

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251127

肝纤维化中糖脂代谢重编程研究进展: 靶向肝巨噬细胞与肝星状细胞

杨希坤^{1,2}, 李 晖¹, 王凯鑫^{1,2}, 吴 旋^{1,2}

1 成都中医药大学附属医院中心实验室, 成都 610072

2 成都中医药大学临床医学院, 成都 610072

通信作者: 李晖, 1400124746@qq.com (ORCID: 0000-0002-5919-1396)

摘要: 肝纤维化的发生过程复杂, 随着对其研究的深入, 越来越多的证据表明, 在肝纤维化的发生发展过程中存在大量的代谢重编程。本文主要对肝巨噬细胞的来源及相关作用、肝星状细胞的分布以及二者在肝纤维化发生过程中的糖酵解和脂质代谢变化进行综述, 以为肝纤维化的研究和防治提供新的见解。

关键词: 肝纤维化; 肝巨噬细胞; 肝星状细胞; 代谢重编程

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274323); 四川省科技厅重点研发项目(2024YFFK0150)

Research advances in the reprogramming of glucose and lipid metabolism in liver fibrosis: Targeting hepatic macrophages and hepatic stellate cells

YANG Xikun^{1,2}, LI Hui¹, WANG Kaixin^{1,2}, WU Xuan^{1,2}

1. Central Laboratory, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China;

2. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Corresponding author: LI Hui, 1400124746@qq.com (ORCID: 0000-0002-5919-1396)

Abstract: Liver fibrosis has a complex pathogenesis, and as research deepens, an increasing number of evidence has revealed extensive metabolic reprogramming in the development and progression of liver fibrosis. This article reviews the origin and role of hepatic macrophages, the distribution of hepatic stellate cells, and the changes in glycolysis and lipid metabolism in the two types of cells, in order to provide new insights into the research on liver fibrosis and the prevention and treatment of this disease.

Key words: Liver Fibrosis; Hepatic Macrophage; Hepatic Stellate Cell; Metabolic Reprogramming

Research funding: General Program of the National Natural Science Foundational of China (82274323); Key R&D Project of Sichuan Provincial Science and Technology Department (2024YFFK0150)

肝脏是人体最大的实体器官, 位于门静脉和全身血流的交汇处, 肝动脉接受含氧血液供应, 门静脉接受肠道供应的富含营养的血液, 在维持机体代谢和解毒中发挥关键作用。任何损肝因素, 包括化学毒物、胰岛素抵抗相关的代谢功能障碍、慢性感染等都会导致肝脏代谢功能的异常, 进而引起肝脏炎症反应的发生, 巨噬细胞表型的转变, 以及肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的异常沉

积, 从而造成肝组织结构与功能改变, 促使肝纤维化、肝硬化的发生发展^[1]。

肝细胞代谢活跃, 是肝脏中主要的细胞类型。既往关于代谢调节与肝纤维化之间关系的研究, 主要集中于肝细胞。然而, 随着对肝脏代谢机制的深入研究, 研究者发现通过对肝巨噬细胞^[2]和HSC进行选择性调控, 可延缓或加剧代谢相关肝纤维化的发生、进展, 细胞代谢调控有望成为肝纤维化防治的有效靶点。本文基于肝

巨噬细胞和HSC,对其代谢重编程与肝纤维化研究进展进行综述。

1 肝巨噬细胞的来源及相关功能

1.1 巨噬细胞来源 巨噬细胞在先天性免疫中发挥关键调节作用。近年来,巨噬细胞在肝纤维化进程中的重要作用日益受到关注。肝巨噬细胞由常驻库普弗细胞(Kupffer cell, KC)、招募的单核细胞衍生的巨噬细胞(monocyte-derived macrophage, MDM)和肝包膜巨噬细胞(liver capsular macrophage, LCM)组成^[3]。在生理条件下,肝内巨噬细胞群主要是KC,其在调节肝脏和全身稳态方面具有多重功能:识别和清除血源性病原体、维持免疫耐受和吞噬细胞碎片等^[2];KC作为损伤信号的早期应答者,在被激活后,根据激活途径、细胞表面标志物和细胞因子的不同,可分为M1型(促炎型)巨噬细胞和M2型(抗炎型)巨噬细胞^[4]。MDM主要存在于健康肝脏的门静脉三联体,靠近胆道上皮细胞(胆管细胞)、门静脉和肝动脉的内皮细胞以及门静脉周围的间充质细胞,在铁代谢和胆固醇代谢的调控中发挥重要作用。当器官发生损伤时,MDM迅速聚集并被激活,进一步分化成不同表型发挥不同功能,并对肝内其他细胞的功能产生影响。LCM由循环单核细胞补充,可在肝脏表面与腹腔交界处形成巨噬细胞网络^[5];在功能方面,LCM可将树突延伸到血液和腹腔中,通过招募中性粒细胞,防止腹腔病原体向肝脏扩散^[6]。

在肝纤维化进程中,巨噬细胞可分泌各种促纤维化细胞因子,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生生长因子、半乳糖凝集素-3(galectin-3)和白细胞介素(interleukin, IL);也可分泌抗纤维化的细胞因子,如IL-10。巨噬细胞最终发挥促肝纤维化还是抗肝纤维化的作用,主要取决于其具体表型及其在肝纤维化进程中的时空阶段。此外,在肝纤维化改善过程中,巨噬细胞可通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)降解ECM^[7]。越来越多的证据表明,巨噬细胞功能的改变依赖于其代谢和细胞应激反应的适应性变化,细胞代谢改变与巨噬细胞功能转换之间的关系正逐渐被揭示。

1.2 巨噬细胞脂质代谢 脂质的异常积聚和脂毒性应激会促使巨噬细胞激活并向M1型分化,分泌各种炎症细胞因子,导致脂肪性肝炎的发生。Jaitin等^[8]通过对肥胖小鼠内脏的免疫细胞进行单细胞RNA测序,首次发现MDM表达编码脂质代谢相关蛋白和酶的基因,并将此类细胞命名为脂质相关巨噬细胞(lipid-associated macrophage,

LAM)。这类特异性LAM表型已在不同的脂质相关疾病中被发现,包括脂肪性肝炎^[6]和肥胖诱导的脂肪组织功能障碍^[8],并且与人类肝纤维化组织中发现的瘢痕相关巨噬细胞表型密切相关;LAM以所谓的肝冠样结构积聚在脂肪变性的肝细胞周围,通过其胞葬功能使炎症局限。髓系细胞触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM)2是LAM细胞膜表面的一种脂质受体^[9],在Foz/Foz小鼠和人类肝纤维化模型中表达水平上调。在喂食高脂饮食的小鼠模型中,12周后TREM2基因水平明显上调;特异性敲除TREM2后,在代谢相关性脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)肝脏中,LAM的出现和肝冠样结构的形成受到限制,肝脂肪变性的消除和MASH消退过程中HSC的失活受到阻碍,TREM2⁺LAM可抑制肝纤维化进展,并在肝纤维化消退过程中促进胶原的吸收溶解^[10]。此外,体外研究还发现TREM2是巨噬细胞清除脂质相关凋亡肝细胞所必需的^[11],在抑制非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)肝纤维化的发生中起重要作用。

β -抑制因子2(β -arrestin 2)在骨髓组织和巨噬细胞中高度表达,并与胰岛素敏感性相关。研究表明,高脂饮食喂养的 β -arrestin 2编码基因敲除小鼠不易发生肥胖,提示 β -arrestin 2对代谢具有调控作用。MASH患者KC和MDM中的 β -arrestin 2表达显著增加,并与代谢相关脂肪性肝病的严重程度呈正相关。髓系特异性 β -arrestin 2是维持肝巨噬细胞M1表型并促进小鼠MASH进展的关键蛋白;巨噬细胞中的 β -arrestin 2可促进炎症巨噬细胞中免疫反应基因1(immune responsive gene 1, IRG1)的泛素化,抑制IRG1的表达,减少炎性巨噬细胞中衣康酸的产生,通过介导巨噬细胞的代谢重编程,促进巨噬细胞M1型极化,从而加重MASH小鼠的肝脏炎症和肝纤维化。因此,降低髓系 β -arrestin 2水平可能成为治疗MASH的有效方式^[12]。另一项研究发现,在高脂饮食喂养的小鼠模型中,转录激活因子3(Atf3)通过调节巨噬细胞中的葡萄糖-脂肪酸循环,下调视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)的表达水平,从而抑制肝细胞脂肪变性和HSC活化,防止MASH进展^[13]。

1.3 巨噬细胞糖酵解 急、慢性肝损伤后常伴随炎症反应的发生,肝脏代谢增强,组织和细胞多处于缺氧环境,肝巨噬细胞代谢从氧化磷酸化向有氧糖酵解转变^[14],以满足代谢高能耗需求,丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)在该过程中发挥关键作用^[15]。在非酒精性脂肪性肝病/NASH发展过程中,PKM2在肝巨噬细胞^[16]

和辅助性T细胞 $17^{[17]}$ 中过表达,与肝纤维化进程密切相关。此外,有氧糖酵解代谢重编程在巨噬细胞活化和极化中发挥重要作用,巨噬细胞中的PKM2可通过代谢重编程刺激巨噬细胞的M1型极化,促进肝脏炎症和肝纤维化的进展;还可与缺氧诱导因子 1α (hypoxia-inducible factor- 1α , HIF- 1α)相互作用 $^{[18]}$,激活巨噬细胞有氧糖酵解所需酶的转录,促进糖酵解,加剧炎症反应。卵泡抑素样蛋白1(follistatin-like protein 1, FSTL1)是一种具有调节功能的分泌型促纤维化糖蛋白, FSTL1通过其FK结构域直接与PKM2结合,抑制PKM2泛素化,增强细胞质PKM2的稳定性,促进巨噬细胞中PKM2的磷酸化和核易位,从而诱导巨噬细胞M1型极化和促炎因子的产生,促进肝纤维化的进展 $^{[19]}$ 。因此,阻断PKM2的核易位 $^{[20]}$ 或抑制PKM2结合因子(如FSTL1) $^{[19]}$,可有效预防MASH小鼠模型脂肪性肝炎和肝纤维化的发展。

值得注意的是,高糖酵解活性并非炎性巨噬细胞活化特有的。最近一项研究发现,再生巨噬细胞的胞葬能力依赖于糖酵解的快速激活,以此来满足其相关的高能量需求 $^{[21]}$ 。而这种增加依赖于6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶2(PFKFB2)的快速激活,从而在机制上区别于M1型巨噬细胞的糖酵解过程。综上,虽然脂肪性肝炎的炎性巨噬细胞激活依赖于糖酵解的增加,但这种代谢转换也可能涉及其他巨噬细胞反应,因此在靶向治疗时需要谨慎考虑。

2 HSC的分布及相关功能

HSC是肝脏的主要纤维化细胞群,约占肝固有细胞总数的15%,位于肝窦间隙,被肝细胞和肝窦内皮细胞所包围,呈梭形或多边形 $^{[22]}$ 。正常情况下HSC处于静止状态,其增殖活性和合成胶原的能力低下,主要功能是储存肝脏中的视黄醇,并调节肝窦内血流 $^{[23]}$ 。当肝脏受到各种理化因素刺激损伤后,HSC被激活并转化为肌成纤维细胞。一方面,激活的HSC通过增生和分泌ECM参与肝纤维化的形成与肝内结构的重建;另一方面,通过细胞收缩使肝窦内压升高,最终导致ECM的异常沉积,继而发展为肝纤维化和肝硬化。在HSC向肌成纤维细胞样表型转换过程中,伴随高能量需求,涉及大量的代谢重编程,主要包括糖酵解、脂滴动员和 β 氧化等细胞内在应激途径的激活 $^{[24]}$ 。

2.1 HSC脂质代谢 静止HSC表型的特点是储存富含维生素A的脂滴,激活后脂滴迅速丢失,脂质代谢发生持续变化。研究发现,HSC活化时脂滴的丢失可分两个

阶段进行:第一阶段,脂滴被分解,并随着细胞的增殖分布到其他新生细胞;第二阶段,脂滴体积不断缩小,当HSC静止表型完全转化为肌成纤维细胞表型后,脂滴完全丢失 $^{[25]}$ 。视黄酯占HSC细胞质脂滴含量的30%~50%,HSC通过两种方式摄取视黄醇:一种是游离视黄醇的形式,另一种是全视黄醇结合蛋白、视黄醇结合蛋白和视黄醇的结合形式。在HSC活化过程中,与视黄醇分解代谢相关的基因上调和较小的脂滴揭示了HSC脂质代谢的早期变化,这些变化可能发生在肝损伤的情况下 $^{[23]}$ 。

脂肪酸代谢与HSC活化和肝纤维化的进程密切相关。HSC活化早期,脂肪酸、油酸和硬脂酸等主要脂肪酸达到最高浓度;活化后期,游离脂肪酸总量减少,花生四烯酸和二十二碳六烯酸相对富集 $^{[26]}$ 。脂肪酸 β 氧化是HSC激活的重要能量来源,抑制线粒体内的脂肪酸 β 氧化可阻碍HSC的激活;硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearoyl-CoA desaturase, SCD)是合成单不饱和脂肪酸的限速酶,SCD在人和小鼠肝脏发生纤维化时表达升高,在活化的HSC中表达增加,促进肝纤维化进展和肝细胞癌发生 $^{[27]}$ 。近期一项研究发现,活化HSC中的脂肪酸 β 氧化活性增加,在肝纤维化患者以及 CCl_4 诱导的肝纤维化小鼠模型、代谢性肝纤维化小鼠模型中,中链和长链脂肪酸 β 氧化的限速酶——肉毒碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)在HSC中表达显著上调,通过抑制CPT1A或特异性敲除HSC中CPT1A基因能够减少HSC激活,减轻肝纤维化 $^{[28]}$ 。

胆固醇促进NASH纤维化的发生,游离胆固醇(free cholesterol, FC)的积累诱导HSC的激活 $^{[23]}$ 。在 CCl_4 和胆管结扎诱导的肝纤维化小鼠模型中,胆固醇可促进HSC的激活,高胆固醇饮食加重肝纤维化 $^{[24]}$ 。FC在HSC中积累,其机制是甾醇调节元件结合蛋白2(SREBP2)负反馈回路的阻断。这一积累会引起2个关键后果:一是Toll样受体4表达增加,二是使HSC对TGF- β 诱导的激活更为敏感。HSC中FC的积累由低密度脂蛋白受体和miR-33a(胆固醇代谢的microRNA调节剂)控制,二者在HSC激活过程中均上调。其中,低密度脂蛋白(LDL)胆固醇摄取部分由LDL相关蛋白5介导,依赖于其与蛋白转化酶枯草杆菌素/酮素9(PCSK9)复合物的形成 $^{[29]}$ 。然而,这种胆固醇摄取途径是否有助于HSC活化仍需进一步研究。

2.2 HSC糖酵解 HSC活化过程中发生快速的代谢重编程,其增殖和生长过程高度依赖于有氧糖酵解,该过程与肿瘤细胞中的Warburg效应类似 $^{[30]}$ 。活化的HSC通过上调葡萄糖转运蛋白(如GLUT1)和限速的糖酵解酶[包括

己糖激酶-2(HK2)、PKM2和PFKFB3]来增加其糖酵解活性,抑制糖酵解可在一定程度上限制HSC的活化^[31]。在LX2细胞、CCl₄和胆管结扎诱导的肝纤维化小鼠和大鼠模型中,HSC的糖酵解水平升高,抑制或敲除PFKFB3可抑制小鼠肝脏中HSC的活化和肝纤维化^[32]。奥洛西林A是一种具有多种生物学功能的类黄酮,可通过减少葡萄糖的摄取和消耗以及乳酸的生成,抑制HSC的有氧糖酵解和肝纤维化活性,减轻CCl₄诱导的小鼠肝纤维化^[33]。

与肝巨噬细胞中代谢重编程的过程类似,PKM2也是HSC糖酵解过程中的有效调节器。PKM2通过调节活化HSC中的组蛋白H3K9乙酰化来促进有氧糖酵解,从而促进HSC活化和肝纤维化^[34]。此外,活化的HSC还可以释放富含PKM2的外泌体,诱导静止HSC、肝巨噬细胞和肝窦内皮细胞的糖酵解与激活,形成一个正反馈回路,促进肝纤维化的进展^[34];抑制PKM2可减轻HSC的激活和肝纤维化^[35]。另有研究发现,HSC的激活还依赖限制性糖酵解酶HK2活性的增加,这一过程是由体外乳酸生成增加和随后的组蛋白乳酸化介导的;特异性敲除HSC的HK2几乎可以完全消除CCl₄诱导的小鼠肝纤维化^[36]。

Wnt/ β -catenin信号通路广泛存在于细胞体内,在调

控炎症反应、氧化应激和抗细胞凋亡等方面具有重要作用。近期研究发现,Wnt/ β -catenin信号通路对于HSC激活过程中的糖酵解同样具有一定的作用;Wnt/ β -catenin信号通过乳酸脱氢酶A(LDH-A)中的一个非典型核定位信号与输入蛋白 β 2相互作用,促进LDH-A的核内转移;随后,LDH-A与HIF-1 α 结合,通过抑制羟基化介导的蛋白酶体降解增强其稳定性,从而增加糖酵解基因的转录激活,促进HSC的糖酵解和活化以及肝纤维化的形成;特异性敲除小鼠HSC中的LDH-A以及使用 β -catenin抑制剂均可减轻HSC激活和肝纤维化程度^[30]。

3 小结与展望

随着对于肝纤维化病理进程中细胞代谢重编程研究的逐渐深入,研究焦点已从肝细胞逐渐转向肝巨噬细胞和HSC。大量研究表明,在肝纤维化的进程中,肝巨噬细胞和HSC发生了一系列的代谢重编程(图1),主要包括细胞能量代谢从氧化磷酸化向有氧糖酵解的转变、脂质代谢的异常以及 β 氧化的增加等,但肝纤维化进程中其他种类细胞所发生的代谢重编程以及其他类型的代谢重编程尚有待进一步研究。

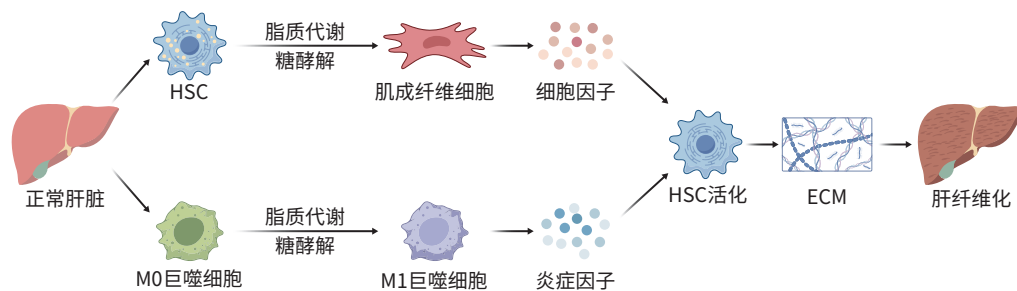


图1 巨噬细胞与HSC调控肝纤维化糖脂代谢重编程的机制

Figure 1 Mechanism diagram of macrophage and hepatic stellate cell regulation of glycometabolic reprogramming in liver fibrosis

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 杨希坤负责撰写论文;王凯鑫、吴旋参与查找文献,修改论文;李晖负责拟定写作思路,指导论文撰写并最后定稿。

参考文献:

- [1] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(10): 633-646. DOI: 10.1038/s41575-023-00807-x.
- [2] WEN YK, LAMBRECHT J, JU C, et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1): 45-56. DOI: 10.1038/

s41423-020-00558-8.

- [3] PAPACHRISTOFOROU E, RAMACHANDRAN P. Macrophages as key regulators of liver health and disease[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2022, 368: 143-212. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2022.04.006.
- [4] CHEN YN, HU MR, WANG L, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.
- [5] SIERRO F, EVRARD M, RIZZETTO S, et al. A liver capsular network of monocyte-derived macrophages restricts hepatic dissemination of intraperitoneal bacteria by neutrophil recruitment[J]. Immunity, 2017, 47(2): 374-388. e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.07.018.
- [6] GUILLIAMS M, BONNARDEL J, HAEST B, et al. Spatial proteogenomics reveals distinct and evolutionarily conserved hepatic macrophage niches[J]. Cell, 2022, 185(2): 379-396. e38. DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.018.
- [7] WANG Z, DU KL, JIN NK, et al. Macrophage in liver fibrosis: Identities

- and mechanisms[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110357. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110357.
- [8] JAITIN DA, ADLUNG L, THAISS CA, et al. Lipid-associated macrophages control metabolic homeostasis in a Trem2-dependent manner[J]. *Cell*, 2019, 178(3): 686-698. e14. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.054.
- [9] DECZKOWSKA A, WEINER A, AMIT I. The physiology, pathology, and potential therapeutic applications of the TREM2 signaling pathway[J]. *Cell*, 2020, 181(6): 1207-1217. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.003.
- [10] GANGULY S, ROSENTHAL SB, ISHIZUKA K, et al. Lipid-associated macrophages' promotion of fibrosis resolution during MASH regression requires TREM2[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(35): e2405746121. DOI: 10.1073/pnas.2405746121.
- [11] WANG XC, HE QF, ZHOU CL, et al. Prolonged hypernutrition impairs TREM2-dependent efferocytosis to license chronic liver inflammation and NASH development[J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 58-77. e11. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.11.013.
- [12] WEI XL, WU DQ, LI J, et al. Myeloid beta-arrestin 2 depletion attenuates metabolic dysfunction-associated steatohepatitis via the metabolic reprogramming of macrophages[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(10): 2281-2297. e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.08.010.
- [13] HU SW, LI R, GONG DX, et al. Atf3-mediated metabolic reprogramming in hepatic macrophage orchestrates metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(30): eado3141. DOI: 10.1126/sciadv.ado3141.
- [14] XU J, JIN WL, LI X. A new perspective in the treatment of liver fibrosis: Targeting macrophage metabolism[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(4): 922-928. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.027.
- 许钧, 金卫林, 李汛. 肝纤维化治疗的新视角: 靶向巨噬细胞代谢[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 922-928. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.027.
- [15] KORNBERG MD. The immunologic Warburg effect: Evidence and therapeutic opportunities in autoimmunity[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2020, 12(5): e1486. DOI: 10.1002/wsbm.1486.
- [16] INOMATA Y, OH JW, TANIGUCHI K, et al. Downregulation of miR-122-5p activates glycolysis via PKM2 in kupffer cells of rat and mouse models of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5230. DOI: 10.3390/ijms23095230.
- [17] MORENO-FERNANDEZ ME, GILES DA, OATES JR, et al. PKM2-dependent metabolic skewing of hepatic Th17 cells regulates pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(6): 1187-1204. e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.04.018.
- [18] PALSSON-MCDERMOTT EM, CURTIS AM, GOEL G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the Warburg effect in LPS-activated macrophages[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(1): 65-80. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.005.
- [19] RAO JH, WANG H, NI M, et al. FSTL1 promotes liver fibrosis by reprogramming macrophage function through modulating the intracellular function of PKM2[J]. *Gut*, 2022, 71(12): 2539-2550. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325150.
- [20] FAN N, ZHANG XY, ZHAO W, et al. Covalent inhibition of pyruvate kinase M2 reprograms metabolic and inflammatory pathways in hepatic macrophages against non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(14): 5260-5275. DOI: 10.7150/ijbs.73890.
- [21] SCHILPEROORT M, NGAI D, KATERELOS M, et al. PFKFB2-mediated glycolysis promotes lactate-driven continual efferocytosis by macrophages[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(3): 431-444. DOI: 10.1038/s42255-023-00736-8.
- [22] KHOMICH O, IVANOV AV, BARTOSCH B. Metabolic hallmarks of hepatic stellate cells in liver fibrosis[J]. *Cells*, 2019, 9(1): 24. DOI: 10.3390/cells9010024.
- [23] TRIVEDI P, WANG S, FRIEDMAN SL. The power of plasticity-metabolic regulation of hepatic stellate cells[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 242-257. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.026.
- [24] HORN P, TACKE F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(7): 1439-1455. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.05.003.
- [25] YANG T, ZHAO DL, ZHOU YY, et al. Glucose, lipid and protein metabolism of hepatic stellate cells: A novel target against liver fibrosis[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2021, 37(7): 902-905. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.07.004.
- 杨婷, 赵丹雳, 周媛媛, 等. 肝星状细胞糖脂蛋白质代谢: 抗肝纤维化的新靶标[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(7): 902-905. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.07.004.
- [26] SHMARAKOV IO, JIANG HF, LIU J, et al. Hepatic stellate cell activation: A source for bioactive lipids[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(5): 629-642. DOI: 10.1016/j.bbalip.2019.02.004.
- [27] LAI KKY, KWEON SM, CHI F, et al. Stearoyl-CoA desaturase promotes liver fibrosis and tumor development in mice via a Wnt positive-signaling loop by stabilization of low-density lipoprotein-receptor-related proteins 5 and 6[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1477-1491. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.021.
- [28] FONDEVILA MF, FERNANDEZ U, HERAS V, et al. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase 1A in hepatic stellate cells protects against fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(1): 15-28. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.02.003.
- [29] LUQUERO A, VILAHUR G, CASANI L, et al. Differential cholesterol uptake in liver cells: A role for PCSK9[J]. *FASEB J*, 2022, 36(5): e22291. DOI: 10.1096/fj.202101660RR.
- [30] WANG FX, CHEN L, KONG DS, et al. Canonical Wnt signaling promotes HSC glycolysis and liver fibrosis through an LDH-A/HIF-1 α transcriptional complex[J]. *Hepatology*, 2024, 79(3): 606-623. DOI: 10.1097/HEP.000000000000569.
- [31] CHEN YP, CHOI SS, MICHELOTTI GA, et al. Hedgehog controls hepatic stellate cell fate by regulating metabolism[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1319-1329. e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.115.
- [32] MEJIAS M, GALLEGO J, NARANJO-SUAREZ S, et al. CPEB4 increases expression of PFKFB3 to induce glycolysis and activate mouse and human hepatic stellate cells, promoting liver fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 273-288. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.008.
- [33] WANG FX, JIA Y, LI MM, et al. Blockade of glycolysis-dependent contraction by oroxylin A via inhibition of lactate dehydrogenase-a in hepatic stellate cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 11. DOI: 10.1186/s12964-019-0324-8.
- [34] QU HD, LIU JL, ZHANG D, et al. Glycolysis in chronic liver diseases: Mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. *Cells*, 2023, 12(15): 1930. DOI: 10.3390/cells12151930.
- [35] ZHENG DD, JIANG YC, QU C, et al. Pyruvate kinase M2 tetramerization protects against hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(11): 2267-2281. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.002.
- [36] RHO H, TERRY AR, CHRONIS C, et al. Hexokinase 2-mediated gene expression via histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1406-1423. e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.013.

收稿日期: 2025-04-06; 录用日期: 2025-06-26

本文编辑: 刘晓红

引证本文: YANG XK, LI H, WANG KX, et al. Research advances in the reprogramming of glucose and lipid metabolism in liver fibrosis: Targeting hepatic macrophages and hepatic stellate cells[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2379-2383.

杨希坤, 李晖, 王凯鑫, 等. 肝纤维化中糖脂代谢重编程研究进展: 靶向肝巨噬细胞与肝星状细胞[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2379-2383.