TBIL、DBIL、ALP 对肝脏硬度的检测效能,发现 PPIX 诊断肝纤维化的 AUC 为 0.623,临界值为 61.88 ng/dL,敏感度为 76.6%,特异度为 54.5%。DBIL 诊断肝纤维化的 AUC 为 0.797,敏感度为 70.2%,特异度为 86.4%。提示肝硬度的预测可结合 PPIX 及 DBIL,提高其准确性。

本研究不足之处,研究样本量较少,缺乏肝脏病理检查结果。后期将完善肝脏病理与血清 PPIX 水平的相关性,明确其在肝脏的作用机制。

综上所述,肝炎患者 PPIX 水平高于健康人群,可作为早期肝功能损害的预警指标。PPIX 水平与胆汁淤积、肝脏硬度密切相关,对于慢性肝病进展及预后的临床评价具有重要意义。

利益冲突 无

参考文献

[1] Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases[J]. J Hepatol, 2003, 38(3): 257

- 265.
- [2] You H, Wang FS, Li TS, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(6): 1425-1442.
- [3] Smith LJ, Kahraman A, Thornton JM. Heme proteins—diversity in structural characteristics, function, and folding [J]. *Proteins*, 2010, 78(10): 2349-2368.
- [4] Sachar M, Anderson KE, Ma XC. Protoporphyrin IX: the good, the bad, and the ugly [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356(2): 267-275.
- [5] 朱芳成, 毕华强, 赵毅, 等. 乙型肝炎病毒核心蛋白触发人肝癌细胞异常卟啉代谢的机制 [J]. *病毒学报*, 2019, 35(4): 592-598.
Zhu FC, Bi HQ, Zhao Y, et al. How Hepatitis B Virus Core Protein Triggers Abnormal Metabolism of Porphyrin in Human Liver Cancer Cells [J]. *Chinese Journal of Virology*, 2019, 35(4): 592-598.
- [6] Lecha M, Puy H, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2009, 4: 19.
- [7] Schwer CI, Mutschler M, Stoll P, et al. Carbon monoxide releasing molecule-2 inhibits pancreatic stellate cell proliferation by activating p38 mitogen-activated protein kinase/heme oxygenase-1 signaling [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(4): 660-669.
- [8] Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, et al. Porphyrins: a 2015 update [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(4): 412-425.
- [9] Sebastian A, Allan E, Allan D, et al. Addition of novel degenerate electrical waveform stimulation with photodynamic therapy significantly enhances its cytotoxic effect in keloid fibroblasts: first report of a potential combination therapy [J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 64(3): 174-184.
- [10] Anstey AV, Hift RJ. Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management [J]. *Gut*, 2007, 56(7): 1009-1018.
- [11] Genovese G, Maronese CA, Moltrasio C, et al. Ultraviolet A phototest positivity is associated with higher free erythrocyte protoporphyrin IX concentration and lower transferrin saturation values in erythropoietic protoporphyria [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2022, 38(2): 141-149.
- [12] To-Figueras J. Association between hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 128(3): 282-287.
- [13] Krivosheev AB, Kondratova MA, Krivosheev BN, et al. Comparative characteristics of porphyrins metabolism in chronic viral diseases of the liver [J]. *Terapevticheskii Arkhiv*, 2011, 83(2): 40-47.
- [14] Wensink D, Coenen S, Wilson JHP, et al. Liver involvement in patients with erythropoietic protoporphyria [J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(4): 515-520.
- [15] Wang PC, Sachar M, Lu JE, et al. The essential role of the transporter ABCG2 in the pathophysiology of erythropoietic protoporphyria [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(9): eaaw6127.
- [16] Kiening M, Lange N. A recap of heme metabolism towards understanding protoporphyrin IX selectivity in cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7974.

收稿日期: 2023-07-26 修回日期: 2023-10-10 编辑: 叶小舟

(上接第 1846 页)

- [4] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 255-304.
Expert Group of Chinese Society of Nephrology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diabetic kidney disease [J]. *Chin J Nephrol*, 2021, 37(3): 255-304.
- [5] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease' [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 622-623.
- [6] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案) [J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(7): 7-8.
Kidney Disease Branch of the Chinese Association of Chinese Medicine. Criteria for diagnosis, dialectical classification and efficacy evaluation of diabetes nephropathy (trial scheme) [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2007, 41(7): 7-8.
- [7] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 248-260.
- [8] Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1): 15-37.
- [9] Adeva-Andany MM, Fernández-Fernández C, Carneiro-Freire N, et al. Insulin resistance underlies the elevated cardiovascular risk associated with kidney disease and glomerular hyperfiltration [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2020, 21(1): 41.
- [10] 范秋灵. 糖尿病肾病和非糖尿病慢性肾脏病患者应用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂: 预后评估及相关指南解读 [J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(2): 130-137.
Fan QL. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor in patients with diabetic nephropathy and chronic kidney disease patients without diabetes mellitus: prognosis assessment and understanding of related guidelines [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2021, 20(2): 130-137.
- [11] Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: focusing on the role of HOMA-IR and tryglyceride/glucose index [J]. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*, 2022, 16(8): 102581.
- [12] 肖相如. 著名肾病学家时振声教授系列经验之八 糖尿病肾病的证治经验 [J]. *辽宁中医杂志*, 1998, 25(8): 346.
Xiao X. Famous nephrologist Professor Shi Zhensheng's series of experiences (VIII): experience of syndrome and treatment of diabetes nephropathy [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 1998, 25(8): 346.
- [13] 李次艳, 李迈, 杨丽霞, 等. 全小林院士治疗糖尿病并发症的学术思想 [J]. *中医研究*, 2021, 34(9): 67-70.
Li CY, Li M, Yang LX, et al. Academician Tong Xiaolin's academic thought on treating diabetic complications [J]. *Tradit Chin Med Res*, 2021, 34(9): 67-70.

收稿日期: 2023-07-20 修回日期: 2023-09-17 编辑: 王娜娜