

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220124.0922.004.html\(2022-01-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220124.0922.004.html(2022-01-25))

信号通路对代谢相关脂肪性肝病影响的研究进展*

丁 峥,肖长燕 综述,顾坤丽,杨红菊[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院老年消化科,昆明 650032)

[摘要] 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)发病率在全球范围内日益增长,是一种常见的肝脏疾病,其病理表现为脂肪在肝细胞中过度蓄积。信号通路参与调节各组织器官的代谢及生理过程,国内外许多文献研究表明,信号通路通过影响肝脏脂质代谢及炎症反应,参与 MAFLD 的发生、发展。该文对信号通路对 MAFLD 发生、发展的影响进行综述。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病;发病机制;信号通路;发生;发展;治疗;综述

[中图分类号] R575.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)06-1052-05

Advances in the effect of the signaling pathways on metabolic-associated fatty liver disease *

DING Zheng, XIAO Changyan, GU Kunli, YANG Hongju[△]

(Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] The incidence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is increasing worldwide. MAFLD is a common liver disease. Its pathology is characterized by excessive accumulation of fat in hepatocytes. Signaling pathways are involved in regulating the metabolism and physiological processes of various tissues and organs. Many domestic and foreign literature studies have shown that the signaling pathways were involved in the occurrence and development of MAFLD by affecting the liver lipid metabolism and inflammatory response. This review summarizes the relevant literatures and points out that the signaling pathways are closely related to the occurrence and development of MAFLD.

[Key words] metabolic-associated fatty liver disease; pathogenesis; signaling pathway; occurrence; development; treatment; reviews

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是最常见的慢性肝病之一,其病理表现为肝细胞内脂质过度蓄积。MAFLD 全球患病率日趋增加。2020 年专家组织在共识声明中提议将非酒精性脂肪性肝病更名为 MAFLD,具体为:基于肝脏脂肪积聚(肝细胞脂肪变性)的组织学(肝组织活检)、影像学及血液生物标志物证据,同时合并以下条件之一:超重/肥胖、2 型糖尿病、代谢功能障碍,即可诊断为 MAFLD。较之前诊断标准更具包容性,不再是排他性诊断,过量饮酒也不再作为诊断标准^[1]。

脂质代谢及胰岛素信号通路失调参与 MAFLD 发病。因此,2 型糖尿病、血脂代谢紊乱、肥胖常与 MAFLD 合并存在^[2-3]。目前尚缺乏有效治疗 MAFLD 的方案,迫切需要研究其发病的分子机制,进而为 MAFLD 治疗提供新思路。本综述通过总结近年来信号通路参与 MAFLD 发病的文献,为提高 MAFLD 发病机制的认知奠定基础。

1 胰岛素、脂质代谢通路

代谢紊乱疾病(肥胖、高脂血症和 2 型糖尿病)患者肝细胞葡萄糖和脂质代谢发生改变,肝细胞脂肪变

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660410);云南省“高层次人才培养支持计划”名医专项(RLYHJ20200529);云南省卫生技术人才(领军人才)项目(KYL2017018)。 作者简介:丁峥(1993-),在读硕士研究生,主要从事消化内科疾病诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail: 1379702184@qq.com。

性。胰岛素抵抗增加脂肪生成导致肝细胞脂质过度蓄积,胰岛素相关信号通路在 MAFLD 发病中发挥重要作用。

1.1 胰岛素相关信号通路与 MAFLD

胰岛素影响脂肪生成信号通路,影响脂肪生成转录因子肝 X 受体(Lxr)、Srebp-1c 和上游刺激因子-1(Usf-1),进而调控 PTPN1、SOCS-3-STAT 等胰岛素相关信号通路参与 MAFLD 的发病。

WU 等^[4]研究发现,miR-206 过表达可调节激活 PTPN1 介导的胰岛素信号通路,抑制 Srebp1c 转录增加糖酵解减少肝细胞脂质蓄积。TAN 等^[5]研究表明,肝细胞核因子 1 α (HNF1 α)调控 SOCS-3-STAT3 信号通路参与胰岛素抵抗发生,影响肝细胞脂质代谢和游离脂肪酸诱导肝细胞脂肪变性。脂质过度蓄积的肝细胞中 HNF1 α 表达下调,加剧肝细胞脂质变性,而 HNF1 α 上调表达可激活胰岛素信号通路促进脂质的氧化分解,减少脂质合成。

有关调节胰岛素相关信号通路的药物已被用于治疗 MAFLD。GLP-1 受体激动剂-利拉鲁肽可有效治疗 MAFLD。研究表明,利拉鲁肽上调腺苷酸环化酶 3 表达,激活 cAMP/PKA/STAT3 信号通路,刺激 Kupffer M2 细胞极化,减轻肝细胞脂质变性^[6]。此外,YANG 等^[7]研究发现,利拉鲁肽上调 InsR/IGF-1R 和 IRS2 表达,激活 PI3K/Akt 减轻肝脏脂肪变性。利拉鲁肽还可激活 SHP1/AMPK 信号通路促进脂质代谢,抑制肝细胞脂质变性,保护肝细胞^[8]。

1.2 脂质代谢通路与 MAFLD

脂肪细胞分泌脂联素影响胰岛素敏感性。MAFLD 患者血清脂联素水平较低,而脂联素调控脂质代谢通路,如 HEDGE HOG、AMPK/SREBP-1、AMPK/Sirt1、Wnt/ β -catenin、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等,影响脂肪氧化、葡萄糖供能及脂肪合成与胰岛素通路共同参与 MAFLD 发病。

有关研究发现,小鼠肝细胞 Smo 蛋白沉默表达导致 HEDGE HOG 通路失活影响肝细胞脂肪变性^[9]。HEDGE HOG 通路失活,SREBP-1c 和 PNPLA-3 等成脂因子过表达,使脂质代谢紊乱、肝细胞脂质蓄积。持续激活 Wnt/ β -catenin 通路可导致 MAFLD 进展,导致肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌发生。SUN 等^[10]发现 lncRNA NEAT1、miR-140 在 MAFLD 患者肝细胞中过表达。NEAT1、miR-140 过表达使 AMPK/SREBP-1 信号通路失活,通路下游蛋白 Fas 和 ACC 沉默表达,导致肝细胞脂质代谢紊乱。

mTOR/S6K1 通路参与了肝脏脂肪变性的自噬过程,lncRNA-NEAT1 过表达,激活 mTOR/S6K1 通路,影响肝细胞脂质代谢^[11]。影响 NEAT1、miR-140 表达调控 AMPK/SREBP1 通路的治疗策略可成为 MAFLD 的潜在治疗方法,基于此,有研究通过慢病毒 si-NEAT1 使 MAFLD 大鼠模型 NEAT1 沉默表达,减轻大鼠肝脏脂肪变性^[12]。

LB100 激活 AMPK/Sirt1 通路促进脂质代谢。研究发现,肝细胞脂质蓄积使 AMPK 通路失活,导致 MAFLD 进展为肝纤维化。AMPK/Sirt1 过表达可以促进脂肪分解和 β 氧化,减轻 MAFLD 小鼠肝细胞脂质蓄积脂质沉积^[13]。CD36 是一种多功能膜蛋白,在 MAFLD 肝纤维化患者肝细胞膜上过表达。抑制 CD36 表达可激活 AMPK 信号通路,减少肝细胞内脂质蓄积,抑制 JNK 通路激活减轻炎症反应。抑制 CD36 过表达可能成为治疗 MAFLD 肝纤维化的有效手段^[14]。CUI 等^[15]研究表明,上调 FGF15/FGFR4 的表达,激活上皮间质转化和 Wnt/ β -catenin 信号通路,致使脂质代谢紊乱,参与 MAFLD 的发病。

NRF2-Keap1 信号通路与氧化应激、脂肪生成有关^[16]。Nrf2 可激活抗氧化反应、抑制脂肪生成。维生素 E、维生素 D、白芦藜醇等可影响 NRF2-Keap1 信号通路减少 MAFLD 肝细胞脂质蓄积。白芦藜醇可以抑制 MAFLD 小鼠肝细胞 Nrf2 启动子甲基化,Fas、SREBP-1c 等低表达,减轻肝细胞内甘油三酯蓄积^[17]。维生素 E 除了抗氧化作用,还可激活 CES1 表达,促进脂质及葡萄糖代谢,改善 MAFLD 小鼠肝组织脂质和葡萄糖蓄积^[18]。绞股蓝总皂苷可激活脂多糖(LPS)/TLR4 信号通路,明显减少肝细胞中的脂质蓄积,减轻胰岛素抵抗,达到改善 MAFLD 患者肝功能、减轻胰岛素抵抗、降低炎症因子水平等疗效^[19]。维生素 D 通过抑制 p53-p21 通路激活,抑制氧化应激、细胞凋亡和炎症反应,减缓 MAFLD 进展。维生素 D 还可通过激活 Nrf2 通路信号,促进抗氧化反应,抑制脂肪生成,对 MAFLD 患者发挥治疗作用^[20-22]。

2 氧化应激、炎症、细胞凋亡通路与 MAFLD

MAFLD 发病与“二次打击”有关,胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱为“首次打击”,导致肝细胞内脂质蓄积。“二次打击”为氧化应激介导的炎症反应,导致星形细胞激活造成肝细胞纤维化。细胞凋亡和炎症反应是 MAFLD 发生肝纤维化、肝硬化的关键因素。

2.1 氧化应激、炎症通路与 MAFLD

核因子(NF)- κ B 是经典的促炎通路,促白细胞介

素-1、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子可激活 NF- κ B 信号通路,导致 MAFLD 疾病进展。STING-IRF3 通路低表达可抑制 NF- κ B 信号通路激活,明显减轻肝细胞炎症反应、减少肝细胞凋亡,STING 低表达可减少 IRF3 的磷酸化,抑制肝细胞凋亡^[23]。低氧诱导因子-1 (HIF-1)-PTEN/NF- κ B-p65 通路在 MAFLD 进展中起重要作用,在 MAFLD 小鼠肝组织和 HepG2 细胞中,HIF-1 α 过表达、PTEN 低表达,激活 NF- κ B-p65 通路,加重肝细胞炎症反应^[24]。FLRL2 是一种 lncRNA,在 MAFLD 患者中低表达,FLRL2 高表达可激活 ARNTL-Sirt1 信号路,抑制脂肪蓄积、减轻内质网应激和炎症反应,改善肝细胞脂肪蓄积^[25]。

2.2 细胞凋亡相关通路及 MAFLD

细胞凋亡是肝炎表现之一,饱和游离脂肪酸可促使肝细胞凋亡,细胞凋亡相关 MAPK、ATF6、ERK-CREB 等信号通路参与 MAFLD 进展。

SHEN 等^[26] 研究表明,lncRNA HULC 低表达可以在抑制 MAPK 信号通路激活,减少 p38、JNK 表达,可在一定程度上改善 MAFLD 大鼠肝细胞脂质蓄积、脂质沉积并减轻肝损伤,减轻肝细胞纤维化,减少肝细胞凋亡。JNK 蛋白调节胰岛素抵抗并参与细胞凋亡,在 MAFLD 的发病中发挥重要作用^[26]。AMP-Ka1 过表达可抑制 MAPK 通路激活,可作为治疗 MAFLD 的一个新的研究方向^[27]。miR-149 可下调 ATF6 信号通路相关蛋白的表达,抑制 ATF6 信号通路激活,减轻炎症反应、减少细胞凋亡抑制 MAFLD 进展^[28]。SIRT3 可激活 ERK-CREB 信号通路,刺激 Bnip3 引发的有丝分裂,减轻线粒体损伤,保护肝细胞。而肝细胞脂质蓄积可造成 SIRT3 低表达,抑制 ERK-CREB 信号通路激活,有丝分裂受抑制,肝细胞走向凋亡。提高 SIRT3 表达水平,激活 ERK-CREB 通路,可用于 MAFLD 的治疗^[29]。

3 肠道菌群相关通路及 MAFLD

TLR 受体在部分小肠细菌过度生长患者的 MAFLD 发病机制中起作用。在这些患者中,小肠细菌过度生长导致肠道菌群移位,引起内毒素入血,革兰阴性杆菌细胞外壁的 LPS 介导肝细胞刺激 TLR4、CD14 和 MD2 受体激活,激活 NF- κ B 通路,导致 MAFLD 进展。MAFLD 患者肝损伤与 TLR4 高表达有关,而使用益生菌及抗生素治疗 MAFLD 患者,可取得确切疗效^[30]。抗生素可抑制 TLR4 表达,减少肝星状细胞活化,延缓疾病进展^[31]。

嗜酸乳杆菌 NS1 可通过影响 AMPK 及 SREBP-

1c/PPAR α 通路,促进脂质代谢、减轻胰岛素抵抗,预防肥胖和脂质代谢紊乱。嗜酸乳杆菌 NS1 在激活 AMPK 通路的同时,抑制 MAFLD 小鼠肝组织 SREBP-1c 表达,促进 SREBP-2 高表达。嗜酸乳杆菌 NS1 刺激 Akt 在 Ser473 位点的磷酸化,进而改善 MAFLD 小鼠的胰岛素抵抗,减轻实验小鼠肝细胞脂质蓄积^[32]。

4 总结与展望

信号通路在细胞代谢与疾病发生中的作用广受关注,信号通路作用于 MAFLD 发病的相关研究日益增多,认知逐渐深入。MAFLD 发病机制复杂,是多种通路机制相互作用的结果,对脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症、细胞凋亡等通路的研究意义重大。生物活性物质与药物治疗可用于 MAFLD 治疗的机制研究尚处于初步阶段,仍须大量研究。总而言之,信号通路相互作用,共同参与 MAFLD 发病,对相关信号通路的研究具有重要的临床与科研价值。

参考文献

- [1] VERNON G, BARANOVA A, YOUNOSSI Z M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34 (3): 274-285.
- [2] LEE J H. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(7): 503-508.
- [3] NOHEN J C, HORTO J D, HOBBS H H. Human fatty liver disease: old questions and new insights [J]. *Science*, 2011, 332 (6037): 1519-1523.
- [4] WU H. MicroRNA-206 prevents hepatosteatosis and hyperglycemia by facilitating insulin signaling and impairing lipogenesis [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4): 816-824.
- [5] TAN J, XU J, WEI G, et al. HNF1 α controls liver lipid metabolism and insulin resistance via negatively regulating the SOCS-3-STAT3 signaling pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019 (3): 5483946.
- [6] LI Z, FENG P P, ZHAO Z B, et al. Liraglutide pro-

- fects against inflammatory stress in non-alcoholic fatty liver by modulating Kupffer cells M2 polarization via cAMP-PKA-STAT3 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(1):20-26.
- [7] YANG P, LIANG Y, Luo Y, et al. Liraglutide ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in diabetic mice via the IRS2/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12(3):1013-1021.
- [8] LIU D, ZHANG P, ZHOU J, et al. TNFAIP3 interacting protein 3 overexpression suppresses nonalcoholic steatohepatitis by blocking TAK1 activation[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(4):726-740.
- [9] MATZ-SOJA M, RENERT C, SCHONEFEL D, et al. Hedgehog signaling is a potent regulator of liver lipid metabolism and reveals a GLI-code associated with steatosis[J]. *Elife*, 2016, 5:123-146.
- [10] SUN Y, SONG Y, LIU C, et al. LncRNA NEAT1-MicroRNA-140 axis exacerbates Non-alcoholic fatty liver through interrupting AMPK/SREBP-1 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(2):584-590.
- [11] LIU J, MA K L, ZHANG Y. Activation of mTORC1 disrupted LDL receptor pathway: a potential new mechanism for the progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 61:8-19.
- [12] WANG X. Down-regulation of lncRNA-NEAT1 alleviated the non-alcoholic fatty liver disease via mTOR/S6K1 signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2):1567-1574.
- [13] CHEN X Y, CAI CZ, YU M L, et al. LB100 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via the AMPK/Sirt1 pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(45):6607-6618.
- [14] HE W, XU Y, REN X, et al. Vitamin E ameliorates lipid metabolism in mice with nonalcoholic fatty liver disease via Nrf2/CES1 signaling pathway[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(11):3182-3191.
- [15] CUI G, MARTIN R C, JIN H, et al. Up-regulation of FGF15/19 signaling promotes hepatocellular carcinoma in the background of fatty liver[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):136.
- [16] SLOCUM S L, SKOKO J J, WAKABAYASHI N, et al. Keap1/Nrf2 pathway activation leads to a repressed hepatic gluconeogenic and lipogenic program in mice on a high-fat diet[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 591:57-65.
- [17] HOSSEINI H, TEIMOUTI M, SHABANI M, et al. Resveratrol alleviates non-alcoholic fatty liver disease through epigenetic modification of the Nrf2 signaling pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 119:105667.
- [18] DELEYE Y, COTTE A K, HANNOU S A, et al. CDKN2A/p16INK4a suppresses hepatic fatty acid oxidation through the AMPK α 2-SIRT1-PPAR α signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(50):17310-17322.
- [19] DELEYE Y, COTTE A K, HANNOU S A, et al. Gypenosides improves nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet induced through regulating LPS/TLR4 signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2020, 2:1-12.
- [20] ZHU C G, LIU Y X, WANG H, et al. Active form of vitamin D ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by alleviating oxidative stress in a high-fat diet rat model[J]. *Endocr J*, 2017, 64(7):663-673.
- [21] ROTH C L, ELFERS C T, FILGEWICZ D P, et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation[J]. *Hepatology*, 2012, 55(4):1103-1111.
- [22] WU T, LIU Y H, FU Y C. Direct evidence of sirtuin downregulation in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2014, 44(4):410-418.
- [23] QIAO J T, CUI C, QING L, et al. Activation of the STING-IRF3 pathway promotes hepatocyte inflammation, apoptosis and induces metabolic disorders in nonalcoholic fatty liver disease[J].

- Metabolism, 2018, 81(2):13-24.
- [24] HAN J, HE Y, ZHAO H, et al. Hypoxia inducible factor-1 promotes liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease by activating PTEN/p65 signaling pathway [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9):14735-14744.
- [25] ZHANG H A, YANG X Y, XIAO Y F. AMPK α 1 overexpression alleviates the hepatocyte model of nonalcoholic fatty liver disease via inactivating p38MAPK pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(2):364-370.
- [26] SHEN X, GUO H, XU J, et al. Inhibition of lncRNA HULC improves hepatic fibrosis and hepatocyte apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):18169-18179.
- [27] CHEN Y, CHEN X, GAO J, et al. Long noncoding RNA FLRL2 alleviated nonalcoholic fatty liver disease through Arntl-Sirt1 pathway [J]. FASEB J, 2019, 33(10):11411-11419.
- [28] CHEN Z, LIU Y, YANG L, et al. MiR-149 attenuates endoplasmic reticulum stress-induced inflammation and apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease by negatively targeting ATF6 pathway [J]. Immunol Lett, 2020, 222:40-48.
- [29] ZENG X, YANG J, HU O, et al. Dihydromyricetin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by improving mitochondrial respiratory capacity and redox homeostasis through modulation of SIRT3 signaling [J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 30(2):163-183.
- [30] KAPIL S, DUSEJ A, SHARMA B K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(1):213-221.
- [31] DOUHARA A, MORIYA K, YOSHIJI H, et al. Reduction of endotoxin attenuates liver fibrosis through suppression of hepatic stellate cell activation and remission of intestinal permeability in a rat non-alcoholic steatohepatitis model [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3):1693-1700.
- [32] PARK S S, LEE Y J, SONG S, et al. Lactobacillus acidophilus NS1 attenuates diet-induced obesity and fatty liver [J]. J Endocrinol, 2018, 237(2):87-100.

(收稿日期:2021-09-11 修回日期:2021-12-17)

(上接第 1051 页)

- 庭医生签约管理对社区居民抑郁症状的干预效果 [J]. 中国心理卫生杂志, 2021, 35(3):195-199.
- [9] 文守琴, 孟宪东, 陈娟, 等. PHQ-9 与 SDS 在急诊待床入院患者抑郁筛查中的应用比较研究 [J]. 四川医学, 2017, 38(2):151-155.
- [10] 徐淑琴, 何海荣. 十堰地区孕妇焦虑、抑郁心理健康状态常模的初步建立 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(18):4259-4261.
- [11] 史剑利, 彭检妹, 杨明玉. 护理干预对自然分娩初产妇焦虑、产后疼痛及出血的影响 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(3):166-167.
- [12] 冯燕, 钟培松, 李茂青, 等. 上海市嘉定区流动人口肺结核患者抑郁和焦虑状况及其影响因素分析 [J]. 上海预防医学, 2020, 32(3):239-243.
- [13] 吴喜娟. 孕晚期孕妇睡眠质量与不良情绪的相关性研究 [J]. 白求恩医学杂志, 2017, 15(6):745-746.
- [14] 曹竞予, 李和江. 患者健康问卷 PHQ-9 对产前及产后抑郁症的预测性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(23):4976-4978.
- [15] 金笑天, 陆艳, 郭娟, 等. 不同特征女性人工流产时焦虑、抑郁情绪及影响因素 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(1):8-11.
- [16] 谢春眉, 陈祖平. 综合护理方法对初产妇心理及产后出血的影响 [J]. 实用临床医学, 2017, 18(12):70-72.

(收稿日期:2021-05-11 修回日期:2021-10-23)