

肝疾病中炎症衰老机制研究进展

徐燕萍, 陈璐玮, 刘玮丽, 陈丽英

浙江大学医学院附属邵逸夫医院全科医学科, 浙江 杭州 310016

[摘要] 肝疾病中的炎症衰老作用机制和干预措施是当前研究的热点。炎症衰老是一种与慢性炎症相关的细胞功能衰退过程, 广泛参与肝疾病的发生发展。对于病毒性肝炎, 炎症衰老的机制主要涉及氧化应激、细胞凋亡和坏死以及肠道菌群失调。非酒精性脂肪性肝病中的炎症衰老机制较为复杂, 涉及胰岛素抵抗和脂肪沉积、脂质代谢紊乱、肠道菌群失调以及NAD⁺代谢异常。肝脏肿瘤中的炎症衰老则表现为肿瘤抑制机制的减弱、肝脏微环境的重塑、代谢重编程以及免疫逃逸机制的强化。目前, 针对炎症衰老的治疗策略正在逐步发展, 抗氧化治疗、改善代谢紊乱以及免疫疗法等成为肝疾病干预的重要手段。本文重点探讨炎症衰老在肝疾病中的作用机制, 旨在为肝疾病的预防和治疗提供依据。



[关键词] 肝疾病; 炎症衰老; 作用机制; 干预; 综述

[中图分类号] R592 **[文献标志码]** A

Advances in inflammaging in liver disease

XU Yanping, CHEN Luyi, LIU Weili, CHEN Liying (Department of General Practice, Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China)

Corresponding author: CHEN Liying, E-mail: 3197020@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0002-8895-3775

[Abstract] Inflammaging is a process of cellular dysfunction associated with chronic inflammation, which plays a significant role in the onset and progression of liver diseases. Research on its mechanisms has become a hotspot. In viral hepatitis, inflammaging primarily involve oxidative stress, cell apoptosis and necrosis, as well as gut microbiota dysbiosis. In non-alcoholic fatty liver disease, inflammaging is more complex, involving insulin resistance, fat deposition, lipid metabolism disorders, gut microbiota dysbiosis,

收稿日期(Received): 2024-06-04 修改返回日期(Revised): 2024-10-25 接受日期(Accepted): 2024-11-25 网络预发表日期(Online): 2025-01-19

基金项目(Funding): 浙江省医共体建设发展齐鲁研究项目(2024ZHA-QL206)

第一作者(First author): 徐燕萍, 住院医师, 主要从事干细胞和衰老相关研究; E-mail: yanpingxu@zju.edu.cn; ORCID: 0000-0002-6133-8676

通信作者(Corresponding author): 陈丽英, 主任医师, 博士生导师, 主要从事健康管理和衰老相关研究; E-mail: 3197020@zju.edu.cn; ORCID: 0000-0002-8895-3775

and abnormalities in NAD^+ metabolism. In liver tumors, inflammaging is characterized by weakening of tumor suppressive mechanisms, remodeling of the liver microenvironment, metabolic reprogramming, and enhanced immune evasion. Therapeutic strategies targeting inflammaging have been developing recently, and antioxidant therapy, metabolic disorder improvement, and immunotherapy are emerging as important interventions for liver diseases. This review focuses on the mechanisms of inflammaging in liver diseases, aiming to provide novel insights for the prevention and treatment of liver diseases.

[**Key words**] Liver diseases; Inflammaging; Mechanism; Intervention; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(1): 90-98.]

[**缩略语**] 衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP); 核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB); 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF); 转化生长因子(transforming growth factor, TGF); 损伤相关模式分子(damage-associated molecular pattern, DAMP); 热休克蛋白(heat shock protein, HSP); 受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPK); 谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain like protein, MLKL); 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD); 沉默信息调节因子(silent information regulator, SIRT); 泛素特异性肽酶(ubiquitin specific peptidase, USP); 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC); 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+); 烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT); 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR); 信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT); 一般性调控阻遏蛋白激酶(general control nonderepressible, GCN); 程序性死亡配体(programmed death-ligand, PD-L); 程序性死亡(programmed death, PD)

肝脏作为人体内重要的代谢枢纽,承担着解毒、物质代谢和生物合成等关键生理功能。然而,近年来由于全球生活方式的改变以及环境因素的复杂化,肝疾病发生率显著上升,成为一个迫切需要解决的公共卫生问题。特别是病毒性肝炎,如乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒,依然在发展中国家广泛流行,成为公共卫生领域的重要议题^[1]。另外,代谢相关脂肪性肝病的全球患病率高达25%,其对人类健康的威胁及造成的经济负担不容小觑,且目前尚缺乏有效治疗手段^[2]。肝疾病的病理机制复杂,涉及免疫反应、氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等多个方面,这些过程相互作用,推动疾病进展。

炎症衰老是一种随年龄增长而出现的生理病理现象,其特征是持续的低水平炎症状态^[3-4],与细胞损伤、代谢异常等因素相关^[5]。在肝疾病中,炎症衰老的影响尤为显著,其可通过调控细

胞因子、影响DNA损伤修复机制、激活炎症信号通路和重塑免疫系统功能加剧肝脏的炎症反应和损伤进程^[6-7]。特别是炎症衰老过程中内源性分子垃圾的累积可能通过激活免疫信号通路引发慢性炎症反应并加重肝损伤,其中IL-1 β 、IL-6等细胞因子在该过程中发挥关键作用^[8-10]。

SASP是指衰老细胞进入衰老状态后分泌的一系列生物活性分子,包括细胞因子、趋化因子、生长因子和蛋白酶等^[11-12]。SASP不仅能维持衰老状态本身,还会对周围组织的微环境产生深远影响,从而影响整个生物体的健康^[13]。促炎性细胞因子IL-6和IL-8是经典的SASP,可通过激活NF- κB 信号通路促使TNF- α 分泌,进而加剧炎症损伤^[14]。此外,TGF- β 也在SASP中扮演重要角色,其通过抑制NF- κB 活性促进肿瘤微环境中的先天性免疫,从而促进M2型巨噬细胞极化,同时抑制M1型巨噬细胞和肿瘤相关巨噬细胞激活,

减少细胞因子产生,调节肿瘤微环境的免疫抑制状态^[15]。衰老细胞的SASP可促进炎症和加速肿瘤生长,因此预防和干预SASP发生显得尤为重要^[16]。临床上,可以通过酶联免疫吸附试验、细胞因子芯片和质谱分析等方法对特定细胞因子进行定量分析,以揭示细胞因子在免疫反应、炎症反应或肿瘤微环境中的作用,为疾病诊断、治疗以及预后评估提供重要的生物标志物支持。

研究表明,炎症衰老与肝疾病之间存在密切联系。肝脏作为重要的免疫器官,其功能的任何改变都可能影响炎症衰老的进程。同时,肝疾病也可能通过影响代谢和免疫功能加剧炎症衰老的程度。本文聚焦于肝疾病中的炎症衰老具体作用机制,旨在为肝疾病的预防策略和治疗方案的优化提供理论支撑。

1 病毒性肝炎中的炎症衰老机制

病毒性肝炎是一种以肝脏炎症为特征的疾病,患者体内存在显著的炎症衰老迹象,这种持续的炎症状态不仅标志着衰老的开始,还可能导致健康衰退和老化相关疾病。持续的炎症反应可导致肝细胞功能下降和全身性炎症反应增加,影响肝脏的合成、代谢和解毒功能,加剧肝损伤,还可能通过血液循环影响全身健康,增加并发症风险。

1.1 氧化应激

病毒感染是触发炎症衰老的初始因素,病毒感染导致的免疫激活和氧化应激可能是其中的关键因素^[17]。肝炎病毒通过感染肝细胞激活宿主的免疫系统,导致大量炎症细胞如巨噬细胞和淋巴细胞的浸润,以及炎症因子TNF- α 、IL-6的释放,这些变化引发活性氧水平的急剧上升;活性氧的累积对肝细胞造成直接损伤,包括膜结构和线粒体等细胞器的损伤,并进而加剧氧化应激状态,形成一个自我维持的恶性循环^[18]。这不仅加剧了肝组织炎症反应,还通过影响细胞内的蛋白质、脂质及核酸等生物大分子导致广泛的细胞功能障碍和结构破坏。

病毒感染引起的氧化应激具有深远的影响。研究显示,氧化应激会导致DNA氧化损伤,引起生物体内DAMP产生和细胞因子释放^[17,19]。值得注意的是,这一过程与自然衰老过程相似,两者均能显著提高活性氧水平。持续的活性氧水平

升高及其引发的DNA损伤积累加剧了肝脏炎症,同时加速了组织老化过程^[18]。

1.2 细胞凋亡和坏死

病毒的复制过程可能触发肝细胞内凋亡途径,导致肝细胞凋亡和坏死^[20]。这些死亡的细胞会释放细胞因子和趋化因子,吸引免疫细胞进入肝脏,进一步加剧肝组织炎症反应。此外,由于感染等外源性因素导致内部细胞炎症性死亡也促进了炎症进展^[21-22]。肝细胞坏死的特征是细胞肿胀、膜完整性丧失,细胞内容物释放到细胞外环境中,细胞内钙浓度增加并产生活性氧,最终导致不可逆转的细胞损伤。DAMP、尿酸、核小体和HSP家族成员(HSP70、HSP60和GP96)可以直接或间接激活和募集免疫细胞,从而引发炎症或免疫抑制^[23-24]。研究发现肝细胞中RIPK3上调,推测RIPK3依赖性坏死性凋亡在炎症和肝细胞死亡中可以发挥作用^[25]。磷酸化MLKL是坏死性凋亡过程中的关键蛋白,其活化后能够触发细胞膜破裂,从而导致细胞内容物外泄,进一步促进炎症反应形成。使用抗磷酸化MLKL抗体进行免疫染色不仅可以准确识别坏死性凋亡,还为研究肝细胞坏死的机制提供了有效工具^[26]。

1.3 肠道菌群失调

健康的肠道微生物组对于身体新陈代谢、抗感染性、炎症调节、自身免疫、癌症预防以及脑-肠轴调节至关重要^[27]。研究表明,肠道菌群失调在病毒性肝炎患者中普遍存在^[28],可能导致肠道内有害细菌增加和有益细菌减少,进而产生更多的内毒素和其他有害物质^[29]。这些物质通过肠肝循环进入肝脏,进一步刺激肝组织炎症反应,形成恶性循环。

2 非酒精性脂肪性肝病中的炎症衰老机制

NAFLD中的炎症衰老体现为肝细胞功能障碍和代谢紊乱加剧。与酒精性肝炎不同,NAFLD中炎症衰老的细胞表现为脂质代谢显著异常。在代谢异常的情况下,肝细胞内积累了大量脂肪,导致脂肪变性发生。同时,炎症因子的作用使得肝细胞对脂肪的代谢能力下降,加剧了脂肪变性的程度^[30]。这些炎症因子不仅直接损伤肝细胞,还通过激活Kupffer细胞进一步加剧肝细胞凋亡和坏死^[31]。研究表明,炎症衰老的程度与NAFLD的严重程度和预后密切相关^[31]。炎症衰

老程度较高的患者往往病情较重、预后较差。因此,针对炎症衰老的干预可能为NAFLD治疗提供新的策略。

2.1 胰岛素抵抗和脂肪沉积

衰老的肝脏对胰岛素的敏感性降低且其生长激素活性降低,可导致胰岛素抵抗、脂质积累和纤维化。研究发现,肝细胞衰老的诱导可通过蛋白激酶B下游途径的解离引起选择性胰岛素抵抗^[32],可能通过激活或抑制SIRT和USP等信号分子进一步调节细胞代谢反应。SIRT1可诱导脂肪组织褐化重塑,并改善高密度脂蛋白喂养小鼠的胰岛素敏感性和线粒体功能^[33]。USP10在胰岛素抵抗和肿瘤生长中发挥着重要作用,SIRT6过表达可增强USP10的作用,从而抑制小鼠NAFLD发展^[34]。

肝脏脂肪变性是NAFLD的典型组织学特征。动物研究表明肝细胞特异性衰老会诱发脂肪肝,NAFLD患者的肝活检进一步证实脂肪肝的严重程度与肝细胞衰老相关^[31]。此外,一项针对NAFLD患者的研究表明,患者肝细胞中衰老关键标志物如SA- β -Gal、p16、p21和p53等表达均增加^[35]。组蛋白乙酰转移酶p300在调节肝脏脂肪变性和细胞衰老的复杂网络中占核心地位,其通过多元化途径包括p53依赖性和p16INK4a依赖性机制在很大程度上影响细胞衰老的进程^[36]。p300介导的染色质结构调控在衰老背景下激活了一系列关键基因,这些基因驱动肝三酰甘油的合成途径,从而促进了肝脂肪变性的发生发展^[37]。此外,细胞衰老还伴随着检查点基因p21持续激活,这一过程通过p38信号通路激活诱导线粒体功能障碍及活性氧过量产生^[38]。这一连串分子事件最终削弱了细胞对氧化脂肪酸的代谢能力,加剧了肝脏内脂肪堆积现象,进一步推动了NAFLD病理进程。

2.2 脂质代谢紊乱

大量研究表明,血浆脂质组学特征与长寿有关,并且特定的脂质种类可以作为长寿的生物标志物^[39]。饱和脂肪酸与不饱和脂肪酸的比例不仅影响细胞膜的性质,还影响细胞膜对过氧化的敏感性,从而产生老化效应^[40]。脂肪酸分布异常也可能引发NAFLD。脂肪酸结合蛋白可去除细胞质中的脂肪酸并保护肝脏免受脂毒性^[41]。随着年龄增长,脂肪酸结合蛋白1水平降低并产生

脂质代谢受损,从而导致与衰老相关NAFLD。研究表明,胰脂肪酶的活性随着小鼠年龄增长而降低,而酶功能的改变可能产生各种代谢紊乱^[42-43]。NAFLD病理特征表现为不饱和脂肪酸逐步减少及三酰甘油含量增加,这与脂肪积聚和代谢紊乱密切相关;进一步分析显示,NAFLD相关HCC患者的肝组织中角鲨烯环氧化酶(胆固醇生物合成的关键限速酶)表达显著上调,该酶可促进胆固醇酯的累积及细胞增殖,进而可能加速肿瘤生长^[44]。这些发现为理解NAFLD相关HCC的发生机制提供了新的线索。

随着年龄增长,脂质代谢产物的累积逐渐达到毒性水平,从而诱发肝组织炎症反应,并推动NAFLD发展进程^[45]。值得注意的是,巨噬细胞在肝脏衰老及其炎症调控中占核心地位^[46]。衰老导致的自噬及吞噬功能减退促进了炎性体激活,维持了肝脏的持续促炎状态。巨噬细胞极化状态的改变亦不容忽视,其中M1型巨噬细胞倾向于促炎反应,而M2型则保持抗炎特性。衰老过程促进了M1型巨噬细胞的极化,加剧了肝细胞炎症,进而促进NAFLD发展^[47]。

2.3 肠道菌群失调

近年来,越来越多的研究表明肠道菌群失调在NAFLD发病中起到重要作用。肠道菌群失调可导致肠道内有害菌增加和有益菌减少,从而产生大量有害物质和细菌毒素^[48-49]。这些有害物质和毒素可以通过肠-肝轴进入肝脏,引起肝组织炎症反应和肝损伤^[50]。在NAFLD患者中,肠道内大肠杆菌数明显增加,而嗜黏蛋白阿克曼菌和双歧杆菌等有益菌数则明显减少^[51-52]。随着患者年龄增长,肠道菌群的组成和功能会发生显著变化,因此老年人更容易出现肠道菌群失调。有证据表明,富含鱼油的中等脂肪饮食通过提供丰富的 ω -3脂肪酸可以缓解年龄相关的肠道菌群变化^[53]。肠道微生物群通过Toll样受体2驱动途径上调SASP(如IL-1 β 、生长调节癌基因 α 和IL-6)和环氧化酶2表达;环氧化酶2介导的前列腺素E2通过免疫细胞前列腺素E受体4抑制抗肿瘤免疫,并促进HCC进展^[54]。这一机制揭示了肠道微生物群通过调节宿主免疫及炎症通路间接影响肿瘤发生发展的新途径。

2.4 NAD⁺代谢异常

NAMPT是细胞内NAD⁺池的重要调节剂,也

是NAD⁺挽救途径中NAD⁺合成的限速酶。在NAFLD发展过程中,肝脏脂肪变性累积,NAD⁺水平下降,NAMPT水平也下降^[55]。此外,与中年群体比较,老年NAFLD患者肝组织中NAMPT表达明显下调,进而影响NAD⁺的挽救生物合成途径^[56]。作为SIRT1的上游调控因子,NAD⁺水平变化直接影响SIRT1及NF- κ B信号通路^[57]。SIRT1在肝细胞中高表达,对肝脏糖酵解、脂质代谢、细胞凋亡、线粒体生物发生及抗炎反应等生理过程具有核心调控作用。在衰老的肝内皮窦状细胞中,SIRT1表达呈下调趋势^[58]。SIRT1通过激活线粒体生物合成、与磷酸化AMPK发挥协同作用抑制固醇调节元件结合蛋白1(一种在细胞内发挥重要调节作用的转录因子,主要参与胆固醇和脂肪酸的合成代谢调控)介导的脂肪酸合成及三酰甘油累积,从而减轻脂质生物合成负担^[59]。NF- κ B作为炎症反应的主要调节者及细胞周期和凋亡的关键转录因子,其通路激活可诱导NAFLD中慢性炎症及肝纤维化过程^[60]。综上,NAD⁺水平下降可通过影响SIRT1与NF- κ B通路平衡在NAFLD发生发展中发挥复杂而深远的调控作用。

3 肝脏肿瘤中的炎症衰老机制

HCC是一种致命的恶性肿瘤,其发生与慢性肝炎病毒感染、酒精滥用、肥胖相关代谢性疾病,以及遗传性疾病等多种因素相关。这些因素共同作用于肝脏,导致肝细胞基因组不稳定性增加、细胞信号转导途径改变,最终导致肝癌发展。细胞衰老具有抗肿瘤和促肿瘤的双重作用。一方面,细胞衰老通过阻止受损细胞的增殖来预防肿瘤发生,衰老细胞的积累可以促进组织修复、防止损伤细胞的恶性转化;另一方面,衰老细胞分泌的SASP因子可以促进炎症反应和细胞增殖,改变肝脏微环境,促进肝细胞转化和肝癌进展。

3.1 肿瘤抑制减弱

肿瘤抑制是细胞抵御肿瘤发生的关键机制,其核心在于通过多种肿瘤抑制基因和信号通路的协同作用,阻止细胞异常增殖。这一过程不仅依赖于细胞内分子的调控,还与细胞的衰老状态密切相关。在肝脏中,炎症衰老的肝细胞表现出衰老相关 β -半乳糖苷酶活性增强和p16、p21等衰老相关分子表达增加。p53和p21

等肿瘤抑制因子的激活能够诱导细胞周期停滞,阻止受损细胞无限增殖。细胞分裂周期7抑制剂和mTOR抑制剂联合用药可有效抑制p53突变的肿瘤进展^[61]。此外,衰老细胞还能通过分泌IL-1 β 和TNF- α 等SASP促进邻近细胞的炎症反应和凋亡,从而抑制肿瘤细胞生长^[62]。

3.2 肝脏微环境重塑

炎症衰老的持续存在和SASP的长期作用可能导致肝脏微环境的改变,从而促进肿瘤发展。在HCC发展过程中,IL-6、TNF- α 和IL-1 β 等SASP可以通过激活细胞内STAT3、NF- κ B和Wnt/ β -catenin等信号转导通路影响细胞的基因表达和细胞周期调控,从而为肿瘤细胞的侵袭和转移提供有利条件^[63]。IL-6可以通过JAK-STAT信号通路促进肿瘤细胞的增殖和生存,其高表达与HCC进展和预后不良相关。TNF- α 和IL-1 β 等炎症因子可以刺激血管内皮生长因子的表达,从而促进肿瘤血管的形成和肿瘤细胞的营养供应^[64]。

此外,肝脏微环境中的细胞外基质重塑也是HCC发展的关键因素。在衰老细胞的影响下,细胞外基质的沉积和降解失衡可导致肝脏纤维化和肿瘤微环境刚性增加,这不仅为肿瘤细胞提供了结构支持,还通过影响免疫细胞迁移及其功能促进肿瘤免疫逃逸^[65]。研究发现,HCC患者的肿瘤组织中细胞外基质成分增加与肿瘤侵袭性和患者预后不良相关^[66]。

3.3 代谢重编程

代谢重编程是细胞适应微环境变化和支持生物学功能的重要机制。炎症衰老的肝细胞常表现出增强的糖酵解活性,这一现象与肿瘤细胞的瓦尔堡效应相似。在这种状态下,细胞更倾向于通过糖酵解而非氧化磷酸化来产生能量,可能与TNF- α 和IL-6分泌有关,这些因子可以诱导糖酵解相关基因表达^[67]。增强的糖酵解可以提供生物合成途径所需的前体分子,如核苷酸和氨基酸,这对于维持细胞的衰老状态和支持肿瘤细胞增殖至关重要。

增强的脂肪酸合成可以促进细胞膜生物合成,支持细胞的生存和增殖。同时,这些脂肪酸也可以作为信号分子,通过激活mTOR通路进一步促进肿瘤细胞生长和存活^[68]。大量研究表明,与非肿瘤组织比较,肝脏肿瘤组织的氨基酸代谢增强^[69-70]。HCC细胞依赖于外部精氨酸来源,在

精氨酸剥夺条件下抑制 HCC 细胞 GCN2 活性反而促进 HCC 细胞衰老,使 HCC 细胞对抗衰老药物敏感。有研究证明,精氨酸剥夺饮食、GCN2 抑制和抗衰老联合治疗可促进 HCC 细胞凋亡和肿瘤抑制^[71]。

3.4 免疫逃逸机制

炎症衰老的肝细胞可以通过分泌 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等 SASP 促进免疫抑制细胞的聚集和活性,从而帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。例如,肝细胞分泌的 CC 趋化因子配体 2 能够招募和激活调节性 T 细胞和髓系来源的抑制细胞等免疫抑制细胞,通过分泌 TGF- β 、IL-10 等免疫抑制分子抑制效应 T 细胞增殖和活化,从而创建一个免疫抑制的肿瘤微环境^[72]。

炎症衰老的肝细胞还可以通过下调主要组织相容性复合体分子的表达来降低其免疫原性,使肿瘤特异性抗原不易被免疫系统识别。这种免疫逃逸机制使得肿瘤细胞能够在免疫系统的监视下生存和增殖。此外,肿瘤细胞可能上调 PD-L1 表达,而 PD-L1 与 T 淋巴细胞表面的 PD-1 受体结合能抑制 T 淋巴细胞的活性,从而促进肿瘤的免疫逃逸^[73]。

4 结 语

炎症衰老在肝疾病中的作用机制及其治疗策略的研究正逐步深入,为理解肝疾病的进展和预后提供了新的视角。核苷(酸)类似物、 γ 干扰素、非甾体抗炎药及免疫抑制剂等药物通过抑制病毒复制、调节免疫反应及减轻炎症反应在肝疾病治疗中展现出显著效果。生活方式的改变尤其是调整饮食和增加体力活动作为基础干预措施对减轻肝脏脂肪堆积和炎症反应具有积极作用。研究发现,富含多酚的饮食模式可改善肠道通透性、降低炎症标志物水平^[74]。同时,二甲双胍和吡格列酮等胰岛素增敏剂、维生素 E 联合维生素 C 等抗氧化剂及秋水仙碱等抗纤维化药物的应用也为改善肝功能、减少肝脏脂肪积累及抑制纤维化进程提供了有力支持^[75-76]。

在靶向治疗和免疫治疗领域,索拉非尼、雷格非尼等靶向治疗药物及免疫检查点抑制剂、免疫细胞疗法的应用为肝脏肿瘤的治疗带来了新的希望。肝脏肿瘤常伴随有慢性炎症,这些药物和疗法通过抑制肿瘤血管生成、细胞信号转导及

增强 T 淋巴细胞活性等有效减少了肿瘤细胞的增殖和存活,缓解肿瘤微环境中的慢性炎症,改善免疫系统的抗肿瘤功能,逆转炎症衰老的负面影响^[77]。近年来,通过静脉注射或肝内移植等方式将干细胞引入肝脏,干细胞通过分泌多种细胞因子来抑制免疫细胞的过度活化,从而减轻炎症反应并恢复肝脏微环境^[78]。最新的研究表明,使用 senolytics 药物如达沙替尼+槲皮素组合可以选择性地清除体内的衰老细胞,减少其对周围正常细胞的负面影响^[79]。这些研究为开发针对炎症衰老的特异性治疗方法提供了科学依据。然而,当前研究在分子机制的深入探索、大规模多中心研究的开展以及评估标准的统一方面存在不足。未来的研究需聚焦于这些关键领域,通过跨学科合作深入解析炎症衰老的分子机制、建立标准化的评估体系,从而推动临床研究的发展。此外,针对炎症衰老特异性治疗方法的开发,如基因编辑技术和干细胞治疗,将成为改善肝疾病预后的新方向。这些研究不仅可以增强对炎症衰老在肝疾病中作用的理解,也为开发新的治疗策略提供科学依据。

志谢 研究得到浙江省医共体建设发展齐鲁研究项目(2024ZHA-QL206)支持

Acknowledgements The study was supported by the Zhejiang Province Medical Community Construction and Development Qilu Research Program (2024ZHA-QL206)

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] KARAKOUSIS N D, PAPATHEODORIDI A, CHATZIGEORGIOU A, et al. Cellular senescence and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: an intriguing link[J]. *Liver Int*, 2020, 40(12): 2917-2927.

- [2] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. **Gastroenterology**, 2020, 158(7): 1999-2014.e1.
- [3] BAO H, CAO J, CHEN M, et al. Biomarkers of aging [J]. **Sci China Life Sci**, 2023, 66(5): 893-1066.
- [4] BULUT O, KILIC G, DOMINGUEZ-ANDRES J, et al. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach[J]. **Int Immunol**, 2020, 32(12): 741-753.
- [5] HERNANDEZ-SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hallmarks of cellular senescence[J]. **Trends Cell Biol**, 2018, 28(6): 436-453.
- [6] FRANCESCHI C, GARAGNANI P, VITALE G, et al. Inflammaging and ‘Garb-aging’[J]. **Trends Endocrinol Metab**, 2017, 28(3): 199-212.
- [7] FRANCESCHI C, GARAGNANI P, PARINI P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases[J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2018, 14(10): 576-590.
- [8] LI X, ZHANG Z, WANG Z, et al. Cell deaths: involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19[J]. **Signal Transduct Target Ther**, 2022, 7(1): 186.
- [9] BINET F, CAGNONE G, CRESPO-GARCIA S, et al. Neutrophil extracellular traps target senescent vasculature for tissue remodeling in retinopathy[J]. **Science**, 2020, 369(6506): eaay5356.
- [10] DEL VALLE D M, KIM-SCHULZE S, HUANG H H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival[J]. **Nat Med**, 2020, 26(10): 1636-1643.
- [11] OHTANI N. The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): can it be controlled by senolysis?[J]. **Inflamm Regen**, 2022, 42(1): 11.
- [12] WILEY C D, CAMPISI J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention [J]. **Nat Metab**, 2021, 3(10): 1290-1301.
- [13] BASISTY N, KALE A, JEON O H, et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging bio-marker development[J/OL]. **PLoS Biol**, 2020, 18(1): e3000599.
- [14] YIN K, PATTEN D, GOUGH S, et al. Senescence-induced endothelial phenotypes underpin immune-mediated senescence surveillance[J]. **Genes Dev**, 2022, 36(9-10): 533-549.
- [15] FLAVELL R A, SANJABI S, WRZESINSKI S H, et al. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGF β [J]. **Nat Rev Immunol**, 2010, 10(8): 554-567.
- [16] COPPÉ J P, DESPREZ P Y, KRTOLICA A, et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression[J]. **Annu Rev Pathol**, 2010, 5: 99-118.
- [17] ADEBAYO M, SINGH S, SINGH A P, et al. Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis[J/OL]. **FASEB J**, 2021, 35(6): e21620.
- [18] ARAVINTHAN A. Cellular senescence: a hitchhiker’s guide [J]. **Hum Cell**, 2015, 28(2): 51-64.
- [19] HOARE M, GELSON W T, DAS A, et al. CD4⁺ T-lymphocyte telomere length is related to fibrosis stage, clinical outcome and treatment response in chronic hepatitis C virus infection[J]. **J Hepatol**, 2010, 53(2): 252-260.
- [20] WANDRER F, HAN B, LIEBIG S, et al. Senescence mirrors the extent of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection[J]. **Aliment Pharmacol Ther**, 2018, 48(3): 270-280.
- [21] LEE S, YU Y, TRIMPERT J, et al. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19 [J]. **Nature**, 2021, 599(7884): 283-289.
- [22] BOGESKA R, MIKECIN A M, KASCHUTNIG P, et al. Inflammatory exposure drives long-lived impairment of hematopoietic stem cell self-renewal activity and accelerated aging[J]. **Cell Stem Cell**, 2022, 29(8): 1273-1284.e8.
- [23] YEE P P, LI W. Tumor necrosis: a synergistic consequence of metabolic stress and inflammation[J/OL]. **Bioessays**, 2021, 43(7): e2100029.
- [24] KACZMAREK A, VANDENABEELE P, KRYSKO D V. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance[J]. **Immunity**, 2013, 38(2): 209-223.
- [25] AFONSO M B, ISLAM T, MAGUSTO J, et al. RIPK3 dampens mitochondrial bioenergetics and lipid droplet dynamics in metabolic liver disease[J]. **Hepatology**, 2023, 77(4): 1319-1334.
- [26] WANG H, SUN L, SU L, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3[J]. **Mol Cell**, 2014, 54(1): 133-146.
- [27] CLAESSEON M J, CUSACK S, O’SULLIVAN O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly[J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2011, 108(Suppl 1): 4586-4591.
- [28] NABAVI-RAD A, SADEGHI A, ASADZADEH AGHDAEI H, et al. The double-edged sword of probiotic supplementation on gut microbiota structure in *Helicobacter pylori* management[J]. **Gut Microbes**, 2022, 14(1): 2108655.
- [29] BLUEMEL S, WILLIAMS B, KNIGHT R, et al. Precision medicine in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota[J]. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, 2016, 311(6): G1018-G1036.
- [30] ARAB J P, ARRESE M, TRAUNER M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. **Annu Rev Pathol**, 2018, 13: 321-350.

- [31] ARAVINTHAN A, SCARPINI C, TACHTATZIS P, et al. Hepatocyte senescence predicts progression in non-alcohol-related fatty liver disease[J]. **J Hepatol**, 2013, 58(3): 549-556.
- [32] JELENIK T, KAUL K, SEQUARIS G, et al. Mechanisms of insulin resistance in primary and secondary nonalcoholic fatty liver[J]. **Diabetes**, 2017, 66(8): 2241-2253.
- [33] CHEN C C, KUO C H, LEU Y L, et al. Corylin reduces obesity and insulin resistance and promotes adipose tissue browning through SIRT-1 and β 3-AR activation [J]. **Pharmacol Res**, 2021, 164: 105291.
- [34] LUO P, QIN C, ZHU L, et al. Ubiquitin-specific peptidase 10 (USP10) inhibits hepatic steatosis, insulin resistance, and inflammation through Sirt6[J]. **Hepatology**, 2018, 68(5): 1786-1803.
- [35] BABOOTA R K, RAWSHANI A, BONNET L, et al. BMP4 and Gremlin 1 regulate hepatic cell senescence during clinical progression of NAFLD/NASH[J]. **Nat Metab**, 2022, 4(8): 1007-1021.
- [36] PRIEUR A, BESNARD E, BABLED A, et al. p53 and p16 (INK4A) independent induction of senescence by chromatin-dependent alteration of S-phase progression [J]. **Nat Commun**, 2011, 2: 473.
- [37] JIN J, IAKOVA P, BREAU M, et al. Increased expression of enzymes of triglyceride synthesis is essential for the development of hepatic steatosis[J]. **Cell Rep**, 2013, 3(3): 831-843.
- [38] ZANNAS A S. Epigenetics as a key link between psychosocial stress and aging: concepts, evidence, mechanisms[J]. **Dialogues Clin Neurosci**, 2019, 21(4): 389-396.
- [39] JOVE M, NAUDI A, GAMBINI J, et al. A stress-resistant lipidomic signature confers extreme longevity to humans [J]. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 2017, 72(1): 30-37.
- [40] RABINI R A, MORETTI N, STAFFOLANI R, et al. Reduced susceptibility to peroxidation of erythrocyte plasma membranes from centenarians[J]. **Exp Gerontol**, 2002, 37(5): 657-663.
- [41] GONG Z, TAS E, YAKAR S, et al. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in aging[J]. **Mol Cell Endocrinol**, 2017, 455: 115-130.
- [42] YAMAMOTO K, KITANO Y, SHUANG E, et al. Decreased lipid absorption due to reduced pancreatic lipase activity in aging male mice[J]. **Biogerontology**, 2014, 15(5): 463-473.
- [43] LEWINSKA M, SANTOS-LASO A, ARRETXE E, et al. The altered serum lipidome and its diagnostic potential for non-alcoholic fatty liver (NAFL)-associated hepatocellular carcinoma[J]. **EBioMedicine**, 2021, 73: 103661.
- [44] LIU D, WONG CC, FU L, et al. Squalene epoxidase drives NAFLD-induced hepatocellular carcinoma and is a pharmaceutical target[J]. **Sci Transl Med**, 2018, 10(437): eaap9840.
- [45] HIRSOVA P, IBRABIM S H, GORES G J, et al. Lipotoxic lethal and sublethal stress signaling in hepatocytes: relevance to NASH pathogenesis[J]. **J Lipid Res**, 2016, 57(10): 1758-1770.
- [46] LIU Y, XIAO J, CAI J, et al. Single-cell immune profiling of mouse liver aging reveals CXCL2⁺ macrophages recruit neutrophils to aggravate liver injury[J]. **Hepatology**, 2024, 79(3): 589-605.
- [47] FONTANA L, ZHAO E, AMIR M, et al. Aging promotes the development of diet-induced murine steatohepatitis but not steatosis[J]. **Hepatology**, 2013, 57(3): 995-1004.
- [48] COMAN V, VODNAR D C. Gut microbiota and old age: modulating factors and interventions for healthy longevity[J]. **Exp Gerontol**, 2020, 141: 111095.
- [49] THEVARANJAN N, PUCHTA A, SCHULZ C, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction[J]. **Cell Host Microbe**, 2017, 21(4): 455-466.e4.
- [50] CHEN L, WILSON J E, KOENIGSKNECHT M J, et al. NLRP12 attenuates colon inflammation by maintaining colonic microbial diversity and promoting protective commensal bacterial growth[J]. **Nat Immunol**, 2017, 18(5): 541-551.
- [51] NIAN Fulin, WU Longyun, XIA Qiaoyun, et al. *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium bifidum* prevent NAFLD by regulating FXR expression and gut microbiota[J]. **J Clin Transl Hepatol**, 2023, 11(4): 763-776.
- [52] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. **Science**, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [53] VALLIANOU N, CHRISTODOULATOS G S, KARAMELA I, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives[J]. **Biomolecules**, 2021, 12(1): 56.
- [54] LOO T M, KAMACHI F, WATANABE Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE₂-mediated suppression of antitumor immunity[J]. **Cancer Discov**, 2017, 7(5): 522-538.
- [55] AMJAD S, NISAR S, BHAT A A, et al. Role of NAD⁺ in regulating cellular and metabolic signaling pathways [J]. **Mol Metab**, 2021, 49: 101195.
- [56] ZHOU C C, YANG X, HUA X, et al. Hepatic NAD⁺ deficiency as a therapeutic target for non-alcoholic fatty liver disease in ageing[J]. **Br J Pharmacol**, 2016, 173(15): 2352-2368.
- [57] DE GREGORIO E, COLELL A, MORALES A, et al. Relevance of SIRT1-NF- κ B axis as therapeutic target to ameliorate inflammation in liver disease[J]. **Int J Mol Sci**, 2020, 21(11): 3858.
- [58] MAESO-DÍAZ R, ORTEGA-RIBERA M, LAFOZ E, et al. Aging influences hepatic microvascular biology

- and liver fibrosis in advanced chronic liver disease[J]. **Aging Dis**, 2019, 10(4): 684-698.
- [59] CHYAU C C, WANG H F, ZHANG W J, et al. Antrodan alleviates high-fat and high-fructose diet-induced fatty liver disease in C57BL/6 mice model via AMPK/Sirt1/SREBP-1c/PPAR γ pathway[J]. **Int J Mol Sci**, 2020, 21(1): 360.
- [60] WEI W, JI S. Cellular senescence: molecular mechanisms and pathogenicity[J]. **J Cell Physiol**, 2018, 233(12): 9121-9135.
- [61] LI F, LIU P, MI W, et al. Blocking methionine catabolism induces senescence and confers vulnerability to GSK3 inhibition in liver cancer[J]. **Nat Cancer**, 2024, 5(1): 131-146.
- [62] CHEN H A, HO Y J, MEZZADRA R, et al. Senescence rewires microenvironment sensing to facilitate antitumor immunity[J]. **Cancer Discov**, 2023, 13(2): 432-453.
- [63] KANG T W, YEVS A T, WOLLER N, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development[J]. **Nature**, 2011, 479(7374): 547-551.
- [64] THORIN-TRESCASES N, LABBÉ P, MURY P, et al. Angptl2 is a marker of cellular senescence: the physiological and pathophysiological impact of Angptl2-related senescence[J]. **Int J Mol Sci**, 2021, 22(22): 12232.
- [65] SUTHERLAND T E, DYER D P, ALLEN J E. The extracellular matrix and the immune system: a mutually dependent relationship[J]. **Science**, 2023, 379(6633): eabp8964.
- [66] PENG H, YANG M, FENG K, et al. Semaphorin 3C (Sema3C) reshapes stromal microenvironment to promote hepatocellular carcinoma progression[J]. **Signal Transduct Target Ther**, 2024, 9(1): 169.
- [67] WANG F, HU Y, WANG H, et al. LncRNA FTO-IT1 promotes glycolysis and progression of hepatocellular carcinoma through modulating FTO-mediated N6-methyladenosine modification on GLUT1 and PKM2[J]. **J Exp Clin Cancer Res**, 2023, 42(1): 267.
- [68] LIN J, RAO D, ZHANG M, et al. Metabolic reprogramming in the tumor microenvironment of liver cancer[J]. **J Hematol Oncol**, 2024, 17(1): 6.
- [69] MOSSMANN D, MÜLLER C, PARK S, et al. Arginine reprograms metabolism in liver cancer via RBM39[J]. **Cell**, 2023, 186(23): 5068-5083.e23.
- [70] ST PAUL M, SAIBIL S D, KATES M, et al. *Ex vivo* activation of the GCN2 pathway metabolically reprograms T cells, leading to enhanced adoptive cell therapy [J]. **Cell Rep Med**, 2024, 5(3): 101465.
- [71] MISSIAEN R, ANDERSON N M, KIM L C, et al. GCN2 inhibition sensitizes arginine-deprived hepatocellular carcinoma cells to senolytic treatment[J]. **Cell Metab**, 2022, 34(8): 1151-1167.e7.
- [72] ARAVINTHAN A D, ALEXANDER G. Senescence in chronic liver disease: is the future in aging?[J]. **J Hepatol**, 2016, 65(4): 825-834.
- [73] SHIRI A M, ZHANG T, BEDKE T, et al. IL-10 dampens antitumor immunity and promotes liver metastasis via PD-L1 induction[J]. **J Hepatol**, 2024, 80(4): 634-644.
- [74] DEL BO' C, BERNARDI S, CHERUBINI A, et al. A polyphenol-rich dietary pattern improves intestinal permeability, evaluated as serum zonulin levels, in older subjects: the MaPLE randomised controlled trial [J]. **Clin Nutr**, 2021, 40(5): 3006-3018.
- [75] POONYAM P, KRITSANAVIPARKPORN C, CHOMMAITREE P, et al. The effects of combined vitamin E and C for treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. **Asian Pac J Cancer Prev**, 2022, 23(9): 2891-2899.
- [76] ZHANG X L, ZHANG X Y, GE X Q, et al. Mangiferin prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis via targeting HSP27-mediated JAK2/STAT3 and TGF- β 1/Smad pathway[J]. **Phytother Res**, 2022, 36(11): 4167-4182.
- [77] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. **Lancet**, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [78] FENG X, FENG B, ZHOU J, et al. Mesenchymal stem cells alleviate mouse liver fibrosis by inhibiting pathogenic function of intrahepatic B cells[J]. **Hepatology**, 2024. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000831.
- [79] MAESO-DÍAZ R, GRACIA-SANCHO J. Aging and chronic liver disease[J]. **Semin Liver Dis**, 2020, 40(4): 373-384.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]