

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251225

代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的代谢重编程机制

陈苑彤¹, 窦婧², 李雪¹, 苏比努尔·库尔班¹, 王晓忠²

1 新疆医科大学第四临床医学院, 乌鲁木齐 830000

2 新疆维吾尔自治区中医医院肝病科, 乌鲁木齐 830000

通信作者: 王晓忠, wxz125@sina.com (ORCID: 0000-0002-9389-9232)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)肝纤维化的发病率逐年上升,其持续进展最终可导致肝硬化甚至肝癌。糖代谢、脂代谢及蛋白质代谢的途径发生改变并为肝星状细胞(HSC)的活化提供必要的能量支持,从而促进肝纤维化进展。现有研究阐明了上述代谢重编程在调控HSC活化中的具体作用机制,如HSC活化与糖酵解增强、乳酸微环境形成、脂肪酸 β 氧化抑制、脂毒性累积、谷氨酰胺分解增强以及蛋白质稳定性和S-腺苷蛋氨酸(SAM)水平变化等,且乳酸微环境形成、脂毒性累积以及SAM水平等变化可加速肝纤维化进展。本文系统综述了MAFLD肝纤维化中代谢途径的变化以及相互间的协同作用,以期揭示该病的发病机制和开发新型治疗策略提供重要理论依据。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 肝纤维化; 肝星状细胞; 代谢重编程

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2024D01C121); 新疆医科大学科学研究所开放课题(YXYJLSI20240301)

The metabolic reprogramming mechanisms of liver fibrosis in metabolic associated fatty liver disease

CHEN Yuantong¹, DOU Jing², LI Xue¹, SUBINUER Kuerban¹, WANG Xiaozhong²

1. The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2. Department of Hepatology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

Corresponding author: WANG Xiaozhong, wxz125@sina.com (ORCID: 0000-0002-9389-9232)

Abstract: There has been a gradual increase in the incidence rate of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD)-related liver fibrosis year by year, and its progression may eventually lead to liver cirrhosis and even liver cancer. There are changes in the pathways of glucose metabolism, lipid metabolism, and protein metabolism, which provide necessary energy support for the activation of hepatic stellate cells (HSC), thereby promoting the progression of liver fibrosis. Existing studies have clarified the specific mechanisms of metabolic reprogramming in regulating the activation of HSC such as the activation of HSC and enhanced glycolysis, the formation of a lactic acid microenvironment, the inhibition of fatty acid β -oxidation, the accumulation of lipotoxicity, enhanced glutamine decomposition, and changes in protein stability and S-adenosylmethionine (SAM). Moreover, the formation of a lactic acid microenvironment, the accumulation of lipotoxicity, and changes in SAM can accelerate the progression of liver fibrosis. This article systematically reviews the changes in related metabolic pathways in MAFLD-related liver fibrosis and the synergistic effect between them, in order to provide an important theoretical basis for revealing the pathogenesis of this disease and developing new treatment strategies.

Key words: Metabolic Associated Fatty Liver Disease; Liver Fibrosis; Hepatic Stellate Cell; Metabolic Reprogramming

Research funding: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2024D01C121); Open Research Project of the Institute of Science, Xinjiang Medical University (YXYJLSI20240301)

脂肪性肝病是一类以肝细胞脂肪变性为主要特征的肝脏疾病,临床可分为酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、继发性脂肪肝、混合型脂肪肝、隐

源性脂肪肝以及特殊类型脂肪性肝病^[1]。其中,NAFLD已成为我国第一大慢性肝病,但其具体发病机制尚未完全阐明,目前暂无疗效明确的药物可供临床使用。NAFLD是一种与代谢紊乱密切相关且涉及多种因素的肝病^[2],其诊断主要基于排除酒精和其他肝病病因后的肝脂肪变性。随着对疾病机制的深入理解,NAFLD的命名已不能充分反映其与代谢功能障碍的联系。因此,国际专家小组建议将NAFLD更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD),以更准确表达其与代谢功能障碍的关系^[3-5]。近年来,随着MAFLD的广泛流行^[6-7],其相关肝纤维化的发病率呈逐年上升趋势。一项荟萃分析显示,亚洲NAFLD发病率为50.9/1 000人年,患病率为29.6%;全球NAFLD的患病率为30%,预计到2040年将攀升至50%^[8]。代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohepatitis, MASH)是MAFLD的更严重形式,其与更高的肝纤维化进展风险相关。一项亚洲多中心队列研究发现,63%的MAFLD患者在肝活检中被发现患有MASH,且肝纤维化的严重程度与肝相关死亡风险呈指数增长关系^[9],因此,深入理解MAFLD肝纤维化的机制,对于探索有效的抗纤维化治疗策略至关重要。

1 MAFLD肝纤维化的形成

MAFLD肝纤维化的形成,是由肥胖、2型糖尿病、高糖高脂饮食等代谢相关因素导致肝脏脂肪堆积,引起肝脏内代谢紊乱^[2],继而引发内质网应激、氧化应激和炎症反应等,进一步导致肝细胞损伤,进而启动肝脏的保护机制,激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)分化为肌成纤维细胞,产生大量的细胞外基质并堆积于肝内,最终导致肝纤维化的发生^[10]。在正常肝组织中,肌成纤维细胞很少出现,通常仅在伤口愈合期间短暂出现并被激活,而后产生细胞外基质和瘢痕组织^[11-12]。细胞外基质过度生成与肝脏的促纤维化和抗纤维化机制失衡有关,但肝脏的纤维化进程与Kupffer细胞及其他免疫细胞调节密切相关^[13]。HSC的激活是肝纤维化的中心环节^[14-15],其发生机制涉及复杂的代谢重编程,因此探索肝纤维化发生的相关代谢重编程机制具有重要意义。

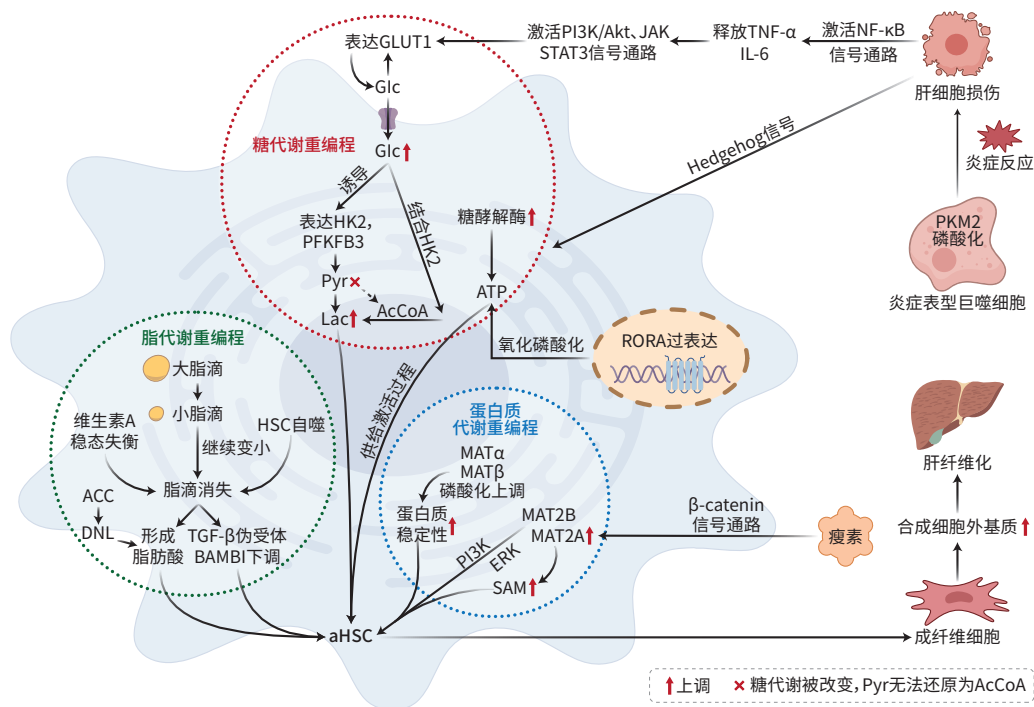
脂肪组织分泌多种生物活性分子(如脂肪因子、细胞因子和脂质代谢产物),这些分子在调节全身代谢中发挥关键作用。当脂肪组织功能失调时,脂质代谢产物(如游离脂肪酸、二酰基甘油和神经酰胺)积累,引发脂毒性,进而导致胰岛素抵抗^[16]。胰岛素抵抗发生时

成相关受体信号传导障碍,引起脂肪过度分解,使大量游离脂肪酸进入肝脏,因肝脏无法及时处理这些游离脂肪酸,导致肝脏脂肪代谢发生异常,进一步引起肝细胞中脂质蓄积。肝细胞脂肪变性可通过多种机制激活HSC,一方面,肝细胞内脂质堆积会引起内质网应激、活性氧和脂质过氧化物生成以及细胞因子释放,这些物质可作为损伤信号分子,传递给肝脏,使得促炎细胞因子产生,进而诱导HSC激活。另一方面,肝巨噬细胞产生的细胞因子和趋化因子,如转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP1)、CC趋化因子配体3(CCL3)和CCL5]也可直接影响HSC的激活,其中CCL3和CCL5可通过与HSC上的CC趋化因子受体1(CCR1)和CC趋化因子受体5(CCR5)结合,进而促进肝纤维化^[17]。

在肝损伤期间,HSC会转分化或被激活为具有增殖、促纤维化能力的肌成纤维细胞,使其获得一系列特征,共同维持损伤和肝纤维化状态^[18]。在HSC被激活过程中,原有的代谢机制会发生重编程。代谢重编程是指在HSC的活化转变过程中,为满足转变过程中的能量需求,原来的细胞代谢途径发生改变,这个过程包括糖代谢、脂代谢和蛋白质代谢^[19]。肝细胞损伤后引起的3类宏观营养素的代谢重编程为:(1)糖代谢重编程:肝细胞损伤后通过激活NF- κ B等信号通路,上调葡萄糖转运蛋白1表达,促使葡萄糖进入HSC,此时细胞内的糖酵解增加,促使细胞内的葡萄糖分解为乳酸,形成乳酸微环境,促进HSC活化;(2)脂代谢重编程:由于细胞内的葡萄糖分解为乳酸而非乙酰辅酶A,线粒体基质内脂肪酸 β -氧化受阻,使得细胞内脂质分解异常,发生代谢重编程,通过自噬等途径促使脂滴消失形成脂肪酸,细胞内的脂毒性增强,推动HSC活化;(3)蛋白质代谢重编程:糖酵解上调产生的乳酸微环境会促使细胞内的S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)消耗增加,进而使两类蛋氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyltransferase, MAT)磷酸化,促进SAM的生成,同时促进纤维化基因表达,推动HSC活化(图1)。

2 糖代谢与HSC的激活

在糖代谢过程中,主要包括糖的分解代谢(糖酵解)以及糖的合成代谢(糖异生)。糖酵解是指在有氧条件下葡萄糖产生丙酮酸以及能量^[20];当氧气不充足形成无氧环境时,丙酮酸则还原为乳酸^[21]。在HSC被激活的过程中,糖酵解酶表达上调,从而提高糖酵解效率,加速葡



注: GLUT1, 葡萄糖转运蛋白1; Glc, 葡萄糖; HK2, 己糖激酶2; PFKFB3, 果糖2,6-双磷酸酶3; Pyr, 丙酮酸; Lac, 乳酸; AcCoA, 乙酰辅酶A; ACC, 乙酰辅酶A 羧化酶; ATP, 三磷酸腺苷; DNL, 从头脂肪生成; BAMBI, BMP和激活素膜结合抑制剂; aHSC, 活化的HSC; RORA, 维甲酸相关孤儿受体 α ; PKM2, 丙酮酸激酶M2。

图1 MAFLD肝纤维化的代谢重编程机制

Figure 1 Metabolic reprogramming mechanism of liver fibrosis in metabolic associated fatty liver disease

葡萄糖的利用,产生能量促进HSC活化^[21]。HSC被激活后,葡萄糖转运蛋白1表达增加,葡萄糖从胞外向胞内运输,与此同时诱导己糖激酶2(HK2)以及果糖2,6-双磷酸酶3表达,抑制丙酮酸转化为乙酰辅酶A,导致产生的乳酸不断堆积,进一步促进肝纤维化^[22]。研究发现,静止HSC(qHSC)的激活和表型转化在肝纤维化的起始阶段起关键作用,该激活过程需要代谢重编程,包括采用有氧糖酵解和增加能量供应。有氧糖酵解是HSC激活的一个重要代谢特征。越来越多的证据表明,HSC在激活过程中需要有氧糖酵解,抑制这一过程可以有效阻止HSC的激活^[23],如Lee等^[24]的队列研究发现,与癌旁非肿瘤组织相比,肝细胞癌组织中大多数糖酵解转录物的表达增加,包括限速糖酵解酶HK2、PKM2等。

除上述HSC被激活通过一系列糖代谢重编程产生乳酸的途径外,另有研究发现,qHSC在葡萄糖和HK2的作用下也产生乳酸,乳酸可促进HSC激活相关基因的表达,同时使组蛋白H3K18乳酸化水平升高,推动HSC向激活状态转变^[25]。此外,Du等^[26]研究发现了乳酸的一种新功能,即组蛋白赖氨酸乳酸化,其作为组蛋白的一种翻译后修饰形式,可调节基因表达。该研究观察到,M1型巨噬

细胞极化过程中发生组蛋白乳酸化,且其与炎症基因表达水平增加和糖酵解激活有关。

多项研究发现,其他因素亦可刺激糖代谢重编程。Horn等^[27]研究发现,虽然PKM2的磷酸化会抑制其酶活性,但会促进核转位和缺氧诱导因子-1 α 依赖的糖酵解转录程序的激活;且其在MAFLD小鼠模型中发现,PKM2的磷酸化以及随之增强的糖酵解活性会导致巨噬细胞极化向炎症表型转变,进一步促进脂肪性肝炎和肝纤维化。因此,阻断PKM2的核转位或抑制其结合因子,可有效预防MASH小鼠模型中脂肪性肝炎和肝纤维化的发展。Wang等^[28]报道,在HSC激活过程中,蛋白激酶M ζ 异构体(一种脑特异性蛋白激酶C异构体)表达上调,其与血管扩张刺激磷酸化蛋白结合并使其磷酸化,进而将葡萄糖转运蛋白1固定在质膜上,促进糖酵解和HSC的激活。Li等^[29]研究发现,乳酸脱氢酶通过阻断烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的再生,抑制糖酵解增强,进一步抑制HSC的激活。另有研究发现,维甲酸相关孤儿受体 α (retinoic acid receptor-related orphan receptor α , RORA)在肝脏中参与调控肝细胞脂质、胆固醇和葡萄糖代谢相关基因。近期研究表明,RORA可能也参与HSC的激活过

程^[30]。Martínez等^[30]研究进一步指出,RORA可调控HSC的代谢重编程,其激动剂通过减少HSC激活来减轻肝损伤和肝纤维化。Ezhilarasan等^[31]研究发现,活化的HSC(aHSC)中的线粒体能量代谢十分活跃,糖酵解和呼吸等活动增强。由受损肝细胞Hedgehog信号诱导,aHSC中糖酵解酶的表达和活性较高。aHSC中增强的糖酵解及需氧糖酵解(瓦伯格效应)的代谢终产物会激活细胞外基质相关基因的表达,进一步导致肝纤维化^[31-32]。且在HSC活化中,乳酸脱氢酶活性高,乳酸生成增加,所产生的NAD⁺(烟酰胺嘌呤二核苷酸)会优先选择糖酵解方式进行反应供能,抑制脂肪酸 β 氧化的供能方式,导致脂代谢、谷氨酰胺代谢以及蛋氨酸代谢都发生变化。

3 脂代谢与HSC的激活

研究发现,脂肪酸 β 氧化是脂肪酸氧化供能的最主要方式,也是HSC活化的重要能量来源。在正常肝脏中,qHSC呈现脂肪细胞样特征,细胞质内富含甘油三酯脂滴^[33]。然而在HSC被活化的过程中,肝细胞内脂滴中的视黄酯会被大量消耗,与此同时大型脂滴会经如下两个步骤在细胞中消失:(1)大型脂滴在肝细胞中变成小型脂滴,然后在细胞分裂时通过脂滴重新分布的方式进入其他细胞中;(2)小型脂滴在HSC转化期间继续缩小直至其转化为成纤维细胞,最后脂滴完全消失。在脂滴消失后,细胞脂代谢增强,形成脂肪酸,M1型巨噬细胞极化,促使HSC被激活^[34]。

然而,另有研究指出,在HSC活化过程中,脂滴丢失主要通过自噬实现^[35],其活化与细胞内的视黄醇类物质减少有关。当脂多糖诱导HSC发生自噬后,细胞内脂滴的丢失引发视黄酸信号功能障碍,导致TGF- β 伪受体BAMBI下调,增强HSC对TGF- β 信号的敏感度,使HSC易于活化^[36]。杨婷等^[36]研究发现,在HSC被激活过程中,脂代谢中脂肪酸组成发生改变。在HSC被激活早期,棕榈酸、油酸、棕榈油酸和硬脂酸的浓度达到最高,转化为游离脂肪酸总量降低,此时花生四烯酸及二十二碳六烯酸变得相对丰富,导致脂肪酸伸长酶以及去饱和酶表达上调。研究发现,视黄醇储存与脂滴、维生素A的稳态调节,是健康肝脏和受损肝脏中HSC的一个决定性特征。HSC储存了人体50%~95%的维生素A,而维生素A是由视黄醇及其代谢产物组成,以视黄酯的形式储存在HSC的细胞质脂滴中;且HSC中的类维生素A物质与多种脂滴包被蛋白相关,包括脂肪分化相关蛋白、脂肪亲和蛋白、脂滴包被蛋白5、脂肪甘油三酯脂肪酶及其

激活因子CGI-58、肝脏脂肪酸结合蛋白,当这些蛋白与脂滴表面结合,且脂滴包被蛋白表达量越高时,HSC的激活程度就越低^[18]。

另有研究指出,乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)与HSC的激活有关。Fondevila等^[37]研究发现,HSC的激活至少部分依赖于ACC的直接作用,其作用机制可能与ACC刺激脂肪酸从头合成相关。Bates等^[38]的研究结果发现,抑制ACC可降低TGF- β 刺激的HSC活化,减少肝细胞中的脂质积累,并直接削弱HSC的促纤维化活性。Delgado等^[39]研究发现,ACC参与脂肪酸代谢重编程的过程,ACC是脂肪酸 β 氧化和从头脂肪生成的调节因子,可通过抑制ACC来阻止从头脂肪合成,从而减少 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和胶原蛋白等HSC激活标志物的产生,抑制糖酵解和氧化磷酸化,抑制HSC的激活。且Bates等^[38]进行的体内实验也表明,ACC抑制剂可显著降低 α -SMA,进一步支持其在抑制HSC活化方面的作用。Hu等^[40]研究发现,激活转录因子3(activating transcription factor 3, ATF3)可能是肝脏巨噬细胞中葡萄糖降低脂肪酸氧化的关键调节因子,其通过重编程巨噬细胞的代谢功能,抑制视黄醇结合蛋白4的表达,减少视黄醇结合蛋白4与膜受体Stra6(视黄酸诱导蛋白6)的结合,进而直接抑制肝细胞脂肪生成和HSC活化。

此外,Suk等^[41]研究证明,食用含煎炸油的食物可能会触发TGF- β 1诱导的HSC激活,并通过增强炎症反应和脂质过氧化来促进肝损伤和肝纤维化进展。其机制在于,食物在高温油炸过程中产生大量反式脂肪酸,并通过抑制胆固醇逆向转运的途径促进胆固醇的沉积。TGF- β 1是HSC活化的核心细胞因子,可直接诱导HSC活化,且沉积的胆固醇会抑制HSC的线粒体 β 氧化,使此时的细胞供能更多地依赖糖酵解产能,进而维持HSC活化状态。

4 蛋白质代谢与HSC的激活

研究发现,与qHSC相比,aHSC状态下的蛋白质代谢发生显著变化,如蛋白质合成增强、蛋白酶及其抑制剂表达上调,且伴随氨基酸代谢途径的重编程,其中以谷氨酰胺代谢和蛋氨酸代谢的变化尤为显著。

在谷氨酰胺代谢方面,正常细胞中的谷氨酰胺代谢是谷氨酰胺在谷氨酰胺酶的催化作用下脱氨产生谷氨酸,然后转化为 α -酮戊二酸进入三羧酸循环,产能后供给机体^[42]。在aHSC状态下,谷氨酰胺水平下降,诱导脂质积聚,并伴随过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达

上调和 I 型胶原蛋白表达下调^[22]。Li 等^[43]研究发现, 乳酸脱氢酶抑制既可抑制增强的糖酵解, 还可阻碍乳酸/组蛋白脱乙酰化酶/组蛋白乙酰化/细胞-髓细胞瘤病毒癌基因信号通路的谷氨酰胺代谢, 从而抑制肝纤维化。Ying 等^[44]研究发现, SNHG11 是一种调节谷氨酰胺分解的长链非编码 RNA, 可促进肝纤维化, 敲低 SNHG11 可以降低肝纤维化组织和激活 HSC 中纤维化标志物 α -SMA 和 I 型胶原蛋白 α 1 的积累; 且谷氨酰胺酶是 SNHG11 的下游靶点, SNHG11 可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路上调 HSC 中的谷氨酰胺氧化。Huang 等^[45]研究指出, 在肝纤维化患者和啮齿动物的肝组织中检测到凝集素样氧化性低密度脂蛋白受体-1 的表达, 并证实其通过介导谷氨酰胺酶同型异构体转换重新编程谷氨酰胺代谢, 从而推动肝纤维化。Zhao 等^[46]的研究指出, 在非酒精性脂肪性肝炎和晚期肝纤维化患者的肝组织样本以及肝纤维化小鼠模型中, HSC 的增殖严重依赖于谷氨酰胺代谢。有研究表明, Hedgehog-YAP 信号通路可以通过调节肌成纤维细胞转化过程中的代谢(即谷氨酰胺的分解)促进 HSC 的激活^[47]。另有研究表明, 处于活化状态的 HSC 会显著增强对谷氨酰胺的摄取和分解, 强烈的谷氨酰胺摄取可能反映了肝纤维化的一个阶段, 在这个阶段中, 肌成纤维细胞高度增殖并具有纤维生成能力^[48]。El-Ashmawy 等^[49]在大鼠实验中进一步阐明, 抑制谷氨酰胺分解可干预肝纤维化。

在 HSC 激活过程中, 蛋氨酸代谢也发生显著改变。在正常情况下, 蛋氨酸在体内会被小肠吸收后用于合成蛋白质, 或经 MAT 的催化作用产生 SAM, 参与机体的甲基化反应。但是在 HSC 活化过程中, MAT α 以及 MAT β (MAT 的两种不同亚型) 的磷酸化水平上调, 蛋白稳定性增加, 进而促进 HSC 的转分化^[37,50-51]。Ramani 等^[52]研究发现, 在 HSC 活化过程中, MAT2 α 和 MAT β 蛋白的磷酸化增强, 这些蛋白的稳定性有利于 HSC 的转分化。Li 等^[53]研究指出, MAT2 α 和 MAT2 β 是 HSC 激活所必需的, MAT2 β 通过 ERK 和 PI3K 信号通路影响 HSC 激活, 而 MAT2 α 则通过调控 SAM 水平影响 HSC 的活化。Yang 等^[54]研究发现, MAT2 α 和 MAT2 β 可通过改变 S-腺苷甲硫氨酸水平以及 ERK 和 PI3K 信号通路, 影响 HSC 的激活。另外, Cheng 等^[55]研究发现, 主要由脂肪细胞产生的瘦素在肝纤维化中具有促进作用。瘦素诱导的 β -catenin 信号转导可降低 E2F 转录因子 4 表达, 增加 MAT2 α 启动子活性, 参与 HSC 的活化。但是与既往的糖代谢和脂代谢研究相比, 关于蛋白质代谢的研究较少, 对于 3 种代谢重编程之间的相关作

用及关系的研究尚有待深入。

5 小结与展望

肝纤维化是肝脏细胞外基质过度沉积, 由慢性肝损伤(包括乙型或丙型肝炎病毒感染、非酒精性脂肪性肝炎等)引起的慢性损伤修复反应的结果^[56]。HSC 的激活是 MAFLD 肝纤维化发生发展的关键环节, 其过程涉及多种代谢途径的重编程, 如在 HSC 的激活中, 糖酵解上调可快速产生 ATP 以供给整个活化过程的能量需求, 抑制脂肪 β 氧化等供能的方式影响脂代谢以及蛋白质代谢。这些代谢的改变并非独立发生, 而是同时通过纵横交错作用, 为 HSC 的增殖、胶原合成和分泌提供必需的能量和前体物质。此外, 上述代谢重编程还与基因调控有关, 如 RORA、ATF3 等。

现有研究对 MAFLD 肝纤维化的代谢机制已有一定了解, 但是代谢机制的相互调节及影响还需要更多研究进一步证明。由于 MAFLD 与代谢综合征紧密相关, 未来研究还需更多地关注糖代谢、脂代谢及蛋白质代谢的变化以及其相互影响和调节对肝脏的影响, 为 MAFLD 肝纤维化的发病机制以及治疗提供思路。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 陈苑彤负责撰写稿件; 窦婧负责拟定选题; 李雪、苏比努尔·库尔班负责文献检索; 王晓忠负责审定终稿。

参考文献:

- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated related (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024) [J]. J Pract Hepatol, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [2] RONG L, ZOU JY, RAN W, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Front Endocrinol, 2023, 13: 1087260. DOI: 10.3389/fendo.2022.1087260.
- [3] LI XH, FAN JG. Controversy over renaming nonalcoholic fatty liver disease as metabolic fatty liver disease[J]. Chin Hepatol, 2023, 28(5): 505-507. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.05.001.
李旭辉, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病更名代谢相关脂肪性肝病的争议[J]. 肝脏, 2023, 28(5): 505-507. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.05.001.
- [4] KANWAL F, NEUSCHWANDER-TETRI BA, LOOMBA R, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2024, 79(5): 1212-1219. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000670.

- [5] RAMÍREZ-MEJÍA MM, QI XS, ABENAVOLI L, et al. Metabolic dysfunction: The silenced connection with fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2023, 28(6): 101138. DOI: 10.1016/j.aohep.2023.101138.
- [6] LU R, LIU Y, HONG TP. Epidemiological characteristics and management of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in China: A narrative review[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25 (Suppl 1): 13-26. DOI: 10.1111/dom.15014.
- [7] FOUDA S, PAPPACHAN JM. Metabolic-associated fatty liver disease: A disastrous human health challenge[J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2023, 52(3): xv-xvi. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.03.001.
- [8] CHO JY, SOHN W. The growing burden of non-alcoholic fatty liver disease on mortality[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 374-376. DOI: 10.3350/cmh.2023.0084.
- [9] DU K, HYUN J, PREMONT RT, et al. Hedgehog-YAP signaling pathway regulates glutaminolysis to control activation of hepatic stellate cells[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1465-1479. e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.022.
- [10] CHEN J, XU L, CAO ZM, et al. Research progress on cell and molecular mechanism of traditional Chinese medicine against liver fibrosis[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(3): 1564-1569. 陈静, 徐蕾, 曹正民, 等. 中医药抗肝纤维化细胞分子机制研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1564-1569.
- [11] ALISI A, MCCAUGHAN G, GRONBÆK H. Role of gut microbiota and immune cells in metabolic-associated fatty liver disease: Clinical impact [J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(Suppl 2): 861-872. DOI: 10.1007/s12072-024-10674-6.
- [12] ZHOU RN, WANG Y, HU JH, et al. Effect of total flavonoids from *Astragalus Complanatus* Semen on improving hepatic fibrosis in mice by regulating hepatic stellate cells iron metabolism[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(9): 3131-3139. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.011. 周瑞娜, 王洋, 胡锦航, 等. 沙苑子总黄酮通过调节肝星状细胞铁代谢改善小鼠肝纤维化[J]. *中草药*, 2025, 56(9): 3131-3139. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.011.
- [13] LIANG C, LIU JJ, JIANG MX, et al. The advancement of targeted regulation of hepatic stellate cells using traditional Chinese medicine for the treatment of liver fibrosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 341: 119298. DOI: 10.1016/j.jep.2024.119298.
- [14] 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.
- [15] WANG S, LI K, PICKHOLZ E, et al. An autocrine signaling circuit in hepatic stellate cells underlies advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(677): eadd3949. DOI: 10.1126/scitranslmed.add3949.
- [16] ALVES-BEZERRA M, COHEN DE. Triglyceride metabolism in the liver [J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1): 1-8. DOI: 10.1002/cphy.c170012.
- [17] LIU Y, WEN B, HE CY, et al. Research progress on regulation of hepatic macrophages on the activation of hepatic stellate cells in liver fibrosis[J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2022, 24(3): 1097-1102. DOI: 10.11842/wst.20210704008. 刘洋, 文彬, 何春雨, 等. 肝巨噬细胞调控肝星状细胞活化影响肝纤维化的研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(3): 1097-1102. DOI: 10.11842/wst.20210704008.
- [18] 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.
- [19] YANG F, HILAKIVI-CLARKE L, SHAHA A, et al. Metabolic reprogramming and its clinical implication for liver cancer[J]. *Hepatology*, 2023, 78(5): 1602-1624. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000005.
- [20] 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.
- [21] HAO MM, LIU L, YI LP, et al. Research progress on the mechanism of regulating glycolysis of hepatic stellate cells against liver fibrosis and the prevention and treatment of traditional Chinese medicine [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2024, 35(7): 1101-1106. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.07.019. 郝梦梦, 刘璐, 易浪平, 等. 调控肝星状细胞糖酵解抗肝纤维化的机制及中医药防治研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(7): 1101-1106. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2024.07.019.
- [22] WU SH, HE YH, LI JX, et al. Overview of the role of metabolic reprogramming of hepatic stellate cells in liver fibrosis[J]. *J Guangdong Med Coll*, 2024, 42(5): 518-522, 534. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2024.05.013. 武士豪, 何钰宏, 李嘉兴, 等. 肝星状细胞的代谢重编程在肝纤维化发展中的研究现状[J]. *广东医科大学学报*, 2024, 42(5): 518-522, 534. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2024.05.013.
- [23] ZHOU YQ, YAN JX, HUANG H, et al. The m(6)a reader IGF2BP2 regulates glycolytic metabolism and mediates histone lactylation to enhance hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(3): 189. DOI: 10.1038/s41419-024-06509-9.
- [24] LEE NCW, CARELLA MA, PAPA S, et al. High expression of glycolytic genes in cirrhosis correlates with the risk of developing liver cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 138. DOI: 10.3389/fcell.2018.00138.
- [25] 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.
- [26] DU DY, LIU C, QIN MY, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutic targets for hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 558-580. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.019.
- [27] 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.
- [28] WANG XH, WANG YG, BAI B, et al. PKM ζ , a brain-specific PKC ζ isoform, is required for glycolysis and myofibroblastic activation of hepatic stellate cells[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2025, 19(3): 101429. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.101429.
- [29] LI LS, LEI Q, ZHEN YF, et al. Lactate dehydrogenase inhibition protects against hepatic fibrosis by regulating metabolic reprogramming of hepatic stellate cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(50): 27953-27964. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c08211.
- [30] MARTÍNEZ GARCÍA de la TORRE RA, VALLVERDÚ J, XU ZQ, et al. Trajectory analysis of hepatic stellate cell differentiation reveals metabolic regulation of cell commitment and fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1489. DOI: 10.1038/s41467-025-56024-4.
- [31] EZHILARASAN D. Mitochondria: A critical hub for hepatic stellate cells activation during chronic liver diseases[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(4): 315-322. DOI: 10.1016/j.hbpd.2021.04.010.
- [32] PAN M, LI HY, SHI XY. A new target for hepatic fibrosis prevention and treatment: The Warburg effect[J]. *Front Biosci*, 2024, 29(9): 321. DOI: 10.31083/j.fbl2909321.
- [33] XIAO Y, WU ZN, LU J, et al. Role of metabolic reprogramming-mediated hepatic stellate cell activation in the pathogenesis of hepatic fibrosis[J]. *Chin J Hepatol*, 2024, 32(11): 1053-1056. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240223-00088. 肖滢, 吴治念, 鲁洁, 等. 代谢重编程介导的肝星状细胞活化在肝纤维化发生机制中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(11): 1053-1056. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240223-00088.
- [34] LEE JL, WANG YC, HSU YA, et al. Galectin-12 modulates Kupffer cell polarization to alter the progression of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Glycobiology*, 2023, 33(8): 673-682. DOI: 10.1093/glycob/cwad062.
- [35] FILALI-MOUNCEF Y, HUNTER C, ROCCIO F, et al. The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease[J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 50-72. DOI: 10.1080/15548627.2021.1895658.
- [36] 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.
- [37] FONDEVILA MF, NOVOA E, GONZALEZ-RELLAN MJ, et al. p63 controls metabolic activation of hepatic stellate cells and fibrosis via an HER2-ACC1 pathway[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(2): 101401. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101401.
- [38] BATES J, VIJAYAKUMAR A, GHOSHAL S, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibition disrupts metabolic reprogramming during hepatic stellate cell activation[J]. J Hepatol, 2020, 73(4): 896-905. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.037.
- [39] DELGADO ME, CÁRDENAS BI, FARRAN N, et al. Metabolic reprogramming of liver fibrosis[J]. Cells, 2021, 10(12): 3604. DOI: 10.3390/cells10123604.
- [40] 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.
- [41] SUK FM, HSU FY, LEE YC, et al. Dietary oxidized frying oil activates hepatic stellate cells and accelerates the severity of carbon tetrachloride- and thioacetamide-induced liver fibrosis in mice[J]. J Nutr Biochem, 2023, 115: 109267. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109267.
- [42] YIN XC, PENG J, GU LH, et al. Targeting glutamine metabolism in hepatic stellate cells alleviates liver fibrosis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(11): 955. DOI: 10.1038/s41419-022-05409-0.
- [43] LI L, LEI Q, ZHEN Y, et al. Lactate dehydrogenase inhibition protects against hepatic fibrosis by regulating metabolic reprogramming of hepatic stellate cells[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(50): 27953-27964. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c08211.
- [44] YING KL, ZENG Y, XU J, et al. LncRNA SNHG11 reprograms glutaminolysis in hepatic stellate cells via Wnt/ β -catenin/GLS axis[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 221: 116044. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116044.
- [45] HUANG RH, CUI HY, YAHYA ALI ALSHAMI MA, et al. LOX-1 rewires glutamine ammonia metabolism to drive liver fibrosis[J]. Mol Metab, 2025, 96: 102132. DOI: 10.1016/j.molmet.2025.102132.
- [46] ZHAO XT, AMEVOR FK, XUE XY, et al. Remodeling the hepatic fibrotic microenvironment with emerging nanotherapeutics: A comprehensive review[J]. J Nanobiotechnol, 2023, 21(1): 121. DOI: 10.1186/s12951-023-01876-5.
- [47] YAN YF, ZENG JF, XING LH, et al. Extra- and intra-cellular mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Biomedicines, 2021, 9(8): 1014. DOI: 10.3390/biomedicines9081014.
- [48] DU K, CHITNENI SK, SUZUKI A, et al. Increased glutaminolysis marks active scarring in nonalcoholic steatohepatitis progression[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2020, 10(1): 1-21. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.12.006.
- [49] EL-ASHMAWY NE, AL-ASHMAWY GM, FAKHER HE, et al. The role of WNT/ β -catenin signaling pathway and glutamine metabolism in the pathogenesis of CCl₄-induced liver fibrosis: Repositioning of niclosamide and concerns about lithium[J]. Cytokine, 2020, 136: 155250. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155250.
- [50] LI CZ, GUI G, ZHANG L, et al. Overview of methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) as an anticancer target: Structure, function, and inhibitors[J]. J Med Chem, 2022, 65(14): 9531-9547. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00395.
- [51] ALARCÓN-VILA C, INSAUSTI-URKIA N, TORRES S, et al. Dietary and genetic disruption of hepatic methionine metabolism induce acid sphingomyelinase to promote steatohepatitis[J]. Redox Biol, 2023, 59: 102596. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102596.
- [52] RAMANI K, YANG HP, KUHNENKAMP J, et al. Changes in the expression of methionine adenosyltransferase genes and S-adenosylmethionine homeostasis during hepatic stellate cell activation[J]. Hepatology, 2010, 51(3): 986-995. DOI: 10.1002/hep.23411.
- [53] LI ZH, WANG FX, LIANG BY, et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: An update on molecular mechanism and therapeutic implication[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7.
- [54] YANG B, LU LQ, XIONG T, et al. The role of forkhead box M1-methionine adenosyltransferase 2A/2B axis in liver inflammation and fibrosis[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8388. DOI: 10.1038/s41467-024-52527-8.
- [55] CHENG FY, SU SY, ZHU XF, et al. Leptin promotes methionine adenosyltransferase 2A expression in hepatic stellate cells by the downregulation of E2F-4 via the β -catenin pathway[J]. FASEB J, 2020, 34(4): 5578-5589. DOI: 10.1096/fj.201903021RR.
- [56] TONG GZ, CHEN XX, LEE J, et al. Fibroblast growth factor 18 attenuates liver fibrosis and HSCs activation via the SMO-LATS1-YAP pathway[J]. Pharmacol Res, 2022, 178: 106139. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106139.
- [57] YAN GJ, LIN Y, SU HJ, et al. Association between glycolysis and mitochondrial dysfunction and its potential value in liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(8): 1931-1936. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.042.
- 颜耿杰, 林镛, 苏会吉, 等. 糖酵解与线粒体功能障碍的关系及其在肝脏疾病中的潜在价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1931-1936. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.042.

收稿日期: 2025-04-17; 录用日期: 2025-06-13

本文编辑: 刘晓红

引证本文: CHEN YT, DOU J, LI X, et al. The metabolic reprogramming mechanisms of liver fibrosis in metabolic associated fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(12): 2622-2628.

陈苑彤, 窦婧, 李雪, 等. 代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的代谢重编程机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(12): 2622-2628.