

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250625

脂肪量和肥胖相关基因在代谢相关脂肪性肝病发生发展中的作用机制及相关靶向治疗

潘兆权¹, 刘旭东², 谭伟强¹, 冉小柯¹, 袁媛¹, 娄鑫凤¹

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530004

2 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科, 南宁 530022

通信作者: 刘旭东, lxdhx@163.com (ORCID: 0000-0003-1468-0484)

摘要: 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病(MAFLD)是一种常见的慢性肝脏疾病,其病理特征为肝脏内脂质堆积,且与肝脏代谢紊乱密切相关。最新研究表明,MAFLD的发生机制与特定基因的异常表达有关,特别是脂肪量和肥胖相关基因(FTO)。FTO基因表达的异常升高可能导致肝脂质代谢失衡,表现为脂肪酸合成增加和氧化减少,从而促进肝脂肪沉积和炎症反应。因此,调控FTO基因的表达或活性被认为是治疗MAFLD的潜在策略之一。目前,针对FTO基因功能的药物研究初见成效,可通过抑制FTO基因的活性,调节肝脂质代谢,并减轻肝脏的炎症损伤。本文综述了FTO基因在MAFLD发生发展中的作用机制,并总结了近年来围绕FTO基因及其相关代谢通路的药物研究进展,并展望其在该领域研究和治疗中的应用前景。

关键词: α 酮戊二酸依赖性双加氧酶FTO; 非酒精性脂肪性肝病; 脂代谢障碍; 基因治疗

基金项目: 国家自然科学基金(82160837); 广西中医药大学岐黄工程高层次人才培养项目(2021007)

Mechanism of action of the fat mass and obesity-associated gene in the development and progression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and related targeted therapies

PAN Zhaoquan¹, LIU Xudong², TAN Weiqiang¹, RAN Xiaoke¹, YUAN Yuan¹, LOU Xinfeng¹

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530004, China; 2. Department of Hepatology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, China

Corresponding author: LIU Xudong, lxdhx@163.com (ORCID: 0000-0003-1468-0484)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a common chronic liver disease with the pathological feature of lipid accumulation in the liver, and it is closely associated with liver metabolic disorders. The latest research has shown that the pathogenesis of MAFLD is associated with the abnormal expression of specific genes, especially the fat mass and obesity-associated (FTO) gene. The abnormal activity of the FTO gene may lead to an imbalance in liver lipid metabolism, which manifests as the increase in fatty acid synthesis and the reduction in fatty acid oxidation, thereby promoting liver fat deposition and inflammatory response. Therefore, regulating the expression or activity of the FTO gene is considered one of the potential strategies for the treatment of MAFLD. At present, drug research targeting the function of the FTO gene has achieved preliminary results, and inhibition of the activity of the FTO gene can help to regulate liver lipid metabolism and alleviate liver inflammatory injury. This article reviews the mechanism of action of the FTO gene in the development and progression of MAFLD, summarizes the advances in drug research on the FTO gene and related metabolic pathways in recent years, and analyzes their application prospect in research and treatment.

Key words: Alpha-Ketoglutarate-Dependent Dioxygenase FTO; Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Lipid Metabolism Disorders; Genetic Therapy

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82160837); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine Qihuang Engineering High-level Talent Cultivation Project (2021007)

代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)是一种广泛性肝脏疾病,其主要特征是肝内脂肪的异常积累,并可能进一步导致肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌,以及增加多种代谢并发症的风险^[1-2]。随着生活水平的提高和饮食习惯的改变,MAFLD的发病率逐年上升。流行病学数据表明,该病在发达国家的发病率逐渐升高,尤其是在肥胖人群中,发病率高达30%^[3]。亚洲人群也是MAFLD的高危人群,其在中国人群中的患病率高达29.9%^[4]。

根据不同的病理特征,MAFLD可分为单纯性脂肪肝和代谢相关(非酒精性)脂肪性肝炎,后者是一种更严重的形式,可能伴随肝脏炎症和纤维化,最终导致肝硬化和肝癌的风险显著增加^[5]。近年来,针对MAFLD的研究逐渐深入,揭示了其复杂的发病机制,涉及遗传、环境和生活方式等多种因素。目前,MAFLD的治疗主要包括减肥手术和药物干预,如噻唑烷二酮类药物^[6]。然而,这些药物的疗效尚不理想,缺乏确凿的证据支持其显著效果。尽管减肥手术在减重和控制代谢紊乱方面效果显著,但其适用范围有限,且长期效果尚未得到充分验证。由于MAFLD的发病机制仍不完全清楚,现有治疗药物亦未获正式批准。因此,在缺乏有效治疗手段的情况下,深入研究MAFLD的病理机制,寻找潜在治疗靶点,对防治MAFLD具有重要意义。

脂肪量和肥胖相关基因(fat mass and obesity-associated gene, FTO)是与肥胖密切相关的重要遗传标记,其在MAFLD中的具体作用尚未完全明确。研究表明,FTO基因在能量平衡和脂质代谢中发挥重要作用,且其变异与肥胖及多种代谢疾病风险相关^[7]。在MAFLD患者和动物模型中,FTO基因的表达显著上调,这提示FTO基因在MAFLD的发生与发展中可能具有重要意义^[8-9]。FTO基因可能通过调节肝脂质代谢及能量平衡影响MAFLD的进程^[10-11],基于此,部分学者认为FTO基因是预防和治疗MAFLD的潜在靶点。因此,深入研究FTO基因在MAFLD中的作用,有助于揭示疾病的分子机制并开发新的治疗方法。本文就FTO基因的功能、其在MAFLD发病中的机制以及FTO基因相关治疗药物进行综述,并展望其在该领域研究和治疗中的应用前景。

1 FTO基因及功能

FTO基因最初被认为与程序性细胞死亡相关,但随

着研究的深入,其在调节细胞代谢和信号传导中的重要作用逐渐被揭示,尤其在去甲基化、脂质代谢、能量平衡和脂肪生成等方面^[10-12]。

1.1 去甲基化作用 FTO基因编码的 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶(FTO蛋白)是一种mRNA N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)去甲基化酶,通过调控基因表达影响代谢和信号传导^[13-14]。研究表明,FTO基因通过去除低氧诱导因子1- α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF1 α) mRNA上的m⁶A修饰,抑制YTH结构域家族蛋白2的结合,从而降低HIF1 α 的翻译^[15]。这一机制导致细胞在脂质代谢中缺乏HIF1 α 的调节,影响能量平衡和脂质堆积。HIF1 α 的低表达可导致脂肪酸(fatty acid, FA)氧化能力下降,促进脂质积累,最终促进MAFLD的发展^[16]。综上所述,FTO基因通过调控m⁶A修饰水平,影响mRNA与RNA结合蛋白之间的相互作用,从而调控蛋白的表达和功能。

1.2 脂质代谢 FTO基因在肝脏中调控脂质代谢,影响脂肪酸的合成和分解,参与脂肪组织的形成与能量储存^[17-18]。其通过调控特定基因的表达,影响FA的合成和分解,从而在脂肪组织的形成和能量储存中发挥重要作用^[11]。此外,研究表明,FTO基因的过表达会导致脂肪细胞增大和脂肪组织扩展,从而增加体内脂肪含量;相反,FTO基因的敲除或功能抑制可减少脂肪积累,降低肥胖风险^[19-20]。

1.3 能量平衡 FTO基因的多态性与能量平衡密切相关,其过表达或缺失会影响摄食行为和体质量变化,进而影响体质量和代谢状态^[21]。这一现象证实了FTO基因在调节食欲和能量平衡中的关键作用,某些变异可引发食物摄入变化,增加肥胖风险。此外,FTO基因在肝脏中的能量消耗调节作用同样重要。研究发现,FTO基因的部分功能缺失突变与脂肪量减少和能量消耗增加相关,但并未观察到食欲亢进或生长迟缓的现象^[22]。上述结果进一步支持FTO基因通过调控能量平衡来影响体质量和脂肪储存的观点。

1.4 脂肪生成 脂肪生成是指体内FA和甘油三酯(TG)的合成过程。研究表明,FTO基因在肝脏中调节脂肪生成的机制主要通过改变与FA氧化、脂解和新生脂肪生成相关基因的甲基化状态来实现^[23]。具体而言,FTO基因能够通过促进脂肪生成相关基因的表达,进而增加FA的合成^[24]。大量研究已证实,FTO基因的变异与肥

脂密切相关,同时该基因在脂肪生成过程中的作用进一步揭示了其作为代谢调控因子的关键角色。

2 FTO 基因参与 MAFLD 发生、发展的可能机制

肝脂肪的异常堆积和炎症反应是 MAFLD 发展的重要病理机制。研究表明,FTO 基因的上调与肝脏 TG 的积累相关,并通过激活脂肪生成相关基因,例如固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1)、碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP),同时抑制脂质分解,促进脂肪堆积,加剧 MAFLD。此外,FTO 基因还通过调控炎症因子如 IL-17 受体 A (IL-17 receptor A, IL-17RA) 的表达,增强肝脏的炎症反应,进一步推动 MAFLD 的进展。相反,抑制 FTO 基因能够减少脂肪的蓄积并促进脂肪分解,显示出其在 MAFLD 治疗中的潜在靶点价值。

2.1 FTO 基因在肝脂质堆积中的关键调控作用 脂肪在肝脏中的堆积是 MAFLD 发展的核心病理机制之一,FTO 基因在调控肝脂质堆积中扮演着重要角色。研究表明,FTO 基因的上调与肝脏中 TG 积累的增加有关,抑制 FTO 基因的表达可以促进脂质的降解和氧化,从而减轻脂肪肝的病理状态。相反,在小鼠肝脏中过表达 FTO 基因,发现其显著促进小鼠肝脂肪变性的发生^[10,25]。进一步研究表明,FTO 基因通过去甲基化上调非转移性黑色素瘤相关糖蛋白 B,调控脂质代谢,导致肝脂质异常积累,可能加剧 MAFLD 进展^[26]。此外,有研究表明,FTO 基因在 MAFLD 中上调,并抑制肝细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 的表达,从而导致肝脂肪变性^[9]。

此外,一项最新研究表明,FTO 基因还能调控脂肪酰辅酶 A 连接酶 4 和转铁蛋白受体 1 基因,减少脂质过氧化和铁死亡,减轻肝细胞氧化应激,延缓 MAFLD 进展^[27]。这些发现表明,FTO 基因在脂肪堆积过程中可能发挥促进作用,尤其是在 MAFLD 病理进程中的作用尤为显著。

2.2 FTO 基因对肝脏炎症反应的调控 FTO 基因在肝脏炎症反应中的调控作用与 MAFLD 的病理机制密切相关。Gan 等^[10]研究首次揭示了 FTO 基因与炎症标志物 IL-17RA 在 MAFLD 中的正相关性。具体而言,FTO 基因的过表达导致 IL-17RA mRNA 去甲基化增加,使 IL-17RA 蛋白水平升高,进而加剧肝脏炎症^[10]。进一步研究表明,FTO 基因的过表达不仅通过去甲基化增加 IL-17RA mRNA 的稳定性和翻译效率,还导致炎症反应的增强,这在 MAFLD 患者中表现尤为明显^[10]。此外,一项体内实验表明,使用 FTO 基因抑制剂可以显著减轻由高脂饮

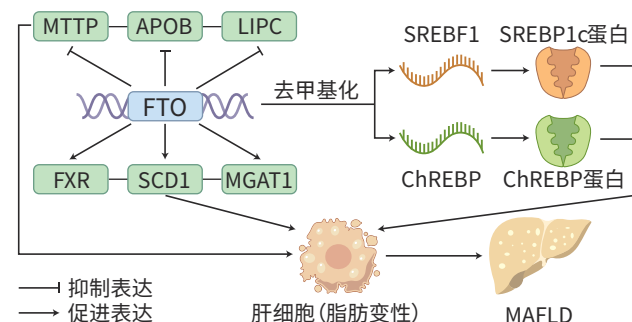
食引起的小鼠 MAFLD 模型中的肝脏炎症,进而改善 MAFLD^[28]。以上研究表明,FTO 基因在调控炎症反应中发挥重要作用,特别是在 MAFLD 炎症加剧过程中。

2.3 FTO 基因对 MAFLD 的遗传易感性调控 FTO 基因的遗传变异与 MAFLD 的发生及个体脂质代谢紊乱密切相关。有研究者提出,携带 FTO 风险基因型的人通常表现出较高的低密度脂蛋白和较低的高密度脂蛋白水平^[29],这种脂质不平衡可能增加肝脏疾病的风险。研究表明,FTO 基因与中国男性人群罹患 MAFLD 的风险及其疾病严重程度密切相关^[30]。一项中国研究发现,FTO 基因中 rs8050136 的 A 变异、rs3751812 的 T 变异和 rs9939609 的 A 变异与中国汉族老年人群中 MAFLD 的发生率升高相关^[31]。更为重要的是,一项俄罗斯研究发现,2 个基因序列变异 (rs9939609 和 rs7799039) 与俄罗斯人群中年轻女性发生 MAFLD 的风险增加有关。试验结果表明,携带 rs9939609 基因 A/A 基因型的俄罗斯年轻女性,MAFLD 风险增加 5 倍,而携带 rs7799039 基因 G/G 基因型的 MAFLD 发生可能性为 7.5 倍^[32]。上述研究表明,FTO 基因的遗传变异通过影响脂质代谢相关基因的表达和活性,显著增加 MAFLD 发病风险。这些发现为理解 MAFLD 的遗传基础提供了重要线索,并提示在制订个性化治疗方案时应考虑 FTO 基因变异。

2.4 FTO 基因对肝脂质代谢的调控 FTO 基因在肝脏中受代谢信号的调控,其水平的变化可直接影响肝脏的葡萄糖和脂质代谢。研究表明,当 FTO 基因在 HepG2 细胞中过表达时,参与脂质代谢相关的基因如法尼醇 X 受体、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1、单酰基甘油酰基转移酶 1 的表达增加^[33]。相反,FTO 基因降低与脂质转运相关的基因如微粒体甘油三酯转运蛋白、载脂蛋白 B、肝脂酶的表达,导致脂质蓄积^[33]。

此外,SREBP1 是调控胆固醇和 FA 合成的关键转录因子,而 ChREBP 则主要调控糖代谢,在高糖条件下促进脂质合成,两者的异常表达均可能导致代谢性疾病,如脂肪肝和肥胖^[34-35]。最新研究表明,SREBP1 和 ChREBP 直接相互调节以激活脂肪生成和糖酵解基因,从而诱导肝脂肪生成^[36]。ChREBP 主要受葡萄糖调节,但与 SREBP1 在肝脂肪生成调节中起互补作用^[37]。FTO 基因通过去甲基化和稳定 SREBF1 (固醇调节元件结合转录因子 1) 与 ChREBP mRNA,增加 SREBP1c 和 ChREBP 蛋白的水平,上调负责肝脂肪生成的关键脂肪生成酶的表达^[25]。该机制揭示了 FTO 基因在调节肝脂质代谢中的核心作用,尤其是在 MAFLD 的病理进程中。这将有助于更全面地理解 FTO 基因在肝脂质代谢中的角色,并为治疗

MAFLD和其他代谢性疾病提供新的治疗思路。FTO基因对肝脂质代谢的调控详见图1。



注:FXR,法尼醇X受体;SCD1,硬脂酰辅酶A去饱和酶1;MGAT1,单酰基甘油酰基转移酶1;MTTP,微粒体甘油三酯转运蛋白;APOB,载脂蛋白B;LIPC,肝脂酶。

图1 FTO基因调控脂肪生成机制图

Figure 1 Mechanism of FTO gene regulates lipogenesis genes

2.5 FTO基因在脂肪生成与分解中的双重作用 FTO基因在脂肪生成和分解中具有双重作用,通过调节脂质代谢相关基因的表达,影响脂肪的合成和储存^[38]。研究表明,通过构建FTO基因敲除小鼠模型,检测肝脂肪堆积、脂肪分解相关基因(如甘油三酯脂肪酶和激素敏感性脂肪酶)的表达水平,以及脂肪组织中IL-6的分泌,证实敲除FTO基因可有效减少高脂饮食诱导的小鼠肝脂肪堆积,并增强脂肪分解基因的活性^[39]。此外,最新研究表明,糖皮质激素受体介导的FTO反式激活和脂肪生成基因mRNA上的m⁶A去甲基化,有助于皮质醇诱导的鸡脂肪肝中脂肪生成基因的激活,以及油酸/地塞米松诱导的原代鸡肝细胞中的脂质积累^[40]。

FTO基因在脂肪生成与分解中的双重调控作用并不局限于特定组织或条件,而是在整体脂质代谢中产生深远影响,确立了其作为代谢调控关键因子的地位。其既能通过促进脂肪生成加剧MAFLD,也能增强脂肪分解,抵抗脂肪堆积。因此,FTO基因是MAFLD治疗的潜在靶点,精准调控其表达或活性有望控制或逆转病情。

3 靶向FTO基因治疗MAFLD的研究进展

近年来,关于FTO基因治疗MAFLD相关药物/分子的研究取得显著进展。

3.1 艾塞那肽(exenatide, EXN)——FTO基因抑制剂 血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)调控FTO基因,通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路降低其活性,减少氧化应激,减轻高脂饮食导致的脂肪堆积和肝脏炎症,防治MAFLD。

EXN是一种GLP-1受体激动剂,最初从美国沙漠蜥蜴的唾液中分离获得,并以其类内源性GLP-1的作用机制在糖尿病治疗中广泛应用^[41]。其通过模拟GLP-1的生理功能,激活胰岛素分泌、抑制胰高血糖素的释放、减缓胃排空和降低食欲,从而有效控制血糖水平^[42]。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,EXN治疗不仅抑制体质量增加,还逆转与FTO基因相关的氧化应激标志物的变化,显著改善肝脂肪堆积^[43]。这些研究结果揭示了EXN在MAFLD治疗中的双重作用机制:一方面通过抑制FTO基因表达减轻肝脂肪积累,另一方面通过降低氧化应激水平减轻肝脏炎症反应。EXN已在糖尿病治疗中得到广泛应用,其安全性和耐受性得到充分验证。这不仅为EXN作为MAFLD治疗药物提供了坚实基础,还使其成为治疗糖尿病和MAFLD的双重效应药物的有力候选者。

3.2 熊果昔——FTO基因抑制剂 FTO基因抑制剂提高m⁶A水平,调节RNA稳定性及脂质代谢相关基因表达,如溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)基因等^[44]。熊果昔通过提高基因表达,减少肝脂肪积累,抗氧化并减轻肝细胞损伤^[45]。

熊果昔作为一种新型天然小分子^[46],是从熊果等植物中提取的天然化合物。研究表明,熊果昔能够抑制FTO基因的去甲基化酶活性,增加细胞内m⁶A甲基化水平,从而减少脂肪沉积。具体而言,通过抑制FTO基因表达,SLC7A11的m⁶A甲基化水平增加,并促进SLC7A11表达,进而改善高脂饮食诱导的小鼠MAFLD^[45]。作为一种来源于植物的化合物,熊果昔不仅易于获取,其天然来源和低毒性以及潜在的广谱代谢调节作用为多种代谢性疾病的治疗提供了可能性。由于熊果昔通过多途径、多靶点的作用机制调节脂质代谢和减少脂肪积累,未来可能被开发为一种安全有效的MAFLD治疗药物,尤其适用于需要长期治疗的患者群体。

3.3 儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂(catechol-O-methyltransferase inhibitors, COMT-Is)——FTO基因抑制剂 COMT-Is通过抑制FTO基因活性,提升m⁶A甲基化水平,调控脂质代谢基因表达,从而减少肝脂肪积累,抑制氧化应激与MAFLD的发展^[10,26]。

COMT-Is作为有效的FTO化学抑制剂^[47],是一类通过抑制COMT(儿茶酚-O-甲基转移酶)活性来提高神经递质(如多巴胺)水平的药物。COMT是一种关键酶,负责代谢儿茶酚类化合物,包括多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素^[48]。在一项体内实验中,使用COMT-Is抑制肝脏FTO基因表达,显著改善了脂肪肝的症状。实验表

明,COMT-Is在治疗MAFLD方面展现出显著潜力,通过直接作用于FTO基因,精确调控分子机制,有效阻止脂肪肝在早期阶段的发展^[38]。此外,COMT-Is在多种肝脏代谢紊乱中也显示出广泛的疗效,不仅适用于MAFLD,还可能为其他脂质代谢相关疾病提供新的治疗思路。

3.4 甜菜碱(trimethylglycine, TMG)和环亮氨酸(D-cycloserine, DCS) TMG通过提高m⁶A甲基化水平,促进肝脂质积累;而DCS通过调节FTO活性,维持脂质代谢平衡^[49-50]。

TMG是一种天然存在的营养物质,广泛分布于甜菜、菠菜和谷物等食物中。DCS是一种人工合成的氨基酸衍生物,具有抑制酶活性的特性,尤其是在调控甲基化反应中。研究表明,TMG和DCS可以双向调节脂肪细胞中的脂质增生^[51]。此外,在调节FTO基因表达的研究中,DCS和TMG强化试验表明,DCS对幼虫肝脏中m⁶A水平和脂质代谢的影响与FTO一致,而TMG则相反,表现为增加幼虫肝脏中m⁶A水平和脂质积累^[50]。TMG和DCS的双重作用机制为MAFLD的治疗提供了新颖的视角。TMG作为一种常见的营养补充剂,因其安全性和良好的耐受性而广受认可,其在MAFLD中的应用显示出强大的潜力,尤其是在预防脂质代谢紊乱方面。而DCS的独特作用机制为精准调控FTO基因表达提供了可能性,未来的临床研究可能会揭示其更为广泛的代谢调节作用,从而为MAFLD的治疗提供更多选择。

3.5 微RNA(microRNA, miRNA或miR)及其载体 外泌体中的miR-627-5p和miR-143等miRNA能够抑制FTO基因的表达,从而减少脂肪生成,改善脂质代谢。

此外,miR-30b通过调节FTO基因的去甲基化活性,恢复m⁶A甲基化平衡,减轻肝脂肪堆积。

外泌体是一种由细胞分泌的小囊泡,能够携带各种生物分子,包括miRNA,在细胞间传递信号。研究表明,外泌体miR-627-5p通过抑制FTO基因表达,改善葡萄糖和脂质代谢,减轻肝损伤,从而改善MAFLD的进展^[52]。

miRNA是一类长度为21~25个核苷酸的小型非编码RNA分子,在基因表达调控中扮演重要角色,调节细胞分化、增殖、凋亡和代谢等过程。研究指出,miR-143通过降低FTO基因表达,影响脂肪生成和代谢的过程,从而在脂肪肝的发展中发挥作用^[53]。此外,有研究者提出,miR-30b通过调控其主要靶基因FTO,显著影响脂质代谢。具体而言,miR-30b的作用是抑制FTO基因的过表达,进而防止因FTO活性升高导致的仔鱼体内脂肪堆积,以及TG和总胆固醇水平的升高。FTO基因高表达不仅上调PPAR γ 和CCAAT/增强子结合蛋白 α 的表达,还导致整体m⁶A甲基化水平下降。通过使用反义寡核苷酸敲低FTO基因,miR-30b能够有效降低TG和总胆固醇水平,同时引起脂质代谢相关基因(如CCAAT/增强子结合蛋白 β 、长链脂肪酸辅酶A合成酶5、脂肪酸合酶、磷脂酸磷酸酶2C型以及PPAR γ)表达的变化^[54]。miRNA及其载体为MAFLD的个性化治疗带来了新的希望,其能通过精准调控特定基因表达,实现个性化治疗,最大限度地提高疗效并减少副作用。

FTO基因在MAFLD治疗中展现出巨大潜力(表1)。通过调控FTO基因及其m⁶A甲基化水平,多种药物在干预脂质代谢紊乱方面取得了显著效果,为开发精准治疗

表1 FTO基因治疗MAFLD相关药物/分子
Table 1 Related drugs/molecules for FTO treatment of MAFLD

分类	药物/分子	作用机制	应用潜力	参考文献
天然类	熊果苷	抑制FTO基因去甲基化酶活性,增加m ⁶ A甲基化水平,调节脂质代谢相关基因表达,减少肝脂肪积累	具有天然来源和低毒性,适用于长期治疗的MAFLD药物	[44-46]
	TMG	增加m ⁶ A甲基化水平,减少脂肪堆积,调节脂质代谢	预防脂质代谢紊乱,治疗MAFLD	[50-51]
非天然类 (药物类)	EXN	激活GLP-1受体,启动PI3K/AKT信号通路,抑制FTO基因表达,减少脂肪堆积和炎症反应	作为糖尿病和MAFLD的双效药物,改善肝脂肪堆积,减轻炎症	[41-43]
	COMT-Is	通过抑制FTO基因去甲基化酶活性,增加m ⁶ A甲基化水平,调节脂质代谢相关基因表达,减少脂肪积累	显著改善MAFLD,潜在治疗其他脂质代谢相关疾病的药物	[38,47-48]
	DCS	调节FTO基因表达,影响m ⁶ A水平和肝脂质代谢	治疗MAFLD,具有潜在应用价值	[50-51]
非天然类 (非编码RNA及其载体)	miRNA	通过抑制FTO基因表达,调节脂质代谢,如miR-627-5p、miR-143、miR-30b	个性化治疗的潜力,可能改善MAFLD和其他代谢性疾病	[53-54]
	外泌体	通过靶向FTO基因,调控葡萄糖和脂质代谢,改善MAFLD	作为MAFLD治疗的创新方法,可能为新型治疗提供思路	[52]

策略奠定了基础。尽管临床应用仍面临挑战,但这些药物为MAFLD患者带来了新的希望。

4 小结

综上所述,FTO基因通过调控大部分与肝脂质代谢和炎症相关的基因表达,在MAFLD中发挥病因学作用。在肝脂质形成方面,FTO基因通过其去甲基化酶活性影响mRNA的m⁶A甲基化修饰,从而调控脂质代谢相关基因及脂质转运基因的表达,控制肝脏内的脂质合成。同时,FTO基因还通过调节关键转录因子的mRNA稳定性,导致肝内脂质异常堆积,最终影响MAFLD的发生。在炎症激活方面,FTO基因的过表达促使相关脂质代谢基因mRNA的去甲基化增加,导致其蛋白水平升高,从而加剧肝脏炎症,诱导MAFLD的发展。此外,FTO基因的遗传变异显著影响个体的脂质代谢,增加MAFLD的遗传易感性。

随着研究的进展,FTO基因在代谢性疾病中的新致病机制不断被揭示。然而,迄今为止,仅有少数直接激活或抑制FTO基因的药物被提出。尽管FTO基因的治疗潜力已初步得到验证,但其在不同组织中的特异性作用及遗传变异对其调控机制的影响仍未进行系统研究,相关机制尚不明确。因此,深入探究FTO基因在MAFLD中的防治机制,以及其在不同组织中的特异性作用和遗传变异对其调控的影响,对寻找MAFLD的有效治疗靶点具有重要意义。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 潘兆权负责课题设计,资料分析,撰写论文;谭伟强、冉小柯、袁媛、姜鑫凤参与整理文献,修改论文;刘旭东指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] STEFAN N, SCHICK F, BIRKENFELD AL, et al. The role of hepatokines in NAFLD[J]. Cell Metab, 2023, 35(2): 236-252. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.01.006.
- [2] MONSERRAT-MESQUIDA M, QUETGLAS-LLABRÉS M, BOUZAS C, et al. A greater improvement of intrahepatic fat contents after 6 months of lifestyle intervention is related to a better oxidative stress and inflammatory status in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(7): 1266. DOI: 10.3390/antiox11071266.
- [3] COTTER TG, RINELLA M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: The state of the disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1851-1864. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052.
- [4] WU YK, ZHENG Q, ZOU BY, et al. The epidemiology of NAFLD in the Chinese mainland with analysis by adjusted gross regional domestic product: A meta-analysis[J]. Hepatol Int, 2020, 14(2): 259-269. DOI: 10.1007/s12072-020-10023-3.
- [5] HUANG YZ, CHEN H, CHEN JL, et al. Yellow tea polysaccharides protect against non-alcoholic fatty liver disease via regulation of gut microbiota and bile acid metabolism in mice[J]. Phytomedicine, 2024, 133: 155919. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155919.
- [6] JIANG HT, ZHU H, HUO GM, et al. Oudemansiella raphanipies polysaccharides improve lipid metabolism disorders in murine high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 4092. DOI: 10.3390/nu14194092.
- [7] LAN N, LU Y, ZHANG YG, et al. FTO-A common genetic basis for obesity and cancer[J]. Front Genet, 2020, 11: 559138. DOI: 10.3389/fgene.2020.559138.
- [8] TAN J, WANG YF, DAI ZH, et al. Roles of RNA m⁶A modification in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(2): e0046. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000046.
- [9] WEI XH, ZHANG JL, TANG M, et al. Fat mass and obesity-associated protein promotes liver steatosis by targeting PPAR α [J]. Lipids Health Dis, 2022, 21: 29. DOI: 10.1186/s12944-022-01640-y.
- [10] GAN XJ, DAI ZH, GE CM, et al. FTO promotes liver inflammation by suppressing m⁶A mRNA methylation of IL-17RA[J]. Front Oncol, 2022, 12: 989353. DOI: 10.3389/fonc.2022.989353.
- [11] MITTENBÜHLER MJ, SAEDLER K, NOLTE H, et al. Hepatic FTO is dispensable for the regulation of metabolism but counteracts HCC development in vivo[J]. Mol Metab, 2020, 42: 101085. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101085.
- [12] QIAN XF, ZENG P, LIU JF, et al. Research progress of enzymes related to m⁶A RNA methylation modification[J]. Chin J Immunol, 2023, 39(5): 1073-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.05.033. 钱晓芬, 曾平, 刘金富, 等. m⁶A RNA甲基化修饰相关酶的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(5): 1073-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.05.033.
- [13] LI YC, SU R, DENG XL, et al. FTO in cancer: Functions, molecular mechanisms, and therapeutic implications[J]. Trends Cancer, 2022, 8(7): 598-614. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.02.010.
- [14] XU ZY, JING X, XIONG XD. Emerging role and mechanism of the FTO gene in cardiovascular diseases[J]. Biomolecules, 2023, 13(5): 850. DOI: 10.3390/biom13050850.
- [15] WU RF, CHEN YS, LIU YH, et al. m⁶A methylation promotes white-to-beige fat transition by facilitating Hif1 α translation[J]. EMBO Rep, 2021, 22(11): e52348. DOI: 10.15252/embr.202052348.
- [16] HE Y, YANG WH, GAN LL, et al. Silencing HIF-1 α aggravates non-alcoholic fatty liver disease in vitro through inhibiting PPAR- α /ANGPTL4 signaling pathway[J]. Gastroenterol Hepatol, 2021, 44(5): 355-365. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.09.014.
- [17] BEN-HAIM MS, PINTO Y, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, et al. Dynamic regulation of N⁶, 2'-O-dimethyladenosine (m⁶Am) in obesity[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 7185. DOI: 10.1038/s41467-021-27421-2.
- [18] YANG Z, YU GL, ZHU X, et al. Critical roles of FTO-mediated mRNA m⁶A demethylation in regulating adipogenesis and lipid metabolism: Implications in lipid metabolic disorders[J]. Genes Dis, 2021, 9(1): 51-61. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.01.005.
- [19] LI Y, YANG F, GAO M, et al. miR-149-3p Regulates the switch between adipogenic and osteogenic differentiation of BMSCs by targeting FTO[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 17: 590-600. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.06.023.
- [20] CHURCH C, MOIR L, MCMURRAY F, et al. Overexpression of FTO leads to increased food intake and results in obesity[J]. Nat Genet, 2010, 42(12): 1086-1092. DOI: 10.1038/ng.713.
- [21] LI XC, JIN F, WANG BY, et al. The m⁶A demethylase ALKBH5 controls trophoblast invasion at the maternal-fetal interface by regulating the stability of *CYR61* mRNA[J]. Theranostics, 2019, 9(13): 3853-3865. DOI: 10.7150/thno.31868.
- [22] AĞAGÜNDÜZ D, GEZMEN-KARADAĞ M. Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals[J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1): 212. DOI: 10.1186/s12944-019-1160-y.
- [23] SUN DL, ZHAO TH, ZHANG Q, et al. Fat mass and obesity-associated protein regulates lipogenesis via m⁶A modification in fatty acid synthase mRNA[J]. Cell Biol Int, 2021, 45(2): 334-344. DOI: 10.1002/cbin.11490.
- [24] ZHAO LC, FAN TT, HAN YL, et al. Demethylase FTO activity analysis based on methyl sensitive enzyme MazF and hybridization chain reaction[J]. Sens Actuators B Chem, 2021, 341: 129983. DOI: 10.1016/j.snb.2021.129983.
- [25] TANG ZL, SUN C, YAN Y, et al. Aberrant elevation of FTO levels pro-

- motes liver steatosis by decreasing the m6A methylation and increasing the stability of SREBF1 and ChREBP mRNAs[J]. J Mol Cell Biol, 2023, 14(9): mjac061. DOI: 10.1093/jmcb/mjac061.
- [26] ZHANG VX, CHEN A, ZHANG QY, et al. FRI-473 The oncogenic m6A demethylase FTO promotes tumorigenesis and immune escape by upregulating GPNMB in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2024, 80: S419-S420. DOI: 10.1016/S0168-8278(24)01335-7.
- [27] LI R, YAN XJ, XIAO CC, et al. FTO deficiency in older livers exacerbates ferroptosis during ischaemia/reperfusion injury by upregulating ACSL4 and TFRC[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4760. DOI: 10.1038/s41467-024-49202-3.
- [28] BIAN XY, SHI DM, XING KL, et al. AMD1 upregulates hepatocellular carcinoma cells stemness by FTO mediated mRNA demethylation[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(3): e352. DOI: 10.1002/ctm2.352.
- [29] ZHENG JH, WANG FJ, GUO HW, et al. Gut microbiota modulates differential lipid metabolism outcomes associated with FTO gene polymorphisms in response to personalized nutrition intervention[J]. Front Nutr, 2022, 9: 985723. DOI: 10.3389/fnut.2022.985723.
- [30] CHEN XF, GAO Y, YANG XB, et al. Relationship of FTO gene variations with NAFLD risk in Chinese men[J]. Open Life Sci, 2020, 15(1): 860-867. DOI: 10.1515/biol-2020-0081.
- [31] GU Z, BI Y, YUAN F, et al. FTO polymorphisms are associated with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) susceptibility in the older Chinese Han population[J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 1333-1341. DOI: 10.2147/CIA.S254740.
- [32] PANKOVA ED, CHULKOV VS, GAVRILOVA ES, et al. Sequence gene variants in PPARGC1A rs8192678, PPARG2 rs1801282, FTO rs9939609, LEP rs7799039, LEPR rs1137101 and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Saratov J Med Sci Res, 2023, 19(3): 256-260. DOI: 10.15275/ssmj1903256.
- [33] KANG HF, ZHANG ZW, YU L, et al. FTO reduces mitochondria and promotes hepatic fat accumulation through RNA demethylation[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(7): 5676-5685. DOI: 10.1002/jcb.26746.
- [34] CHANDRASEKARAN P, WEISKIRCHEN R. The role of SCAP/SREBP as central regulators of lipid metabolism in hepatic steatosis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1109. DOI: 10.3390/ijms25021109.
- [35] IIZUKA K, KEN TK, YABE D. ChREBP-mediated regulation of lipid metabolism: Involvement of the gut microbiota, liver, and adipose tissue[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 587189. DOI: 10.3389/fendo.2020.587189.
- [36] DO MH, OH MJ, LEE HB, et al. *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* MG741 reduces body weight and ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via improving the gut permeability and amelioration of inflammatory cytokines[J]. Nutrients, 2022, 14(9): 1965. DOI: 10.3390/nu14091965.
- [37] MANZANO M, GIRON MD, SALTO R, et al. Quality more than quantity: The use of carbohydrates in high-fat diets to tackle obesity in growing rats[J]. Front Nutr, 2022, 9: 809865. DOI: 10.3389/fnut.2022.809865.
- [38] REN Y, HUANG P, ZHANG L, et al. Dual regulation mechanism of obesity: DNA methylation and intestinal flora[J]. Biomedicines, 2024, 12(8): 1633. DOI: 10.3390/biomedicines12081633.
- [39] ZENG BT, WU RF, CHEN YS, et al. FTO knockout in adipose tissue effectively alleviates hepatic steatosis partially via increasing the secretion of adipocyte-derived IL-6[J]. Gene, 2022, 818: 146224. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146224.
- [40] HU Y, FENG Y, ZHANG LC, et al. GR-mediated FTO transactivation induces lipid accumulation in hepatocytes via demethylation of m⁶A on lipogenic mRNAs[J]. RNA Biol, 2020, 17(7): 930-942. DOI: 10.1080/15476286.2020.1736868.
- [41] HEROLD KC, REYNOLDS J, DZIURA J, et al. Exenatide extended release in patients with type 1 diabetes with and without residual insulin production[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(11): 2045-2054. DOI: 10.1111/dom.14121.
- [42] CHANG Y, DONG MX, WANG Y, et al. GLP-1 gene-modified human umbilical cord mesenchymal stem cell line improves blood glucose level in type 2 diabetic mice[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 4961865. DOI: 10.1155/2019/4961865.
- [43] LI S, WANG XM, ZHANG JL, et al. Exenatide ameliorates hepatic steatosis and attenuates fat mass and FTO gene expression through PI3K signaling pathway in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Braz J Med Biol Res, 2018, 51(8): e7299. DOI: 10.1590/1414-431x20187299.
- [44] JI FH, FU XH, LI GQ, et al. FTO prevents thyroid cancer progression by SLC7A11 m6A methylation in a ferroptosis-dependent manner[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 857765. DOI: 10.3389/fendo.2022.857765.
- [45] JIANG TY, XIAO Y, ZHOU JF, et al. Arbutin alleviates fatty liver by inhibiting ferroptosis via FTO/SLC7A11 pathway[J]. Redox Biol, 2023, 68: 102963. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102963.
- [46] WANG L, FENG YT, WANG JW, et al. Arbutin ameliorates murine colitis by inhibiting JAK2 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 683818. DOI: 10.3389/fphar.2021.683818.
- [47] PENG SM, XIAO W, JU DP, et al. Identification of entacapone as a chemical inhibitor of FTO mediating metabolic regulation through FOXO1[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(488): eaau7116. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau7116.
- [48] VOLLERT J, WANG RS, REGIS S, et al. Genotypes of pain and analgesia in a randomized trial of irritable bowel syndrome[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 842030. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.842030.
- [49] FAN CY, HU HT, HUANG XY, et al. Betaine supplementation causes an increase in fatty acid oxidation and carbohydrate metabolism in livers of mice fed a high-fat diet: A proteomic analysis[J]. Foods, 2022, 11(6): 881. DOI: 10.3390/foods11060881.
- [50] SUN LM, GAO M, QIAN QH, et al. Triclosan-induced abnormal expression of miR-30b regulates fto-mediated m⁶A methylation level to cause lipid metabolism disorder in zebrafish[J]. Sci Total Environ, 2021, 770: 145285. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.145285.
- [51] WANG XX, ZHU LN, CHEN JQ, et al. mRNA m6A methylation down-regulates adipogenesis in porcine adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 459(2): 201-207. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.02.048.
- [52] CHENG LD, YU P, LI FF, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-exosomal miR-627-5p ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by repressing FTO expression[J]. Hum Cell, 2021, 34(6): 1697-1708. DOI: 10.1007/s13577-021-00593-1.
- [53] MOZES M, GANTSETSEG G, MANZÉGER A, et al. #5503 Pioglitazone reverses miR-130A and miR-199 dysregulation induced by tgfbeta during kidney fibrosis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(Suppl 1): i476-i477. DOI: 10.1093/ndt/gfad063c_5503.
- [54] AN J, CHENG LJ, YANG LP, et al. P-hydroxybenzyl alcohol alleviates oxidative stress in a nonalcoholic fatty liver disease larval zebrafish model and a BRL-3A hepatocyte via the Nrf2 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 646239. DOI: 10.3389/fphar.2021.646239.

收稿日期: 2024-09-26, 录用日期: 2024-10-28

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: PAN ZQ, LIU XD, TAN WQ, et al. Mechanism of action of the fat mass and obesity-associated gene in the development and progression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and related targeted therapies[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(6): 1167-1173.

潘兆权, 刘旭东, 谭伟强, 等. 脂肪量和肥胖相关基因在代谢相关脂肪性肝病发生发展中的作用机制及相关靶向治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(6): 1167-1173.