

肝纤维化发生时活化肝星状细胞的代谢改变

阿比丹·拜合提亚尔 郭津生*

(复旦大学附属中山医院消化科, 上海市肝病研究所, 上海 200032)

摘要 肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是肝脏受到各种致病因素损伤后的疤痕修复反应,也是各种慢性肝病进展的共同转归。其中肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化是HF中最显著且关键的事件。HSC活化成具有收缩、分泌以及增殖活性的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB),表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)以及I、III型胶原纤维(Collagen I/III)等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分。ECM的过度沉积使肝脏组织的原有结构被破坏,最终引起以肝功能失代偿和门脉高压为表现的肝硬化。HSC的活化是一个高耗能的过程,伴随一系列代谢变化和适应,包括糖、蛋白质、脂质代谢等,表现为糖酵解和氧化磷酸化水平上调,谷氨酰胺分解增加,并通过自噬促进自身视黄醇酯的分解,通过改变自身原有的代谢过程,满足细胞活化时的物质和能量需求,促进活化。研究这些代谢变化及其相关机制,有助于发现代谢相关抗纤维化治疗靶点,抑制HSC活化以阻止HF的发生和发展。

关键词 肝星状细胞; 肌成纤维细胞; 代谢重排; 肝纤维化发生

Metabolic Adaptation of Activated Hepatic Stellate Cells During Hepatic Fibrogenesis

BAI HE TI YA ER Abidan, GUO Jinsheng*

(Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhong Shan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Liver Diseases, Shanghai 200032, China)

Abstract HF (hepatic fibrosis) is a common wound-repair reaction in injured liver induced by a variety of pathogenic factors. The most distinct and crucial step during HF is the activation of HSCs (hepatic stellate cells). Once activated, HSC transdifferentiate into MFB (myofibroblasts) and acquire the abilities to be chemotactic, proliferate, secrete profibrogenic factors and ECM (extracellular matrix) components including fibrillar collagens type I and III. The excessive accumulation of ECM disrupts the physiological structure of liver and ultimately leads to liver dysfunction and portal hypertension. A series of metabolic alterations occur during the activation of HSCs including upregulation of both glycolysis and oxidative phosphorylation, elevation of glutaminolysis, and autophagic degradation of retinyl ester lipid stored in the cell cytoplasm. These metabolic reprogramming processes generate sufficient substances and energy required for HSCs activation and positively regulate fibrogenic signaling pathways. By elucidating these metabolic alterations and relative mechanisms, novel therapeutic targets and drugs are being discovered against HF.

Keywords hepatic stellate cells; myofibroblasts; metabolic reprogram; liver fibrogenesis

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是由各种病因引起肝脏损伤后的一种共同的疤痕修复反应。一般认为早期HF是一个可逆的过程,但是当其持续进展产

生肝硬化(hepatic cirrhosis)及肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)时,肝脏结构和功能会发生不可逆损害,甚至威胁患者的生命。

收稿日期: 2021-05-26

接受日期: 2021-07-27

国家自然科学基金(批准号: 91129705、81070340、30570825)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13661670419, E-mail: guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn

Received: May 26, 2021

Accepted: July 27, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.91129705, 81070340, 30570825)

*Corresponding author. Tel: +86-13661670419, E-mail: guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn

表1 肝纤维化过程中发生的主要代谢变化

Table 1 Major metabolic changes during liver fibrosis

细胞内容物	细胞	代谢改变	文献
Intracellular components	Cell	Metabolic changes	References
Glucose	HSC	Elevated glycolysis (Warburg-like effect)	[1-9]
Reactive oxygen species (ROS)	HSC, liver cell, KC, LSEC	Increased ROS production	[10-16]
Endoplasmic reticulum	HSC	Activated unfolded protein response	[17-19]
Retinyl ester/Retinol acid	HSC	Increased hydrolysis of retinyl ester which produces retinoid and FFA	[21-26]
Triglyceride	HSC	Triglyceride produces substantial FFA that provides energy by β -oxidation	[27-31]
Glutamine/glutamate	HSC	Increased hydrolysis of glutamine produces more glutamate	[37-38]

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是最重要的间充质细胞, 正常肝脏中HSC处于静止状态, 位于肝细胞与肝窦内皮细胞之间的Disse间隙, 在核周脂滴中以视黄醇酯(retinyl ester, RE)的形式储存维生素A, 是体内维生素A的主要储备来源。当肝脏受损后, 肝细胞、库普弗细胞(Kupffer cells, KC)、肝窦内皮细胞、血小板等分泌大量细胞因子, 激活下游信号通路进而启动HSC核内促纤维化基因的转录, 使HSC转化成为具有收缩性、增殖性及分泌性的肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)。活化后的MFB可产生 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)以及I、III型胶原纤维(Collagen I/III)等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 上调组织基质金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的活性, 导致ECM的蓄积, 破坏正常肝小叶的结构, 最终导致肝脏丧失正常功能。这一转化过程伴随大量能量的需求, 出现新的代谢适应。物质代谢是细胞维持生命及正常生理活动的基础。糖类、脂质及蛋白质三大物质代谢能够为细胞增殖、分化、转化、凋亡以及自噬等过程提供ATP以及小分子物质(如氨基酸等)。近年来的研究发现, HSC活化过程中会发生一系列代谢改变, 可为其活化过程提供能量, 并产生多种信号分子进一

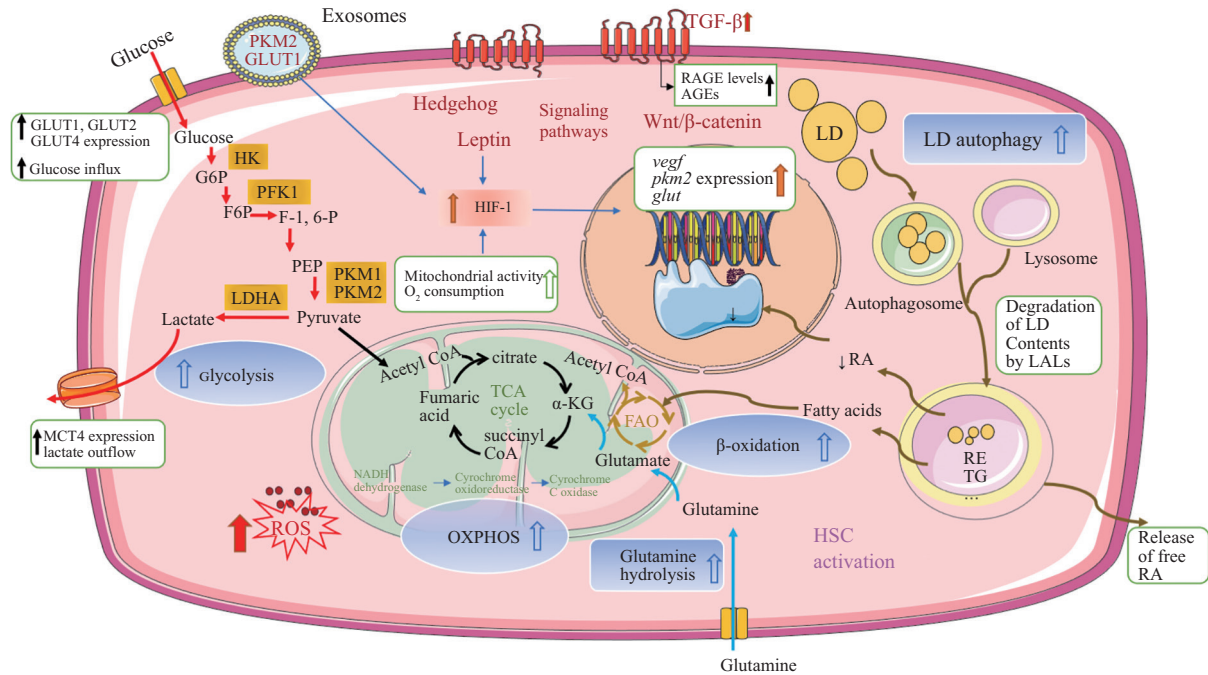
步激活HSC。本文对HSC活化过程主要的物质代谢变化及相关促肝纤维化发生的调节机制进行综述, 并在表1及图1中进行总结。

1 糖代谢

1.1 HSC活化时的类Warburg效应

糖类是人体主要的能量来源之一。在氧气充足的条件下, 细胞通过摄取葡萄糖进行氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS), 最终生成大量ATP(30或32个)、CO₂和H₂O, 为细胞各种生命活动提供能量。细胞在缺氧状态下, 利用葡萄糖进行无氧糖酵解, 最终生成少量ATP(2个)及乳酸。在肿瘤细胞中观察到, 即使在氧气充足的条件下, 细胞仍然优先进行糖酵解而不是氧化磷酸化产生ATP, 这一现象被称为Warburg效应^[1]。虽然糖酵解产生的ATP远远少于氧化磷酸化, 但其产生ATP的速度更快, 能够满足细胞快速增殖时的能量需求。在HSC活化并转分化为MFB时中也发现有类似的代谢改变, 即细胞通过上调糖酵解保证能量供应, 这一现象被称为类Warburg效应^[2-3]。

糖酵解过程中关键的酶包括己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)、磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase-1, PFK1)、丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase isozymes M2, PKM2)以及葡萄糖进入细胞所必需的葡萄糖转运蛋白(glucose



HSC的活化是一个高耗能的过程, 伴随一系列代谢变化和适应, 表现为糖酵解和氧化磷酸化上调, 氧自由基产生增加; 谷氨酰胺分解增加; 细胞内含视黄醇酯的脂滴通过自噬促进自身视黄醇酯的分解产生能量, 满足细胞活化时的物质和能量需求, 促进活化。

The activation of hepatic stellate cells (HSC) is a high energy consuming process accompanied by a series of metabolic alterations and adaptation. It is manifested in up-regulation of both glycolysis and oxidative phosphorylation, increased production of free oxidative radicals, and increased glutamine decomposition. On the other hand, lipid droplets containing retinol esters in the cells degrade via autophagy to generate energy and materials that are required for cellular activation. These metabolism alterations eventually promote HSC activation.

图1 肝纤维化过程中肝星状细胞主要代谢改变

Fig.1 Major metabolic alterations in HSC during liver fibrogenesis

transporters, GLUTs)。研究发现, 活化HSC(activated hepatic stellate cell, aHSC)来源的外泌体中包含PKM2和GLUT1, 与静息HSC(quiescent hepatic stellate cell, qHSC)融合后, 可促进这些细胞的活化^[4]; 另外, 接收外泌体后, qHSC可上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 这一过程受到缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)的诱导和调控。HIF-1是一类转录调控因子, 细胞缺氧时, HIF-1表达上调并启动*veg*f、*pkm*2、*glut*等靶基因的转录, 通过调控下游基因的表达, 促进糖酵解相关酶类的合成。HSC活化时, HIF-1的表达上升, 这可能与Hedgehog通路上调相关^[5]。

丙酮酸激酶(PKM)包含两种亚型PKM1和PKM2。PKM1可将磷酸烯醇式丙酮酸转化为丙酮酸, 后者经过乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)催化后生成乳酸。PKM2存在两种结构形式, 四聚体PKM2作用与PKM1类似; 而二聚体PKM2可作为蛋白激酶, 启动核内*myc*和*ccnd1*等靶基因的转录, 通过Wnt/β-catenin通路促进HSC的活化^[6]。HIF-1可上调

PKM2的表达, 间接促进HSC活化。而抑制PKM2由四聚体变构为二聚体可能成为HF的治疗靶点之一。己糖激酶(HK)可将进入细胞的葡萄糖转化为6-磷酸葡萄糖。因磷酸化后的葡萄糖无法逸出细胞, 这一反应是糖酵解过程中的第一个限速反应。磷酸果糖激酶1(PFK1)能够催化6-磷酸果糖生成1,6-二磷酸果糖, 这是糖酵解第二个限速步骤。6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3, PFKFB3)能够催化6-磷酸果糖生成2,6-二磷酸果糖, 后者可激活PFK1变构且能够驱动糖酵解。HSC活化时, 胞质多聚腺苷酸化元件结合蛋白4(cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4, CPEB4)表达上调, 通过与PFKFB3的3'-非翻译区域(3'-UTR)中的胞质多聚腺苷酸化元件(cytoplasmic polyadenylation element, CPE)结合, 上调PFKFB3的表达, 促进糖酵解^[7]。

LDH是生成乳酸的关键酶之一, 下调LDH-A一方面可直接减少乳酸的生成; 另一方面, LDH-A可与*hk2*、*pfk-1*、*pkm2*等核内靶基因结合, 抑制这些基因

的表达, 下调糖酵解。研究发现, 木蝴蝶素通过下调LDH-A的表达, 抑制糖酵解继而抑制HSC的收缩功能^[8]。

HSC中糖代谢的改变还受到表观遗传学调控。DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)和组蛋白甲基转移酶G9a的表观遗传学修饰使HSC代谢中糖酵解增加^[9]。体外培养的HSC中, 转化生长因子 β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)募集这些酶到达染色体。在缺氧和TGF- β 1诱导激活的体外HSC模型中, 同时抑制DNMT1和G9a可使糖酵解率降低到qHSC水平。

1.2 HSC活化时线粒体氧化磷酸化增加

HSC的活化是一个高耗能的过程, 细胞发生的各类代谢变化的最终结果是提高ATP的生成量以及利用率, 使细胞快速增殖。ADP可通过两种方式转化为ATP: 底物直接磷酸化和氧化磷酸化(OXPHOS), 以后者为主。在活化人HSC中观察到糖酵解和氧化磷酸化同时增加^[10], 提示即使活化过程中糖酵解上调, 细胞仍需要氧化磷酸化提供ATP。实验者观察到人和小鼠活化HSC中线粒体的体积和数量增加并在活化过程中向细胞和周围聚集; 而通过测定耗氧率(oxygen consumption rate, OCR)、细胞外酸化率(extracellular acidification rate, EACR)线粒体膜电位和F1-Fo ATP酶可观察到线粒体活性提高^[11], 这提示线粒体参与HSC的代谢重排并为这一过程提供能量。使用解耦联剂FCCP和缬氨霉素可使HSC中活化标志物的表达量减少并减弱HSC对TGF- β 1的反应。

在氧化磷酸化过程中产生的 H_2O_2 、 OH^- 、 O_2^- 等副产物统称为反应性活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)。ROS是一类氧化产物, 在正常细胞中, ROS含量维持在正常水平; 当细胞受到危险因子的损伤时, ROS生成量增多, 产生氧化应激, 扰乱细胞正常生理活动并损伤细胞DNA, 最终导致细胞凋亡甚至肿瘤发生。ROS主要由线粒体产生, NADPH氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)是其产生过程中的关键酶。NOX1、NOX2及NOX4广泛存在于HSC以及其他间充质细胞中, 通过其产物ROS促进HSC的活化及转分化^[12]。NOX可直接参与HSC活化信号通路以及通过其他肝脏细胞如肝细胞、KC、LSEC等间接促进HSC活化, 继而诱发HF的发生和发展。KONG等^[13]发现, 血清

反应因子(serum response factor, SRF)可通过组蛋白乙酰转移酶KAT8上调NOX调节亚基NCF1/2的表达, 促进ROS的生成。ROS产生增多还与TGF- β /Smad、RhoA/ROCK^[14]、血管紧张素II(AngII)^[15]以及TLR4/NF- κ B、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain containing proteins, NLRP)^[16]等促纤维化信号通路的活化有关。

ROS负荷的增加还能诱导活化HSC(activated hepatic stellate cells, aHSC)中的内质网应激, 内质网中错误折叠或未折叠蛋白质蓄积, 启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)以协调多种作用方式来维持内质网的功能, 包括上调伴侣分子和折叠酶的基因表达、启动自噬通路使损伤的内质网部分及蛋白积聚物进行溶酶体分解并调节糖代谢等。 H_2O_2 处理后的HSC及乙醇喂养的大鼠肝脏内质网应激标志物ATF4、ATF6、IRE1和XBP1等表达上调^[17-18], 启动UPR; 重度纤维化患者体内内质网应激标志物水平增高, 包括GRP78、C/EBP同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)和双链RNA依赖的蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)^[19]; 过表达Grp78改善内质网应激, 能抑制促纤维化基因的表达, 包括TGF- β 1、 α -SMA、Col 1a1和TIMP1, 提示通过增加生物合成负荷诱导的内质网应激是HSC活化的驱动因素之一。

糖酵解是细胞正常生理活动之一, 而过多蓄积的ROS则会扰乱细胞的正常结构及生命活动, 造成病理性损伤。在HSC活化过程中, 各种信号通路的激活不仅通过改变糖酵解过程中各种酶的活性影响产物的种类和生产速率, 也通过产生一些病理性产物影响线粒体和内质网等细胞器的功能, 促进纤维化进程。

2 脂质代谢

2.1 HSC活化时视黄酯通过自噬分解产生能量

在正常肝脏中, 维生素A(视黄醇)从肝细胞转移至HSC后经过卵磷脂胆固醇酯酰基转移酶(lecithin retinol acyltransferase, LRAT)的酯化, 以RE的形式储存在脂滴(lipid droplets, LD)中, 而视黄酯可经过一系列反应生成视黄酸(retinol acid, RA)。RA通过LRAT的启动子上调其表达, 导致RE生成增多, 抑制HSC的活化。视黄酸受体(retinoic acid receptors,

RAR)/视黄醇X受体(retinoid X receptors, RXR)是一类核受体,通过与靶基因启动子区域的结合元件(retinoic acid receptor response element, RARE)结合,调控靶基因的表达^[20]。在生理条件下,HSC中的核受体RAR、RXR、过氧化物酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated- γ , PPAR- γ)等可抑制促纤维化基因如 α -SMA、TGF- β 等的表达,维持其静息表型。当HSC活化启动,大量脂滴水解导致RE及RA急剧减少时,这些受体抑制纤维化的作用减弱,促纤维化基因大量表达。因此,HSC对视黄醇的储存可以起到维持细胞静息状态的作用。

在各类肝病小鼠模型及在体外培养的HSC细胞观察到,HSC活化过程中,胞质内脂滴成分以及视黄酯含量明显减少^[21]。CORTES等^[22]发现,维生素A代谢物全反式维A酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)可通过RAR- β 下调肌球蛋白轻链2(myosin light chain 2, MLC2)的表达,导致细胞骨架重塑受阻,影响MFB的收缩性以及ECM的沉积,抑制HF的发生和发展甚至肝癌变。另外,RAR/RXR也可通过直接结合抑制核转录因子激活蛋白-1(activating protein-1, AP-1)的正性调控作用,下调促纤维化基因的表达,抑制HSC激活。而随着HSC的活化,RA减少,无法通过其受体起到抑制纤维化的作用。

自噬是一种细胞应激反应,可通过溶酶体自消化分解大分子和细胞器为细胞提供能量和营养物质^[23]。自噬可以驱动HSC活化时脂滴分解的特异性改变。细胞中的脂滴被自噬小体吞噬后,与溶酶体结合形成自噬溶酶体^[24]。视黄酯通过水解向细胞外释放自由视黄醇及游离脂肪酸,后者为细胞活化提供能量。细胞自噬的诱发可通过细胞活化一磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/ULK-1(unc-51 like autophagy activating kinase 1)以及下调雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)实现。AMPK磷酸化激活ULK-1是形成自噬小体膜的关键步骤,而mTOR可抑制ULK-1的活化。在HSC转化为MFB过程中,利用免疫荧光实验观察到自噬相关蛋白(如ATG5等)以及ULK-1表达增多,而mTOR表达减少。Rab25是一类RAS GTP酶,HSC活化时其表达明显上调,促进自噬小体识别脂滴并吞噬,而ROS可促进这一过程^[20]。另外,ROS造成DNA损伤后上调ADP核糖聚合酶-(poly ADP-ribose polymerase 1, PARP-1)的表达,可诱发

细胞自噬。在缺乏自噬调节因子ATG7的小鼠体内,HSC无法失去脂滴分子或在肝损伤后活化^[25-26]。给予内源性油酸可补救自噬缺陷的HSC,而抑制脂肪酸氧化可起到相反结果。

2.2 甘油三酯

HSC活化时,甘油三酯水解生成游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),后者经过 β -氧化生成琥珀酸盐,通过三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)产生ATP,提供能量^[21,27]。SHE等^[28]发现,饱和脂肪酸发生 β -氧化时消耗大量 O_2 ,产生的无氧环境上调HIF-1 α 的表达,后者可进一步促进HSC的活化。甘油三酯(triglyceride, TG)是HSC中脂滴主要组成成分之一,前文中提到,HSC活化时FFA可通过 β -氧化产生ATP,提供能量。而在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)患者体内,TG过度水解导致游离脂肪酸产生过多而造成的脂毒性是重要的发病机制之一。

脂质再生(*de novo* lipogenesis, DNL)指利用细胞中的FFA以及糖类等原料合成TG。BATES等^[29]的研究显示,抑制DNL中的关键酶乙酰CoA羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)(将乙酰CoA转化为丙二酰CoA)可通过维持HSC中TG水平,从而抑制细胞活化。作者利用了两种HF小鼠模型:在NAFLD模型中,抑制ACC可减少脂质生成过多带来的脂毒性从而抑制HF进程;在化学物质诱导的HF模型中,ACC抑制剂能够维持细胞脂滴水平从而抑制活化过程。另外,抑制ACC的功能还可通过影响糖酵解及氧化磷酸化等代谢途径抑制HSC活化,提示在肝脂肪性病变和其他原因导致的肝纤维化过程中的脂质生成和水解过程可能存在不同的变化。在脂肪性肝病中,TG等脂质的过度沉积可造成脂毒性,从而诱发HSC活化;而在其他慢性肝脏疾病中,脂质含量维持在一定范围内可使HSC保持正常脂滴数量,抑制细胞活化。

抑制参与TG水解的酶可有效抑制HSC活化,如下调甘油三酯脂肪酶(adipose triacylglyceride lipase, ATGL)能够减轻小鼠模型纤维化程度^[30]。近年来备受关注的脂滴包被蛋白(perilipin)也参与到HSC中的脂质代谢。研究发现,HF小鼠体内Perilipin5(Plin5)表达明显减少,而外源性Plin5能够通过竞争性抑制ATGL激动剂abhd5,减少TG的水解^[31]。另外,Plin5也可通过阻断AMPK相关通路抑制HSC中脂质水解,

促进脂质生成相关受体如肝脏X受体(liver X receptor, LXR)、PPAR- γ 等的表达来维持细胞中的脂滴水平以及HSC的静息状态。

3 蛋白质—谷氨酰胺代谢

蛋白质代谢在肝纤维化发生过程中发挥重要作用。谷氨酸是细胞富含的一类非必需氨基酸,可与氨结合形成谷氨酰胺,参与多种细胞活动。通过比较qHSC与aHSC中代谢相关基因的差异表达发现,仅6%的基因参与糖类代谢而38%的基因参与蛋白质代谢,特点是谷氨酰胺分解方向的转变,提示谷氨酰胺是aHSC的重要能量来源。DU等^[32]发现,在非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)导致的肝纤维化小鼠模型中,随着纤维化的发生,谷氨酰胺的分解增加且谷氨酸/谷氨酰胺水平与肝纤维化严重程度同步变化。谷氨酰胺酶(glutaminase, GlS)主要参与谷氨酰胺的分解代谢,在HF过程中,细胞中高亲和力的GlS1表达增加,尤其是在肝脏基质细胞中更为显著,而抑制GlS1的表达可将MFB逆转为qHSC。HSC剥夺谷氨酰胺后可启动脂质的蓄积,上调PPAR- γ 的表达,下调I型胶原表达。谷氨酰胺分解产生谷氨酸后,后者可转化为 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)参与三羧酸循环(TCA)中,为细胞提供ATP,这一过程可能与Hedgehog-Yes相关蛋白1(Yes-associated protein 1, YAP1)有关^[33]。

YAP1是Hedgehog通路的效应分子之一,抑制Hedgehog通路后YAP1 mRNA的表达水平显著下降。在HSC中Hedgehog/YAP1可促进qHSC向MFB的转化。另外,活化后的MFB可通过该通路使肝细胞进入快速增殖状态,加快肝脏再生^[34]。Hedgehog通路参与HSC的活化过程,通过下游效应分子Gli启动纤维化相关基因的表达。Hedgehog通路也参与到谷氨酰胺的分解,抑制该通路后可观察到谷氨酰胺酶和过氧化物酶表达水平减少,而后者可参与到胶原纤维的主要组成成分吡咯啉的合成^[35]。在HSC活化的不同阶段,谷氨酰胺的代谢及相关物质的表达呈现不同状态,提示谷氨酰胺的分解增加这一现象不仅是HSC活化过程中的特征性代谢变化之一,且具有诱导HSC活化的功能。

4 展望

HSC活化过程中的代谢变化是近年来的研究

热点之一。通过了解HSC活化过程中的物质及能量变化、代谢通路相关底物以及关键酶类等,可发现更多HF的潜在治疗靶点。如在NAFLD小鼠模型中,ACC抑制剂能够阻断脂质再生过程,减轻脂毒性^[29];利用变构抑制剂阻断PKM2的结构变化,使其维持四聚体形态能够抑制糖酵解继而抑制HSC活化^[6]。而一些天然物质也能够通过影响细胞代谢过程起到抗纤维化作用。如姜黄素,一方面可通过抑制脂肪酸的 β -氧化,阻断HSC活化的能量来源以及抑制由于 β -氧化带来的HIF-1 α 产生增多^[28];另一方面,通过抑制LXR/SREBP-1c轴,下调FFA的生成,抑制NAFLD向纤维化阶段的发展^[36]。谷氨酰胺是aHSC的重要能量来源,体内特异性去除HSC内的谷氨酰胺,是潜在的抗纤维化治疗靶点^[33]。除HSC外,其他间充质细胞以及肝细胞在HF发生发展过程中也会发生相应的代谢改变以及与HSC之间存在物质和能量的交流。目前有关肝纤维化过程中的代谢变化机制还有待进一步研究,相信随着这些相关机制认识的进一步完善,能够为HF患者带来更有效的治疗方法及更好的预后。

参考文献 (References)

- [1] WARBURG O. On the origin of cancer cells [J]. Science, 1956, 123(3191): 309-14.
- [2] ESCOLL P, BUCHRIESER C. Metabolic reprogramming of host cells upon bacterial infection: why shift to a Warburg-like metabolism [J]? FEBS J, 2018, 285(12): 2146-60.
- [3] TRIVEDI P, WANG S, FRIEDMAN SL. The power of plasticity-metabolic regulation of hepatic stellate cells [J]. Cell Metab, 2020, 33(2): 242-57.
- [4] WAN L, XIA T, DU YQ, et al. Exosomes from activated hepatic stellate cells contain GLUT1 and PKM2: a role for exosomes in metabolic switch of liver nonparenchymal cells [J]. FASEB J, 2019, 33(7): 8530-42.
- [5] CHEN Y, CHOI S S, MICHELOTTI G A, et al. Hedgehog controls hepatic stellate cell fate by regulating metabolism [J]. Gastroenterology, 2012, 143(5): 1319-29.
- [6] ZHENG D, JIANG Y, QU C, et al. Pyruvate kinase M2 tetramerization protects against hepatic stellate cell activation and liver fibrosis [J]. Am J Pathol, 2020, 190(11): 2267-81.
- [7] MEJIAS M, GALLEGO J, NARANJO-SUAREZ S, et al. CPEB4 increases expression of pFKFB3 to induce glycolysis and activate mouse and human hepatic stellate cells, promoting liver fibrosis [J]. Gastroenterology, 2020, 159(1): 273-88.
- [8] WANG F, JIA Y, LI M, et al. Blockade of glycolysis-dependent contraction by oroxynin A via inhibition of lactate dehydrogenase-A in hepatic stellate cells [J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 11.
- [9] BARCENA-VARELA M, PAISH H, ALVAREZ L, et al.

- Epigenetic mechanisms and metabolic reprogramming in fibrogenesis: dual targeting of G9a and DNMT1 for the inhibition of liver fibrosis [J]. *Gut*, 2021, 70(2): 388-400.
- [10] SMITH-CORTINEZ N, VAN EUNEN K, HEEGSMAS J, et al. Simultaneous induction of glycolysis and oxidative phosphorylation during activation of hepatic stellate cells reveals novel mitochondrial targets to treat liver fibrosis [J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2456.
- [11] GAJENDIRAN P, VEGA L I, ITOH K, et al. Elevated mitochondrial activity distinguishes fibrogenic hepatic stellate cells and sensitizes for selective inhibition by mitotrophic doxorubicin [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2210-9.
- [12] LIANG S, KISSELEVA T, BRENNER DA. The role of NADPH oxidases (NOXs) in liver fibrosis and the activation of myofibroblasts [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 17.
- [13] KONG M, CHEN X, LÜ F, et al. Serum response factor (SRF) promotes ROS generation and hepatic stellate cell activation by epigenetically stimulating NCF1/2 transcription [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101302.
- [14] HUANG C, GAN D, LUO F, et al. Interaction mechanisms between the NOX4/ROS and RhoA/ROCK1 signaling pathways as new anti-fibrosis targets of ursolic acid in hepatic stellate cells [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 431.
- [15] FANG P P, PAN C W, LIN W, et al. ASK1 enhances angiotensin II-induced liver fibrosis in vitro by mediating endoplasmic reticulum stress-dependent exosomes [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8183713.
- [16] INZAUGARAT M E, JOHNSON C D, HOLTMANN T M, et al. NLR family pyrin domain-containing 3 inflammasome activation in hepatic stellate cells induces liver fibrosis in mice [J]. *Hepatology*, 2019, 69(2): 845-59.
- [17] HERNÁNDEZ-GEA V, HILSCHER M, ROZENFELD R, et al. Endoplasmic reticulum stress induces fibrogenic activity in hepatic stellate cells through autophagy [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 98-104.
- [18] KIM R S, HASEGAWA D, GOOSSENS N, et al. The XBP1 arm of the unfolded protein response induces fibrogenic activity in hepatic stellate cells through autophagy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39342.
- [19] KOO J H, LEE H J, KIM W, et al. Endoplasmic reticulum stress in hepatic stellate cells promotes liver fibrosis via PERK-mediated degradation of HNRNP A1 and up-regulation of SMAD2 [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 181-93.
- [20] LI B, CAI S Y, BOYER J L. The role of the retinoid receptor, RAR/RXR heterodimer, in liver physiology [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(5): 166085.
- [21] JOPHLIN L L, KOUTALOS Y, CHEN C, et al. Hepatic stellate cells retain retinoid-laden lipid droplets after cellular transdifferentiation into activated myofibroblasts [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315(5): G713-21.
- [22] CORTES E, LACHOWSKI D, RICE A, et al. Retinoic acid receptor- β is downregulated in hepatocellular carcinoma and cirrhosis and its expression inhibits myosin-driven activation and durotaxis in hepatic stellate cells [J]. *Hepatology*, 2019, 69(2): 785-802.
- [23] MEHRPOUR M, ESCLATINE A, BEAU I, et al. Autophagy in health and disease. 1. regulation and significance of autophagy: an overview [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298(4): C776-85.
- [24] ZHANG Z, ZHAO S, YAO Z, et al. Autophagy regulates turnover of lipid droplets via ROS-dependent Rab25 activation in hepatic stellate cell [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 322-34.
- [25] HERNÁNDEZ-GEA V, GHIASSI-NEJAD Z, ROZENFELD R, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 938-46.
- [26] HERNÁNDEZ-GEA V, FRIEDMAN S L. Autophagy fuels tissue fibrogenesis [J]. *Autophagy*, 2012, 8(5): 849-50.
- [27] BOBOWSKI-GERARD M, ZUMMO F P, STAEELS B, et al. Retinoids issued from hepatic stellate cell lipid droplet loss as potential signaling molecules orchestrating a multicellular liver injury response [J]. *Cells*, 2018, 7(9): 137.
- [28] SHE L, XU D, WANG Z, et al. Curcumin inhibits hepatic stellate cell activation via suppression of succinate-associated HIF-1 α induction [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 476: 129-38.
- [29] BATES J, VIJAYAKUMAR A, GHOSHAL S, et al. Acetyl-CoA carboxylase inhibition disrupts metabolic reprogramming during hepatic stellate cell activation [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 896-905.
- [30] ZHANG Z, GUO M, SHEN M, et al. Oroxylin A regulates the turnover of lipid droplet via downregulating adipose triglyceride lipase (ATGL) in hepatic stellate cells [J]. *Life Sci*, 2019, 238: 116934.
- [31] LIN J, CHEN A. Perilipin 5 restores the formation of lipid droplets in activated hepatic stellate cells and inhibits their activation [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(7): 791-806.
- [32] DU K, CHITNENI SK, SUZUKI A, et al. Increased glutaminolysis marks active scarring in nonalcoholic steatohepatitis progression [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10(1): 1-21.
- [33] DU K, HYUN J, PREMONT R T, et al. Hedgehog-YAP signaling pathway regulates glutaminolysis to control activation of hepatic stellate cells [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1465-79.
- [34] SWIDERSKA-SYN M, XIE G, MICHELOTTI G A, et al. Hedgehog regulates yes-associated protein 1 in regenerating mouse liver [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 232-44.
- [35] LI J, GHAZWANI M, LIU K, et al. Regulation of hepatic stellate cell proliferation and activation by glutamine metabolism [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): 1-17.
- [36] YAN C, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Curcumin regulates endogenous and exogenous metabolism via Nrf2-FXR-LXR pathway in NAFLD mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 274-81.