

肝脏脂质代谢在代谢相关脂肪性肝病中的研究进展

李旭轩,刘哲璇(综述),罗雨欣,张晓岚*(审校)

(河北医科大学第二医院鹿泉院区消化内科,河北 石家庄 050200)

[摘要] 代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是目前全世界范围内最为常见的慢性肝脏疾病,其发病率在我国呈现逐年上升的趋势,其最为显著的病理特征为肝细胞的脂肪变性和炎症改变,并导致一系列的疾病谱进展,最终引起肝细胞癌。目前研究表明,肝细胞的脂质代谢紊乱如脂肪酸的合成、氧化以及转运途径异常在 MAFLD 的发生发展中起着至关重要的作用,了解 MAFLD 病理情况下肝细胞脂质代谢重编程及其调控机制对于进一步研究疾病治疗、预后有着诸多意义。此文着重介绍生理情况和 MAFLD 病理情况下肝细胞的脂质代谢特点,最新的研究方向以及 MAFLD 临床治疗靶点及策略,以期针对 MAFLD 的脂质代谢紊乱提供更多的疾病研究和治疗思路。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;脂质代谢;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.11.005

[中图分类号] R575.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)11-1277-06

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前全世界范围内最为常见的慢性肝脏疾病,影响全球约 32.4% 的人口^[1],同时 NAFLD 相关肝细胞癌的发病率逐年上升并逐渐成为其主要病因。随着对于代谢综合征认识的不断加深,发现 NAFLD 更容易发生在患有肥胖、2 型糖尿病等代谢相关疾病的人群之中,鉴于 NAFLD 与代谢障碍之间的密切关联,国际专家小组已达成了以“代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)”取代现有命名:“NAFLD”的国际共识,我国也在《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)》中将 NAFLD 重新定义为 MAFLD,因此,在人体代谢相关方面寻找 MAFLD 的病理生理特点以及临床治疗方式已经是目前 MAFLD 研究的趋势所在。肝脏内异常的代谢环境与 MAFLD 疾病发生发展之间的联系密不可分,“二次打击”假说揭示了脂质代谢紊乱引起脂质在肝细胞内的蓄积,进而导致细胞脂毒性作用和内质网应激,引发肝细胞炎症等相关反应^[2]。肝脏脂质代谢涉及多种脂质的摄取、合成以及转运途径,包括脂肪酸和三酰甘油(triglycerides, TG)等,当这些途径之间的平衡发生改变时,肝细胞中的脂质便

开始蓄积,从而成为引发炎症的导火索。因此,本文就 MAFLD 生理和病理环境下肝脏脂质代谢变化特点、脂代谢新兴治疗靶点和策略研究进展作一综述,以期在肝脏脂质代谢途径层面阐释 MAFLD 病理机制及治疗靶点。

1 肝脏脂质代谢的生理过程

肝脏脂质代谢分为脂质的摄取和输出,在生理情况下,二者呈现动态平衡的关系。从膳食中摄取脂肪酸(fatty acid, FA)以及脂质的从头合成(de novo lipogenesis, DNL)是 2 种最为重要的脂质来源。膳食中的脂肪酸摄入主要依赖肝细胞的脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport proteins, FATP)以及细胞分子 CD36 的共同调控^[3]。肝脏中的 FATP 亚型主要为 FATP2 和 FATP5。有研究^[4]表明,沉默 FATP2 可以导致小鼠肝脏 TG 水平降低以及对饮食性肥胖的抵抗;CD36 则是一种跨膜蛋白,在肝脏脂质转运、氧化、合成等过程中发挥调控作用,生理情况下,CD36 在肝细胞表面的表达较少,而在肝细胞脂肪变性的病理状态下,CD36 表达显著增加,CD36 在肝脏中表达的缺乏可以通过抑制脂质从头合成中关键酶的表达来改善高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的 MAFLD,证实 CD36 的表达水平与 MAFLD 的发生发展密切相关^[5-6]。DNL 能够使肝脏由乙酰辅酶 A(acetyl-Coenzyme A, acyl-CoA)合成新的脂肪酸,其底物一般为膳食中摄入的葡萄糖,目前已知 DNL 存在 2 种主要的转录调控,即甾

[收稿日期]2025-06-19

[作者简介]李旭轩(1998-),男,河北保定人,河北医科大学第二医院鹿泉院区医师,医学硕士,从事消化内科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: xiaolanzh@126.com

醇调节原件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c)和碳水化合物原件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP), 2种途径分别依赖胰岛素信号和葡萄糖浓度的增加而激活。脂质的输出手段主要依赖脂肪酸 β -氧化以及依靠极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL)运输TG, 其中前者通过胞内过氧化物酶体和细胞色素共同介导^[7], 在血浆中葡萄糖含量较低时, 消耗脂肪为细胞供能, 而后者则直接通过分泌胞的方式, 减少TG在胞内的堆积^[8]。因此, 在生理情况下, 4种细胞代谢活动维持着动态平衡的关系, 共同确保肝细胞的脂质代谢稳态。

2 在MAFLD病理条件下脂代谢的失衡

肝细胞内脂质的堆积是MAFLD最为显著的特征, 脂质摄入和输出中的任何一个环节出现紊乱均会导致脂质在肝细胞内的异常蓄积, 因此阐释MAFLD病理条件下脂质的输入及输出特点对于了解MAFLD疾病特点及治疗至关重要。

2.1 MAFLD中脂质合成的异常改变

肝脏DNL增加已经成为MAFLD患者的一个显著特征, 与健康受试者相比, MAFLD患者的DNL发生率增加约3倍之多^[9]。DNL能够使肝脏利用acyl-CoA合成新的脂肪酸, 其受到SREBP1c和ChREBP两种途径的调控, 这两种途径分别通过胰岛素信号通路和葡萄糖浓度升高来诱导。对于SREBP-1c调控通路而言, 选择性调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白C1(mammalian target of rapamycin C1, mTORC1)信号转导可有利于MAFLD的预防, 特异性肝细胞卵泡蛋白(protein folliculin, FLCN)、Flcn基因缺失可抑制mTORC1表达, 导致核易位和转录因子E3/B(transcription factor E3/B, TFE3/B)家族的磷酸化, 激活TFE3/B介导的胰岛素诱导基因2(insulin-induced gene 2, Insig2)使SREBP1c的蛋白水解, 从而抑制SREBP1c介导的DNL过程, 从而使小鼠免于发生MAFLD^[10]; 与SREBP1c不同, 肝脏ChREBP通过餐后血浆葡萄糖含量升高激活, 使肝细胞内糖酵解活性增强。有研究^[11]表明, 葡萄糖佐以正常饮食可以使小鼠肝脏ChREBP mRNA总量升高6倍, 利用抗体测定ChREBP蛋白表达来反映ChREBP mRNA变化, 发现补充葡萄糖的正常饮食和HFD均可显著升高ChREBP mRNA的表达, 而补充果糖则并未出现类似作用; HFD喂养的小鼠肝

细胞中含钾通道四聚结构域17(potassium channel tetramerization domain containing 17, Kctd17)的表达增加, 引起ChREBP蛋白表达升高, 从而使小鼠肝脏细胞脂肪变性以及糖耐受受损加剧, 证实葡萄糖对于ChREBP起到调控的主导作用, 以及葡萄糖浓度对于DNL存在重要影响^[12]。因此, 两条关键DNL通路对肝细胞脂质代谢稳态具有重要的调控作用, 目前仍需要更多的研究对其具体的作用机制进行探究。

2.2 脂质氧化输出障碍在MAFLD发病中的作用

脂肪酸氧化(oxidation of fatty acid, FAO)主要在线粒体中进行, 在循环中葡萄糖含量较低时为机体生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)供能, 目前认为, 过氧化物酶体增植物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR α)通路是调控FAO的主要通路, PPAR α 的激活调控氧化过程关键酶、过氧化物酶体和细胞色素等一系列涉及FAO步骤的基因表达情况。利用西方饮食(western diet, WD)诱导小鼠MAFLD, 单独敲除肝脏ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)以及联合敲除乙酰辅酶A合成酶(acetyl-CoA synthetase, ACS)均会导致肝脏细胞脂肪蓄积加剧, 而这一现象则是由于PPAR α 在肝细胞中的表达减少导致FAO活性降低所引起的, 同时也印证了特定细胞酶系的存在在肝细胞脂质代谢中的重要作用^[13]。此外, 一种新兴起的5:2间歇性禁食方式被证实在控制肥胖等代谢综合征方面存在诸多积极意义, 5:2间歇性禁食模型小鼠可以在不减少总能量摄入的情况下缓解WD诱导的NAFLD及肝纤维化, 同时小鼠血清中PPAR α 主要配体游离脂肪酸显著升高, 并检测到PPAR α 下游CYP4A10、CYP4A14以及磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶1(phosphoenolpyruvate carboxykinase 1, PCK1)表达增加, 从而起到抵抗MAFLD致病的效果, 而这种现象在PPAR α 敲除后消失, 证实PPAR α 的稳态在抵抗脂肪酸紊乱以及抵抗MAFLD中起到的重要作用^[14]。

人体内FA主要以TG的形式储存在细胞中, TG是FA在细胞内和血浆中储存、运输的主要形式, 在人体肝脏代谢稳态的情况下, 每天都有大量FA在肝细胞内被摄取、加工以及运输, 仅有少量(约5%)以TG形式储存在肝细胞中。从血浆中摄取以及肝脏从头合成来源的FA, 与FA氧化磷酸化和分泌到血浆中的VLDL-TG总量大体平衡, 而一

且平衡关系打破,便会引起 TG 脂滴在肝细胞中的蓄积,引发一系列肝脏炎症毒性反应^[15-16]。VLDL 由 ApoB、胆固醇、TG 以及磷脂构成,编码 ApoB 以及内质网中微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride protein, MTP)的基因出现突变往往会导致肝脏 VLDL 的组装及分泌缺陷。富含小异亮氨酸的蛋白 1(small leucine-rich protein 1, SLRP1)的肝脏特异性基因敲除小鼠 SLRP1-LKO 身上观察到 VLDL 分泌的显著减少,在正常饮食下诱导表现出肝脂肪变性^[17];跨膜蛋白 6 超家族成员 2 (transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)于 2000 年首次发现,一份报告中指出, TM6SF2^{-/-}大鼠肝脏平均 TG 含量相较于野生型高出 6 倍,其 VLDL-TG 分泌速率显著降低,并确定 TM6SF2 主要存在于光面内质网以及内质网-高尔基体中间分隔内,通过与 ApoB-48 和长链脂酰 CoA 合酶(long chain acyl-CoA synthetase, ACSL)共同作用介导 ApoB 的酯化^[18];液泡膜蛋白 1 (vacuole membrane protein 1, VMP1)是一种内质网跨膜蛋白, Jiang 等^[19]分别构建特异性肝脏和肝细胞 VMP1 敲除(L-VMP1 KO 以及 H-VMP1 KO)小鼠,发现其中 H-VMP1 KO 小鼠表现出明显的肝脏 TG 的含量升高, L-VMP1 KO 以及 H-VMP1 KO 小鼠模型 ApoB100 的蛋白和基因表达量在构建第 2 周时均显著下调,代谢组学显示 VMP1 的特异性敲除降低了肝细胞中 Ptd-Chol 和磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)的水平,而这种差异在 VMP1 敲入小鼠(VMP1 KI)身上纠正,并最终推测 VMP1 可能定位在内质网脂质双分子层中,通过诱导运输 VLDL 脂蛋白的合成来减轻小鼠肝脏炎症。从现有的研究来看,脂质蓄积主要取决于 FA 合成 TG 以及 TG 在 VLDL 中装配和运输出胞之间的平衡,目前已有大量研究应用基因敲除小鼠对 2 个步骤中的不同蛋白进行检测,并且已经在某些关键酶系上有了较为详细地描述,但由于 TG 代谢涉及诸多通路及生物活性分子,以及其在 MAFLD 发生发展中的重要作用,在未来仍需要更多对脂质摄取及输出的探索。

3 脂质代谢成为 MAFLD 研究的新兴方向

3.1 胆汁酸代谢对 MAFLD 的影响 近年来,肠肝对话逐渐进入研究者的视野之中,由于肠道和肝脏在解剖以及代谢物相互影响层面的特殊性,许多研究者们往往更加倾向于在肠道和肝脏之间互相探讨

疾病规律和治疗手段。胆汁酸是脂质代谢中的重要调控物质,其排入肠道中后被微生物群进一步修饰,不同种类胆汁酸以及其被肠道菌群修饰的差异被证实与 MAFLD 之间存在不容忽视的联系。猪去氧胆酸(hyodeoxycholic acid, HDCA)水平在 MAFLD 患者及小鼠血清中降低,膳食补充 HDCA 则能够以激活肝脏 PPAR α 通路依赖性的方式改善肝细胞 FAO,减轻雄性小鼠 MAFLD,而这是通过增加 PPAR α 蛋白在细胞核内和细胞质中表达量的比值来实现的^[20]。3-琥珀酰化胆酸(3-succinyl coenzyme A, 3-sucCA)与 MAFLD 的疾病严重程度呈负相关,并进一步鉴定出单形拟杆菌无论在体内还是体外均为 3-sucCA 的主要生产者,此外研究者还阐明了 3-sucCA 可以通过促进肠道嗜黏阿克曼菌的生长来缓解 MAFLD,为肠-肝轴相关代谢产物及肠道菌群的相互作用提供了全新的思路^[21]。

3.2 脂质代谢酶核苷酸甲基化在 MAFLD 中的调控作用 越来越多的研究^[22]证明,表观遗传学在 MAFLD 病生改变方面提供了许多新的见解。核苷酸甲基化可以通过促进或抑制生理状态下细胞的生长来改变其稳态,因此异常的甲基化可能会改变细胞的生理功能甚至引起疾病的发生。核苷酸甲基化失调是引起 MAFLD 的主要表观遗传变化之一。与轻度肝纤维化相比,晚期重度肝纤维化患者具有 69 247 个差异甲基化 CpG 位点,晚期 MAFLD 组患者对于组织修复基因表现出低甲基化和过表达现象^[23];肉碱脂酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1A)是脂肪酸 β -氧化的限速酶,表观遗传学检测发现, HFD 喂养的大鼠其 CPT1A 的甲基化水平显著降低, H3K4Me2 水平增加,导致 CPT1A 表达量提高,引起脂质在肝细胞中的堆积从而加速脂质运输至线粒体进行 β -氧化^[24]。目前已经有十余种 MAFLD 患病风险相关单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)被鉴定,许多经典 SNP 诸如 PNPLA3、TM6SF2 以及 MBOAT7 等已经在多项研究中被证实,其效果已得到充分验证,然而, DNA 的甲基化并非是一成不变的,十分容易受到环境、饮食、衰老以及肠道微生态的影响,因此,由于 DNA 甲基化的稳定性很难维持,利用 DNA 甲基化来评估 MAFLD 疾病状态及诊断仍需要进行更多的工作。

3.3 细胞器互作与 MAFLD 脂代谢的关系 亚细胞层面的细胞器活动同样对脂质代谢以及 MAFLD 有着重要影响。早在 20 世纪 70 年代,研究人员通

过电子显微镜观察到线粒体膜和内质网膜之间存在紧密接触,后来将这一部分称为线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs), MAMs 确保了线粒体和内质网在进行以及协调胞内复杂生命活动时可以通过直接紧密接触来提高工作效率以及减少失误。MAMs 与多种线粒体形态、细胞信号通路调控以及内质网应激相关, MAMs 可以充当分子功能聚集的结构桥梁,特别是 Ca^{2+} 、脂质以及活性氧等物质在两种细胞器之间的交换,当 MAMs 连接出现问题,相关疾病也会随之而来^[25-26]。线粒体融合蛋白 2 (mitofusion 2, Mfn2) 是 MAMs 中起到主要物理连接作用的蛋白之一,无论是 MAFLD 患者还是 HFD 喂养的大鼠,体内 Mfn2 的表达均有显著下调,肝脏特异性敲除 Mfn2 之后小鼠肝脏细胞凋亡加剧,增殖活跃,并导致了整个肝脏的炎症反应,而利用腺病毒过表达 Mfn2 之后此现象消失,这说明 MAMs 及其相关物理连接蛋白具有作为 MAFLD 治疗靶点的潜力^[27]; Mic19 是线粒体接触位点和嵴组织系统复合物的关键亚基,肝脏特异性敲除 Mic19 导致小鼠肝细胞中内质网与线粒体之间的接触减少,线粒体脂质代谢紊乱以及嵴瓦解,损害肝细胞线粒体脂肪酸 β -氧化以及脂质代谢,从而诱导自发性 NAFLD 发生,而 Mic19 的重新表达则可以很好地逆转这一效果,过表达则会对蛋氨酸-胆碱缺乏饮食(methionine-choline deficient diet, MCD)对小鼠 MAFLD 的诱导起到抵抗作用^[28]。总之,MEMs 作为一个新兴的 MAFLD 靶点有着极大的 MAFLD 治疗潜力,亟待更多的工作对其进行挖掘。

4 靶向脂质代谢的治疗及策略

运动以及生活方式改变依然是最为推荐的 MAFLD 治疗手段,但药物靶向肝脏脂质代谢通路是一个十分具有潜力的治疗方向。二酰基甘油酰转移酶 2 (diacylglycerol acyltransferase 2, DGAT2) 参与 TG 合成的最后一步,其特异性抑制剂在临床实验中已经显示出对肝脏单纯脂肪变性的良好疗效,目前已有研究^[29]表明, DGAT2 抑制剂可以有效减少 SREBP1c 蛋白的裂解从而减少脂质的从头合成,降低肝脏中 TG 的积累,同时, DGAT2 抑制剂可提高内质网中 PE 水平,抑制 SREBP1c 的裂解,而在动物层面, DGAT2 的过表达则可降低 ER 中 PE 浓度,增加 SREBP1c 的裂解,从而导致肝脏的脂代谢紊乱。也有研究^[30]表明,向 HFD 喂养的大

鼠每周 3 次肌内注射 1 000 U/kg 维生素 D3 可以显著改善大鼠血清脂代谢相关生化指标,降低 SREBP1c 以及提高 PPAR α 的表达,证实了维生素 D3 通过减少 SREBP1c 表达来起到对 MAFLD 的治疗效果。法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 是一种胆汁酸 (bile acid, BA) 激活的核受体超家族成员,作为 SREBP1c 的下游通路,其在肠道和肝脏中高度表达,不仅参与肠屏障完整性以及肠道菌群稳态的构建,还参与调控胆汁酸稳态、肝脏糖异生、肝脏脂质代谢等极为重要的代谢活动^[31]。2015 年一项多中心 FXR 受体配体奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA) 治疗 NAFLD 的 FLINT 试验结果证实, FXR 激动剂 OCA 能够显著改善 NAFLD 的组织学病理特征,包括肝脏脂肪变性以及肝纤维化^[32]; 一项纳入 931 例由 NAFLD 所引起的肝纤维化患者 (F2、F3 期) 的 RCT 多中心临床试验^[33]表明,将受试者随机纳入对照组、OCA 10 mg/d 组以及 OCA 30 mg/d 组,进行为期 18 个月的干预,采用无创检测 (non-invasive test, NIT) 的方式对患者进行评估,结果显示,接受 OCA 治疗的患者与对照组相比,血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶表达以及肝纤维化评分持续且快速降低,在第 18 个月时, OCA 30 mg 干预组瞬时纤维弹性成像观察到肝脏硬度下降,并且患者肝纤维化程度越严重, OCA 的治疗效果就越显著。由此可见, OCA 有希望成为一种理想的 MAFLD 疗法。

胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP1-RAs) 似乎对 MAFLD 的治疗大有裨益。GLP1-RAs 模拟生理性 GLP1 的作用,例如刺激胰岛素分泌,抑制胰高血糖素、胃肠道分泌物分泌和胃蠕动,通过增强饱腹感来减少食物摄入量^[34]。利用不同浓度梯度索马鲁肽 0.1 mg、0.2 mg 或 0.4 mg 在活检证实的 NAFLD 和 F1~F3 期肝纤维化患者中进行测试,结果显示 0.1 mg 索马鲁肽干预组中有 40% 的患者实现了 NAFLD 消退而纤维化好转, 0.2 mg 组和 0.4 mg 组中则分别为 36%、59%, 而安慰剂组则仅有 17%, 此外在 0.4 mg 组中,患者平均体重减轻了 13%^[35]。甲状腺激素参与 TG 和脂肪酸代谢的调节,瑞美替罗是一种靶向肝脏的甲状腺激素 β -受体激动剂,一项 RCT 临床研究表明,将 966 例 NAFLD 以及 F1、F2、F3 阶段纤维化的患者按 1:1:1 的比例随机分配入对照组 ($n=321$)、瑞美替罗 80 mg 组 ($n=322$) 以及瑞美替罗 100 mg 组 ($n=323$), 设置 NAFLD 症

状缓解且肝纤维化不恶化以及肝纤维化改善且NAS评分不恶化为2个干预主要终点,进行为期52周的治疗,结果显示,各组研究均达到双主要终点,80 mg组中的25.9%患者和100 mg组中30%患者分别达到NAFLD症状缓解且纤维化没有恶化的主要终点,而安慰剂组为9.7% ($P < 0.001$);80 mg组和100 mg组分别有24.2%、25.9%患者实现了至少一个阶段的纤维化改善,且NAS评分没有加重,而安慰剂组仅为14.2% ($P < 0.001$)^[36]。瑞美替罗成为首个FDA批准用于治疗中重度肝纤维化的MAFLD成人患者的药物,而这无疑是MAFLD药物治疗研究领域的重大里程碑。

5 小结与展望

肝脏的脂质代谢在MAFLD发病原因中所占的地位不容小觑,其涉及机制繁复,调控通路以及关键酶系众多,需要多器官共同作用才能维持其脂质代谢稳定不受侵扰;而另一方面,肝脏脂质代谢紊乱的补偿机制众多,在干预手段相同的情况下,所体现出的代谢表型也往往存在较大差异,因此,仅着眼于先前的证据来研究MAFLD的发生发展已然不足,在未来应强调多靶点联合治疗和跨学科研究,认识到代谢—免疫—微环境交互之间的重要性,以及利用当前飞速发展的人工智能进行药物的筛选优化等,从而更好地拓宽眼界。

[参考文献]

[1] Lou TW, Yang RX, Fan JG. The global burden of fatty liver disease; The major impact of China[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2024, 13(1):119-123.

[2] Ma KL, Ruan XZ, Powis SH, et al. Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation in hepatic cells and fatty livers of apolipoprotein E knockout mice[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3):770-781.

[3] Geng Y, Faber KN, de Meijer VE, et al. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(1):21-35.

[4] Lu Y, Yang X, Kuang Q, et al. HBx induced upregulation of FATP2 promotes the development of hepatic lipid accumulation[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 430(1):113721.

[5] Zhu W, Ma J, Zhang T, et al. Reversed role of CD36 deficiency in high-fat diet or methionine/choline-deficient diet-induced hepatic steatosis and steatohepatitis [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16:1522177.

[6] Steneberg P, Sykaras AG, Backlund F, et al. Hyperinsulinemia enhances hepatic expression of the fatty acid transporter Cd36 and provokes hepatosteatosis and

hepatic insulin resistance[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(31):19034-19043.

[7] Begriche K, Massart J, Robin MA, et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2013, 58(4):1497-1507.

[8] Feingold KR. Lipid and lipoprotein metabolism [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022, 51(3):437-458.

[9] Belew GD, Jones JG. De novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease: Quantification with stable isotope tracers [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(3):e13733.

[10] Gosis BS, Wada S, Thorsheim C, et al. Inhibition of nonalcoholic fatty liver disease in mice by selective inhibition of mTORC1[J]. *Science*, 2022, 376(6590):eabf8271.

[11] Softic S, Gupta MK, Wang GX, et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(11):4059-4074.

[12] Oh AR, Jeong Y, Yu J, et al. Hepatocyte Kctd17 inhibition ameliorates glucose intolerance and hepatic steatosis caused by obesity-induced chrebp stabilization[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(3):439-453.

[13] Liu JY, Kuna RS, Pinheiro LV, et al. Bempedoic acid suppresses diet-induced hepatic steatosis independently of ATP-citrate lyase[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(1):239-254.e7.

[14] Gallage S, Ali A, Barragan Avila JE, et al. A 5:2 intermittent fasting regimen ameliorates NASH and fibrosis and blunts HCC development via hepatic PPAR α and PCK1 [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(6):1371-1393.e7.

[15] Lee E, Korf H, Vidal-Puig A. An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(5):1048-1062.

[16] Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity[J]. *Hepatology*, 2004, 40(6):1387-1395.

[17] van Zwol W, Rimbart A, Wolters JC, et al. Loss of hepatic SMLR1 causes hepatosteatosis and protects against atherosclerosis due to decreased hepatic VLDL secretion[J]. *Hepatology*, 2023, 78(5):1418-1432.

[18] Luo F, Smagris E, Martin SA, et al. Hepatic TM6SF2 is required for lipidation of VLDL in a pre-golgi compartment in mice and rats[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(3):879-899.

[19] Jiang X, Fulte S, Deng F, et al. Lack of VMP1 impairs hepatic lipoprotein secretion and promotes non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3):619-631.

[20] Zhong J, He X, Gao X, et al. Hyodeoxycholic acid ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting RAN-mediated PPAR α nucleus-cytoplasm shuttling[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):5451.

[21] Nie Q, Luo X, Wang K, et al. Gut symbionts alleviate MASH through a secondary bile acid biosynthetic pathway[J]. *Cell*, 2024, 187(11):2717-2734.e33.

[22] Zhu X, Xia M, Gao X. Update on genetics and epigenetics in

- metabolic associated fatty liver disease [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2022, 13; 20420188221132138.
- [23] Murphy SK, Yang H, Moylan CA, et al. Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 1076-1087.
- [24] Moody L, Xu GB, Chen H, et al. Epigenetic regulation of carnitine palmitoyltransferase 1 (Cpt1a) by high fat diet[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(2): 141-152.
- [25] Jin C, Kumar P, Gracia-Sancho J, et al. Calcium transfer between endoplasmic reticulum and mitochondria in liver diseases[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(10): 1411-1421.
- [26] Beaulant A, Dia M, Pillot B, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria miscommunication is an early and causal trigger of hepatic insulin resistance and steatosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 710-722.
- [27] Hernández-Alvarez MI, Sebastián D, Vives S, et al. Deficient endoplasmic reticulum-mitochondrial phosphatidylserine transfer causes liver disease[J]. *Cell*, 2019, 177(4): 881-895. e17.
- [28] Dong J, Chen L, Ye F, et al. Mic19 depletion impairs endoplasmic reticulum-mitochondrial contacts and mitochondrial lipid metabolism and triggers liver disease[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 168.
- [29] Rong S, Xia M, Vale G, et al. DGAT2 inhibition blocks SREBP-1 cleavage and improves hepatic steatosis by increasing phosphatidylethanolamine in the ER [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(3): 617-629. e7.
- [30] Reda D, Elshopakey GE, Albukhari TA, et al. Vitamin D3 alleviates nonalcoholic fatty liver disease in rats by inhibiting hepatic oxidative stress and inflammation via the SREBP-1-c/PPAR α -NF- κ B/IR-S2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1164512.
- [31] Adorini L, Trauner M. FXR agonists in NASH treatment[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1317-1331.
- [32] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 956-965.
- [33] Rinella ME, Dufour JF, Anstee QM, et al. Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: Results from the regenerate study[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 536-548.
- [34] Grandt C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiological concepts and treatment options [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(9): 1787-1798.
- [35] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1113-1124.
- [36] Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(6): 497-509.

(本文编辑:赵丽洁)