

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250626

衰老驱动代谢相关脂肪性肝病的机制及靶向治疗策略研究进展

陈 睿, 陆伦根

上海交通大学医学院附属第一人民医院消化科, 上海 200080

通信作者: 陆伦根, lungenlu1965@163.com (ORCID: 0000-0002-1533-4068)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种与代谢紊乱相关的肝脏疾病,其特征是肝细胞内脂肪过度沉积,与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关。衰老是MAFLD发展的一个重要因素,与MAFLD患者的死亡率呈正相关。MAFLD的病理生理机制涉及脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、炎症和氧化应激,而衰老通过进一步影响这些关键机制加剧MAFLD的病理过程。细胞衰老是机体衰老的重要因素,针对衰老细胞的治疗策略,如减少衰老细胞的数量或抑制其分泌的炎症因子,可能有助于减缓MAFLD的进展。此外,新型调节因子的筛选为MAFLD治疗新药物的开发提供了新的靶点。尽管已有多种抗衰老疗法进入临床试验阶段,但衰老对肝脏影响的机制复杂,需要进一步验证这些治疗的特异性和潜在肝损伤。将MAFLD的多系统代谢性功能障碍治疗转化为针对衰老的专门化治疗,可能为MAFLD药物研发提供新思路。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 细胞衰老; 衰老; 脂代谢障碍; 胰岛素抵抗; 炎症

Advances in the mechanism of aging-driven metabolic associated fatty liver disease and related targeted therapeutic strategies

CHEN Rui, LU Lungen

Department of Gastroenterology, The First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Corresponding author: LU Lungen, lungenlu1965@163.com (ORCID: 0000-0002-1533-4068)

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a liver disease associated with metabolic disorders, and it is characterized by excessive fat deposition in hepatocytes and is closely associated with insulin resistance and genetic susceptibility. Aging is an important factor in the progression of MAFLD and is positively correlated with the mortality rate of patients with MAFLD. The pathophysiological mechanisms of MAFLD involve lipid metabolism disorders, insulin resistance, inflammation, and oxidative stress, and aging exacerbates the pathological process of MAFLD by further affecting these key mechanisms. Cell senescence is an important factor in organismal aging, and therapeutic strategies targeting senescent cells can reduce the number of senescent cells or inhibit the inflammatory factors secreted by such cells, thereby helping to slow down the progression of MAFLD. In addition, the screening of novel regulatory factors provides new targets for the development of new drugs for MAFLD treatment. Although several anti-aging therapies have entered clinical trials, further studies are needed to validate the specificity and potential liver damage of these therapies due to the complex mechanisms of aging on the liver. Transforming multisystem metabolic dysfunction therapies for MAFLD into specialized therapies for aging may provide new ideas for MAFLD drug development.

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Cellular Senescence; Aging; Lipid Metabolism Disorders; Insulin Resistance; Inflammation

非酒精性脂肪性肝病是一种以除外酒精和其他明确的损肝因素所致的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征,近期国际共识将其更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease,

MAFLD),更关注脂肪肝与代谢之间的双向作用。MAFLD在中国的流行率达20%,是目前最为常见的肝病之一,现代生活方式与行为习惯的改变使其流行率得到进一步上升。当前的趋势显示,由MAFLD进展而来的非酒精性脂肪性肝炎在未来可能取代丙型肝炎,成为肝移植的主要原因^[1]。近日,有队列研究发现衰老与MAFLD患者死亡率呈正相关性^[2],本文将从病理生理机制入手,阐述衰老与MAFLD之间的关联。

1 MAFLD的病理生理机制

1.1 脂质代谢紊乱与MAFLD 脂质代谢的调控因子在MAFLD发病过程中起着重要作用。脂肪酸转位酶、脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)和脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding proteins, FABP)的表达水平升高导致肝脏摄取游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)增多,这些FFA参与脂质的从头合成(de novo lipogenesis, DNL),Donnelly等^[3]指出这可能是MAFLD发展的关键因素,多余的FFA也可以通过脂毒性引起肝细胞的脂肪变性、损伤和死亡。肝X受体、固醇调节元件结合蛋白-1c、碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)、法尼醇X受体、叉头转录因子1(forkhead box transcription factor O1, FOXO1)等转录因子可以上调多个脂肪酸合成相关酶,如乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶,从而导致脂肪酸的从头合成增多。肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase, CPT-1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR α)、腺苷酸活化蛋白激酶(Amp-activated protein kinase, AMPK)等调控因子则影响脂质在线粒体中的氧化分解,当脂肪酸过量导致的代谢毒性产物在线粒体中沉积时,线粒体功能发生紊乱,过氧化物酶体和内质网对脂肪酸的代谢增强,生成的活性氧(reactive oxygen specie, ROS)和脂质过氧化物都会直接造成肝细胞损伤^[4]。因此,调节脂肪酸合成相关酶活性或直接影响脂质代谢的调控因子是治疗MAFLD的关键环节。近期Xu等^[5]发现E3泛素连接酶TRIM56通过泛素化修饰脂肪酸合成关键蛋白FASN延缓MAFLD的进展。而Qiu等^[6]则发现低聚半乳糖可以通过调节肝脂肪细胞的脂肪分解及加速甘氨酸和胆固醇代谢有效改善MAFLD进程。这些都为预防和治疗MAFLD提供了潜在治疗靶点。

1.2 胰岛素抵抗与MAFLD 胰岛素作为一种合成代谢激素,主要介导体液稳态、离子转运及脂肪组织中甘油

三酯的储存,促进脂肪酸在脂滴中的酯化和储存,并抑制脂肪分解。Younossi等^[7]研究显示,全球2型糖尿病患者中MAFLD的患病率为55.5%,胰岛素抵抗与MAFLD存在明显正相关。当脂肪组织对生理水平下的胰岛素反应不佳时,FFA释放增加,进一步导致全身胰岛素信号传导受损。而胰岛素抵抗也可通过直接和间接途径激活肝星状细胞以促进MAFLD患者肝纤维化的进展^[8]。因此,胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)类和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)类等糖尿病治疗药物被证明可以有效治疗MAFLD并控制其发展^[9]。

1.3 炎症与氧化应激对MAFLD进展的影响 脂质代谢紊乱引起的ROS与脂质过氧化物的过度生成和积累刺激氧化应激,导致促炎因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的表达增加,激活炎症细胞,加剧炎症反应。胰岛素抵抗引起的循环FFA增加可以促进肝脏中促炎核因子- κ B(NF- κ B)通路的激活^[10],从而导致其在异位组织中积聚产生脂毒性。同时,在MAFLD的发展过程中,炎症反应反馈性加重脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗,增加肝脏脂肪沉积。长期的炎症和氧化应激状态可导致肝细胞死亡和肝星状细胞激活^[11],这些细胞在肝纤维化和肝硬化的发展中起着关键作用。基于上述理论,改善MAFLD患者的炎症和氧化应激状态对于干预MAFLD后续发展有着重要意义,如Zhu等^[12]发现,运动诱导产生的鸢尾素通过与骨髓分化蛋白2竞争性结合来减少炎症并改善MAFLD,因此类似的抗炎治疗有着较高的研究价值。

2 衰老与MAFLD的关联

虽然目前针对衰老与MAFLD的流行率统计中并未揭示两者之间存在明确的线性相关关系,但是Ogrodnik等^[13]研究发现肝衰老细胞的清除可以减少肝脏脂肪堆积,相应地,诱导肝细胞特异性衰老可以增加肝脏脂肪堆积,这一研究结果表明肝细胞衰老是MAFLD发生发展的一个重要驱动因素。

2.1 衰老与脂质代谢 衰老通过影响FFA氧化的各个环节中的某些酶或细胞因子引起脂质代谢紊乱,从而加剧MAFLD的病理过程(图1)。虽然有体外研究指出衰老会导致机体吸收脂肪酸能力下降^[14],但是大多数研究仍支持膳食脂肪的吸收变化对MAFLD的进展几乎没有影响^[15]。FFA进入肝细胞后与FABP-1结合,通过与转录因子如PPAR α 的相互作用进行代谢或调节基因表达。研究发现FABP-1和PPAR α 的水平会随着衰老的进

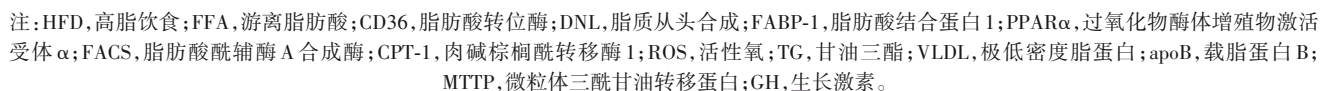


Figure 1 Role of aging in liver fat metabolism

脂肪细胞产生的脂联素 Acrp30 是另一种对肝脂代谢进行关键调节的激素^[16], 通过细胞表面受体 AdipoR1 和 AdipoR2 激活 AMPK 途径, 从而诱导 PPAR α 表达其靶基因如 FATP 和 ACOX 以催化 FFA 氧化, AMPK 途径的激活还会导致 ACC 的磷酸化和失活, 并改善 MAFLD 进展与炎症。但是 Adamczak 等^[26]发现在衰老过程中 Acrp30 水

平反而显著增高,提示这种升高可能是与年龄相关的稳态失衡、代谢功能障碍和慢性炎症加剧的潜在补偿机制。

2.2 衰老与胰岛素抵抗 衰老通过内脏脂肪增加、慢性炎症状态维持、线粒体功能障碍、骨骼肌减少等机制导致胰岛素抵抗状态。甘油三酯以极低密度脂蛋白的形式从肝脏分泌,与载脂蛋白 B(apoB)组装,在这个过程中微粒体三酰甘油转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTTP)是关键的限速酶,而胰岛素通过 Akt 和 FOXO1 途径抑制 MTTP 的活性,同时也可以使 apoB 合成减少、降解增多^[16]。细胞衰老时的胰岛素抵抗状态导致 MTTP 活性及 apoB 含量的受抑制作用被减弱,极低密度脂蛋白的分泌增加,使动脉粥样硬化、冠心病、MAFLD 的风险明显升高^[27]。基于此,Napoleão 等^[28]研究证明卡路里限制的饮食可以通过减少脂肪改善胰岛素抵抗,从而改善 MAFLD,这对当前 MAFLD 的治疗有一定的指导意义。Liu 等^[29]研究发现西利马林(Silibinin)通过调节 CFLAR-JNK 途径提高了 MTTP 的活性与表达,从而改善 MAFLD 小鼠的肝脂质积累与氧化应激。这种药物已在临床中用于 MAFLD 患者的治疗,但是起效较慢,也许类似的、基于该通路的、更为特异高效的新药研发能够弥补这一不足。

胰岛素还会通过 mTORC1 途径激活 SREBP-1c,同时肝葡萄糖-6-磷酸水平升高而激活 ChREBP,使 ACC 转录上调^[30]。当胰岛素抵抗发生时,ACC 缺失带来的肝脂肪存储补偿机制使得肝脏脂肪含量增加^[31],促进了 MAFLD 的发生与发展。针对这一靶点,目前利拉鲁肽已被证实可以通过激活 AMPK/ACC 信号和抑制铁调素有效改善 2 型糖尿病相关的 MAFLD^[32]。

2.3 衰老与炎症 单细胞数据显示炎症因子在衰老细胞中上调^[33],这可能与端粒缩短和 DNA 损伤等诱导衰老的刺激因素随年龄的增长而增加相关。衰老的肝细胞释放细胞因子(如 IL-6、TNF- α 和 IL-8)可以激发年龄相关的炎症,减弱线粒体的氧化作用并增加 ROS 的产生。衰老还可以直接影响线粒体的结构与功能,包括线粒体生物发生、氧化磷酸化减少和线粒体的自噬降解、ATP 合成酶的解离、ROS 的积累增加。衰老细胞中线粒体膜电位下降,电子传递链功能障碍,导致线粒体 ROS 产生增多,加速 MAFLD 进展^[34]。由于衰老细胞中线粒体结构功能障碍的复杂性,很难找到高度特异性的针对改善衰老线粒体功能的干预措施。目前,饮食限制是被广泛认可的改善线粒体功能的干预措施,可以通过维持线粒体网络稳态和与过氧化物酶体的功能协调来降低 ROS,延缓衰

老^[35]。二甲双胍也有类似的改善作用,Moiseeva 等^[36]研究发现,二甲双胍通过干扰 IKK/NF- κ B 通路激活,抑制线粒体电子传递链,从而抑制衰老,但该效应仅在远高于临床治疗浓度时显现。因此,未来需进一步解析二甲双胍调控线粒体的分子靶点,并基于其作用机制开发低浓度下高效的治疗方案,以突破现有浓度限制,推动其在衰老相关 MAFLD 治疗中的应用。

3 潜在的治疗新思路

3.1 细胞衰老标志物的研究与潜在治疗策略

细胞衰老本身是一种细胞周期停止的永久性状态,可以产生一种复杂的分泌蛋白组,即与衰老相关的分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),包括促炎细胞因子、趋化因子、蛋白酶、生物活性脂质和抑制分子等。生物衰老的主要特征为衰老细胞的积累。目前的抗衰老治疗根据机制的不同主要分为以下两个方向。

3.1.1 Senolytics(衰老细胞清除剂) 迄今为止,大多数衰老细胞清除剂通过靶向调控细胞存活和抗凋亡过程的关键蛋白来诱导衰老细胞凋亡,如 p53、p21、Bcl-2 家族蛋白、Akt、PI3K、FOXO4 等。达沙替尼(Dasatinib)和槲皮素(Quercetin)的药物组合是第一个研发出来的 Senolytics 药物^[37],达沙替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂,能够抑制细胞增殖和迁移,并诱发细胞凋亡;槲皮素是一种天然存在的类黄酮,具有多种生物活性,如与 PI3K 同构体和 Bcl-2 家族成员相互作用。动物实验证明,达沙替尼与槲皮素的联合用药可以有效改善小鼠的肝脏脂肪变性及胰岛素抵抗状态^[38],这一药物组合目前也已经进入相关临床试验。转录因子 p53 在细胞周期控制、DNA 修复、细胞应激反应及细胞凋亡中发挥着重要作用。针对这一靶点,FOXO4-DRI 作为一种 FOXO4-p53 抑制剂,阻断了 FOXO4 与 p53 的相互作用,允许 p53 易位到细胞质上,诱发细胞内在凋亡^[39]。双微体同源基因 2(mouse double minute 2, MDM2)可以对 p53 进行负调节,而 UBX0101 作为 MDM2 的抑制剂,则能够有效提高 p53 活性,诱导衰老细胞凋亡^[40]。泛素特异性肽酶 7 去泛素化 MDM2,并防止其被泛素-蛋白酶体系统降解,因此,泛素特异性肽酶 7 抑制剂通过降低 MDM2 表达来上调 p53^[41]。值得注意的是, p53 在促进衰老及抑制衰老方面发挥着双重作用,这取决于细胞系和细胞应激因素的水平与类型,如何在两种拮抗作用之间达到最高效益的衰老细胞清除,需要更多的研究来剖析 p53 在调节衰老中的复杂作用。除此之外, Bcl-2 家族蛋白抑制剂、HSP90 抑制剂等也是有效的

Senolytics 药物,可以促进分泌SASP衰老细胞的凋亡^[42]。一项较新的研究还提出了一种通过阻断免疫检查点蛋白编程死亡配体1(PD-L1)改善衰老进程和衰老表型的治疗策略,通过清除PD-L1和衰老细胞,增加肝脏的极低密度脂蛋白分泌,从而减少肝脏脂质积累^[33]。由于长期的PD-1给药经常诱发全身性自身免疫疾病,需要考虑给药剂量和频率与免疫清除的强度、急性炎症的耐受性及组织修复速度之间的平衡。虽然此类靶向药物的种类丰富、特异性良好,且拥有良好的抗衰老潜力,但目前被报道的Senolytics药物只能特异地清除某几种特定的衰老细胞,在严谨与广泛的实验验证之前,很难确认其普遍性与有效性^[43]。

3.1.2 Senomorphics(SASP阻滞剂) SASP阻滞剂类抗衰老药物主要通过靶向转录因子NF- κ B、蛋白激酶mTOR、趋化因子IL-1 α 、信号通路p38 MAPK等抑制SASP分泌从而抑制衰老。体外研究发现,雷帕霉素主要通过减少TORC1下游S6K和4E-BP的磷酸化来抑制mTOR信号,从而抑制细胞衰老,同时体内研究揭露了雷帕霉素对年龄相关功能障碍有缓解作用^[42,44]。但是其副作用如新陈代谢障碍、高脂血症等也十分明显,还需更多研究以找到抗衰老与药物副作用之间的平衡点。相比之下,二甲双胍作为一种2型糖尿病的一线药物,通过多靶点协同作用(如激活AMPK、抑制mTOR/SIRT1轴、阻断IKK/NF- κ B炎症通路、增强自噬清除能力)调控衰老相关信号网络,同时借助抗炎效应与肠道微生物群重塑效应,成为具有多机制叠加优势的潜在抗衰老药物。二甲双胍介导的DICER1蛋白增加也可以调节微RNA表达和延缓细胞衰老^[45-46]。目前,针对二甲双胍延缓衰老的应用已经进入临床研究,其适用剂量及安全性仍需进一步确认,而这一药物在未来的成功应用也将把各种代谢疾病的多样化治疗引向针对衰老的专门化治疗。白藜芦醇是另一种SIRT1激活剂,可以下调Akt/mTOR途径,干扰Nrf2和NF- κ B激活并促进抗氧化酶的活性以抑制ROS产生,改善氧化应激和炎症。除了上述主要Senomorphics药物外,阿司匹林通过增加NO形成来延缓内皮衰老,他汀类药物也相似地诱导内皮NO合成酶、SIRT1和过氧化氢酶通过Akt途径抑制内皮衰老^[42]。虽然部分Senomorphics被证实可以缓解与年龄相关的脂肪组织功能障碍,但是这些药物的持续应用对肝脏的损伤,在MAFLD治疗中需要注意。

3.2 新型调节因子的筛选与MAFLD治疗新药物的开发 在上述靶向细胞衰老的诸多化合物中,目前仅有少部分被证实与肝脏细胞及MAFLD存在确切的关系。值

得注意的是,近期研究发现了一系列新型调节因子,为MAFLD治疗药物的开发提供了一些新思路。比如Qi等^[47]研究发现,在MAFLD中,姜黄醇可以通过YAP/COA4信号通路抑制铁蛋白吞噬,以抑制肝细胞衰老。Baboota等^[48]研究发现,骨形态发生蛋白4具有抗衰老、抗脂肪、抗炎和抗纤维化作用,其拮抗剂Gremlin 1在人类内脏脂肪中含量较高,促进衰老,两者可以通过YAP/TAZ信号通路调节肝细胞衰老。而柚皮素(Naringenin)则被发现通过肝SIRT1介导信号级联的激活,缓解MAFLD患者的肝纤维化、脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、炎症、氧化应激以及肝脏的老化^[49]。这些都可能是潜在的药物研究方向。

4 总结与展望

“多重打击理论”是目前获得多数学者认可的对MAFLD发病机制的解释,而衰老主要通过脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗和炎症激发等机制加剧MAFLD的病理过程。目前,尚无针对MAFLD的特异性治疗药物成功应用上市,因此,若能将这一复杂的多系统代谢功能障碍治疗转化为相对单一的抗衰老治疗,将为MAFLD药物研发提供可行性较高的新思路。早在2008年,Krizhanovsky等^[50]研究已发现活化星状细胞的衰老可以限制肝损伤后纤维化的发展,因此,虽然目前已有较多的抗衰老治疗已经进入临床试验阶段,但是由于衰老影响肝脏机制的复杂性,这些特异性不高的抗衰老治疗是否会对肝脏产生潜在的损害,仍需要进一步的研究验证。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 陈睿负责设计论文框架,查阅文献,撰写文章;陆伦根负责文章审校。

参考文献:

- [1] WONG RJ, AGUILAR M, CHEUNG R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States[J]. Gastroenterology, 2015, 148(3): 547-555. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
- [2] WANG HL, LIU ZQ, FAN H, et al. Association between biological aging and the risk of mortality in individuals with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2024, 124: 105477. DOI: 10.1016/j.archger.2024.105477.
- [3] DONNELLY KL, SMITH CI, SCHWARZENBERG SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5): 1343-1351. DOI: 10.1172/JCI23621.
- [4] WEI HR, XIAO F, WEI HS. Research progress on the mechanism of endoplasmic reticulum stress in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2024, 16(1): 13-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.003.

- 韦何锐, 肖凡, 魏红山. 内质网应激在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(1): 13-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.003.
- [5] XU SW, WU XM, WANG SC, et al. TRIM56 protects against nonalcoholic fatty liver disease by promoting the degradation of fatty acid synthase[J]. J Clin Invest, 2024, 134(5): e166149. DOI: 10.1172/JCI166149.
- [6] QIU ST, CHEN JJ, BAI Y, et al. GOS ameliorates nonalcoholic fatty liver disease induced by high fat and high sugar diet through lipid metabolism and intestinal microbes[J]. Nutrients, 2022, 14(13): 2749. DOI: 10.3390/nu14132749.
- [7] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, de AVILA L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2019, 71(4): 793-801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
- [8] FUJII H, KAWADA N, Japan Study Group Of Nafld Jsg-Nafld. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3863. DOI: 10.3390/ijms21113863.
- [9] KHAN RS, BRIL F, CUSI K, et al. Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2019, 70(2): 711-724. DOI: 10.1002/hep.30429.
- [10] BODEN G, SHE PX, MOZZOLI M, et al. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver[J]. Diabetes, 2005, 54(12): 3458-3465. DOI: 10.2337/diabetes.54.12.3458.
- [11] KOYAMA Y, BRENNER DA. Liver inflammation and fibrosis[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 55-64. DOI: 10.1172/JCI88881.
- [12] ZHU WW, SAHAR NE, JAVAID HMA, et al. Exercise-induced irisin decreases inflammation and improves NAFLD by competitive binding with MD2[J]. Cells, 2021, 10(12): 3306. DOI: 10.3390/cells10123306.
- [13] OGRODNIK M, MIWA S, TCHKONIA T, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15691. DOI: 10.1038/ncomms15691.
- [14] WOUDESTRA TD, DROZDOWSKI LA, WILD GE, et al. The age-related decline in intestinal lipid uptake is associated with a reduced abundance of fatty acid-binding protein[J]. Lipids, 2004, 39(7): 603-610. DOI: 10.1007/s11745-004-1272-9.
- [15] HOLT PR, BALINT JA. Effects of aging on intestinal lipid absorption[J]. Am J Physiol, 1993, 264(1 Pt 1): G1-G6. DOI: 10.1152/ajpgi.1993.264.1.G1.
- [16] GONG ZW, 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. DOI: 10.1016/j.mce.2016.12.022.
- [17] GAWRIEH S, NOUREDDIN M, LOO N, et al. Saroglitazar, a PPAR- α/γ agonist, for treatment of NAFLD: A randomized controlled double-blind phase 2 trial[J]. Hepatology, 2021, 74(4): 1809-1824. DOI: 10.1002/hep.31843.
- [18] PI HF, LIU MY, XI Y, et al. Long-term exercise prevents hepatic steatosis: A novel role of FABP1 in regulation of autophagy-lysosomal machinery[J]. FASEB J, 2019, 33(11): 11870-11883. DOI: 10.1096/fj.201900812R.
- [19] HOUTKOOPE RH, ARGMAN C, HOUTEN SM, et al. The metabolic footprint of aging in mice[J]. Sci Rep, 2011, 1: 134. DOI: 10.1038/srep00134.
- [20] HAMMOUD S, IVANOVA A, OSAKI Y, et al. Tubular CPT1A deletion minimally affects aging and chronic kidney injury[J]. JCI Insight, 2024, 9(6): e171961. DOI: 10.1172/jci.insight.171961.
- [21] KALTENECKER D, THEMANN M, MUELLER KM, et al. Hepatic growth hormone-JAK2-STAT5 signalling: Metabolic function, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma progression[J]. Cytokine, 2019, 124: 154569. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.10.010.
- [22] SARMENTO-CABRAL A, DEL RIO-MORENO M, VAZQUEZ-BORRERO MC, et al. GH directly inhibits steatosis and liver injury in a sex-dependent and IGF1-independent manner[J]. J Endocrinol, 2021, 248(1): 31-44. DOI: 10.1530/JOE-20-0326.
- [23] GUO ZW, DU HB, GUO Y, et al. Association between leptin and NAFLD: A two-sample mendelian randomization study[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 215. DOI: 10.1186/s40001-023-01147-x.
- [24] SAM DJ. Leptin and insulin sensitivity: Endogenous signals of metabolic homeostasis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(5): e1402-e1403. DOI: 10.1210/clinem/dgad653.
- [25] AKINCI B, SUBAUSTE A, AJLUNI N, et al. Metreleptin therapy for nonalcoholic steatohepatitis: Open-label therapy interventions in two different clinical settings[J]. Med, 2021, 2(7): 814-835. DOI: 10.1016/j.medj.2021.04.001.
- [26] ADAMCZAK M, RZEPKA E, CHUDEK J, et al. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62(1): 114-118. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02182.x.
- [27] ANWAR SD, FOSTER C, ASHRAF A. Lipid disorders and metabolic-associated fatty liver disease[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2023, 52(3): 445-457. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.01.003.
- [28] NAPOLEÃO A, FERNANDES L, MIRANDA C, et al. Effects of calorie restriction on health span and insulin resistance: Classic calorie restriction diet vs. ketosis-inducing diet[J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1302. DOI: 10.3390/nu13041302.
- [29] LIU YY, XU W, ZHAI T, et al. Silibinin ameliorates hepatic lipid accumulation and oxidative stress in mice with non-alcoholic steatohepatitis by regulating CFLAR-JNK pathway[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(4): 745-757. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.02.006.
- [30] DENTIN R, TOMAS-COBOS L, FOUFFELLE F, et al. Glucose 6-phosphate, rather than xylulose 5-phosphate, is required for the activation of ChREBP in response to glucose in the liver[J]. J Hepatol, 2012, 56(1): 199-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.019.
- [31] CHOW JDY, LAWRENCE RT, HEALY ME, et al. Genetic inhibition of hepatic acetyl-CoA carboxylase activity increases liver fat and alters global protein acetylation[J]. Mol Metab, 2014, 3(4): 419-431. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.02.004.
- [32] GUO TL, YAN WH, CUI X, et al. Liraglutide attenuates type 2 diabetes mellitus-associated non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPK/ACC signaling and inhibiting ferroptosis[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 132. DOI: 10.1186/s10020-023-00721-7.
- [33] WANG TW, JOHMURA Y, SUZUKI N, et al. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes[J]. Nature, 2022, 611(7935): 358-364. DOI: 10.1038/s41586-022-05388-4.
- [34] MIWA S, KASHYAP S, CHINI E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging[J]. J Clin Invest, 2022, 132(13): e158447. DOI: 10.1172/JCI158447.
- [35] WEIR HJ, YAO P, HUYNH FK, et al. Dietary restriction and AMPK increase lifespan via mitochondrial network and peroxisome remodeling[J]. Cell Metab, 2017, 26(6): 884-896. e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.09.024.
- [36] MOISEEVA O, DESCHÊNES-SIMARD X, ST-GERMAIN E, et al. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation[J]. Aging Cell, 2013, 12(3): 489-498. DOI: 10.1111/acer.12075.
- [37] ZHU Y, TCHKONIA T, PIRTSKHALAVA T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: From transcriptome to senolytic drugs[J]. Aging Cell, 2015, 14(4): 644-658. DOI: 10.1111/acer.12344.
- [38] ISLAM MT, TUDAY E, ALLEN S, et al. Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age[J]. Aging Cell, 2023, 22(2): e13767. DOI: 10.1111/acer.13767.
- [39] BAAR MP, BRANDT RMC, PUTAVET DA, et al. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging[J]. Cell, 2017, 169(1): 132-147. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.031.
- [40] CHIN AF, HAN J, CLEMENT CC, et al. Senolytic treatment reduces

- oxidative protein stress in an aging male murine model of post-traumatic osteoarthritis[J]. Aging Cell, 2023, 22(11): e13979. DOI: 10.1111/ace.13979.
- [41] CHAUHAN D, TIAN Z, NICHOLSON B, et al. A small molecule inhibitor of ubiquitin-specific protease-7 induces apoptosis in multiple myeloma cells and overcomes bortezomib resistance[J]. Cancer Cell, 2012, 22(3): 345-358. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.08.007.
- [42] ZHANG L, PITCHER LE, PRAHALAD V, et al. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: Senolytics and Senomorphics[J]. FEBS J, 2023, 290(5): 1362-1383. DOI: 10.1111/febs.16350.
- [43] SUN Y. Pathophysiological implications of cellular senescence and prospects for novel anti-aging drugs[J]. Acta Physiol Sin, 2023, 75(6): 847-863. DOI: 10.13294/j.aps.2023.0083.
孙宇. 细胞衰老的病理生理学意义和新型抗衰老药物的发展前景[J]. 生理学报, 2023, 75(6): 847-863. DOI: 10.13294/j.aps.2023.0083.
- [44] SELVARANI R, MOHAMMED S, RICHARDSON A. Effect of rapamycin on aging and age-related diseases-past and future[J]. Geroscience, 2021, 43(3): 1135-1158. DOI: 10.1007/s11357-020-00274-1.
- [45] NOREN HOOTEN N, MARTIN-MONTALVO A, DLUZEN DF, et al. Metformin-mediated increase in DICER1 regulates microRNA expression and cellular senescence[J]. Aging Cell, 2016, 15(3): 572-581. DOI: 10.1111/ace.12469.
- [46] BARZILAI N, CRANDALL JP, KRITCHEVSKY SB, et al. Metformin as a tool to target aging[J]. Cell Metab, 2016, 23(6): 1060-1065. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.
- [47] QI XY, SONG AP, MA MY, et al. Curcumin inhibits ferritinophagy to restrain hepatocyte senescence through YAP/NCOA4 in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cell Prolif, 2021, 54(9): e13107. DOI: 10.1111/cpr.13107.
- [48] BABOOTA RK, 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. DOI: 10.1038/s42255-022-00620-x.
- [49] HUA YQ, ZENG Y, XU J, et al. Naringenin alleviates nonalcoholic steatohepatitis in middle-aged Apoe^{-/-} mice: Role of SIRT1[J]. Phytomedicine, 2021, 81: 153412. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153412.
- [50] KRIZHANOVSKY V, YON M, DICKINS RA, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis[J]. Cell, 2008, 134(4): 657-667. DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049.

收稿日期: 2024-10-02; 录用日期: 2024-11-11

本文编辑: 朱晶

引证本文: CHEN R, LU LG. Advances in the mechanism of aging-driven metabolic associated fatty liver disease and related targeted therapeutic strategies[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(6): 1174-1180.

陈睿, 陆伦根. 衰老驱动代谢相关脂肪性肝病的机制及靶向治疗策略研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(6): 1174-1180.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Gastroenterology and Hepatology | 基于能谱CT物质分离技术的铁定量用于无创性肝纤维化分期

早期肝纤维化(HF)诊断面临困境, 现有方法难以实现早期准确诊断, 而早期诊断对HF的有效治疗至关重要。为此, 亟需开发一种新的非侵入性定量技术, 通过检测HF发生发展过程中的关键物质变化(如铁过载), 实现对HF的精准分期和早期识别, 打破诊断瓶颈。

2025年6月, 包头医学院第二附属医院王璐、赵莹和段博作为共同第一作者、籍庆余作为通信作者的研究发现, 通过建立不同分期的HF动物模型(兔), 利用能谱CT物质分离技术可以定量分析铁浓度(LIC)与HF各分期之间的关系。随着HF(F0~F4)的进展, LIC的升高与纤维化严重程度呈正相关。能谱CT衍生的标准化铁浓度(NIC), 特别是CT增强动脉期的NIC_{iron(water)}和非增强期的NIC_{iron(iodine)}, 在区分HF全部阶段时具有很高的诊断准确性(AUC: 0.884~1.000), 其中CT增强动脉期的NIC_{iron(water)}在区分早期HF(F1)方面表现优异(AUC: 0.979~0.934)。值得注意的是, 研究中使用的多参数模型在区分HF各阶段时表现出色, 其宏观AUC值达到了0.9917。

综上所述, 基于铁的能谱CT物质分离技术在实验兔无创HF分期中得到了验证。研究中系统地探讨了在HF不同阶段肝脏铁含量的变化, 并实现了对包括早期HF在内的各阶段HF的定量评估。多参数的联合应用进一步提高了HF分期的诊断准确性。这项临床前研究的成功凸显了能谱CT铁基物质分离技术作为一种更安全、更准确的肝活检替代手段的巨大潜力, 有望助力对HF的及时干预和临床管理。

摘译自 WANG L, ZHAO Y, DUAN B, et al. Iron quantification using spectral CT-based material decomposition technique for noninvasive hepatic fibrosis staging: An experimental study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025. DOI: 10.1111/jgh.17031. [Online ahead of print]

(包头医学院第二附属医院医学影像科 籍庆余 报道)