

肝星状细胞的代谢重编程在肝纤维化发展中的研究现状

武士豪¹, 何钰宏¹, 李嘉兴², 李明意^{3*} (1.广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023; 2.广东医科大学附属医院肝胆外科研究室, 广东湛江 524001; 3.广东医科大学附属医院肝胆外科, 广东湛江 524001)

摘要: 肝星状细胞在肝损伤后活化, 导致肝纤维化。活化过程中, 肝星状细胞发生代谢重编程, 以满足其增殖和分泌细胞外基质所需的巨大能量需求。这种重编程涉及糖、脂质和蛋白质等代谢的改变。深入了解这些代谢变化有助于开发新的抗肝纤维化治疗策略, 通过干预肝星状细胞的代谢重编程来抑制其活化, 从而缓解肝纤维化进程。该文综述了肝纤维化发生时肝星状细胞的糖、脂质和蛋白质代谢重编程现象, 并探讨了这些代谢变化在肝纤维化发展中的作用。

关键词: 肝纤维化; 肝星状细胞; 代谢重编程

中图分类号: R 575

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 05-0518-06

Overview of the role of metabolic reprogramming of hepatic stellate cells in liver fibrosis

WU Shihao¹, HE Yuhong¹, LI Jiaying², LI Mingyi^{3*} (1.The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2.Hepatobiliary Surgery Laboratory, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 3.Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Following liver injury, hepatic stellate cells become activated, a process leading to liver fibrosis. During activation, hepatic stellate cells undergo metabolic reprogramming to satisfy the enormous energy requirements necessary for their proliferation and secretion of extracellular matrix. This reprogramming entails alterations in carbohydrate, lipid, and protein metabolism. A comprehensive understanding of these metabolic alterations can aid in the development of novel anti-hepatic fibrosis therapies, aimed at mitigating liver fibrosis by targeting the metabolic reprogramming of hepatic stellate cells to inhibit their activation. In this article, we review the metabolic reprogramming of carbohydrates, lipids, and proteins in hepatic stellate cells at the onset of liver fibrosis and discuss the role of these alterations in the progression of the condition.

Key words: liver fibrosis; hepatic stellate cells; metabolic reprogramming

肝纤维化(HF)是一种由持续性肝损伤和炎症反应引起的肝脏结构和功能的异常重建过程, 特征为纤维组织的过度增生、肝脏结构的紊乱以及肝功能的逐渐下降^[1]。近年来, 越来越多的证据表明, 肝星形细胞(HSCs)的代谢重编程在肝纤维化的形成和发展中扮演着至关重要的角色。因此, 探究HSCs的代谢重编程不仅有助于揭示肝纤维化的病理生理机制, 还能发现新的治疗靶点, 为临床治疗提供策略, 从而改善患者生活质量, 有效控制疾病。本文旨在总结当前关于肝纤维化中代谢重编程研究的最新进展, 特别关注HSCs在糖、脂质和蛋白质代谢重编程现象及其代谢变化在

肝纤维化发展中的作用作一综述。

1 肝纤维化及代谢重编程概述

肝纤维化的发生与多种因素有关, 包括但不限于乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染、长期酗酒、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝炎等^[2]。这些因素共同作用于肝脏, 导致内部环境失衡, 触发一系列复杂的生物化学反应, 如炎症细胞的浸润、氧化应激的增加、细胞凋亡的加速等, 最终激活HSCs, 促进胶原蛋白等基质蛋白的合成, 从而引发肝纤维化的发展^[3]。HSCs是肝纤维化进程中的关键细胞, 其从静息

收稿日期: 2024-07-14

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(82103126)

作者简介: 武士豪, 男, 在读硕士研究生, E-mail: wsh_anhui@163.com

通信作者: 李明意, 男, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: limingyi63@163.com

状态到活化状态的转变是推动肝纤维化发生和发展的主要动力^[4]。随着对肝纤维化中代谢途径研究的深入,发现糖代谢^[5-6]、脂代谢^[7-8]和蛋白代谢^[9-10]等代谢途径的变化不仅直接影响HSCs的活化和增殖,还参与调控HSCs合成胶原蛋白等与纤维化密切相关的蛋白质的过程。

代谢重编程(metabolic reprogramming)是指细胞通过改变代谢模式促进细胞存活和生长的机制,最初在肿瘤细胞中观察到。这一过程包括糖酵解、谷氨酰胺代谢和脂质代谢等关键代谢途径的调整,并会根据肿瘤的类型及肿瘤微环境(EMT)的状态呈现动态变化^[11-12]。但是目前研究发现,代谢重编程这一现象不仅存在于肿瘤中,还与肝脏、肾脏和肺纤维化多种疾病密切相关^[13-15]。

2 代谢途径在肝星状细胞活化中的现象及作用

HSCs作为肝脏中一种独特的间质细胞,主要分布在肝脏的脏层膜下。在静息状态下,HSCs具有高度的维生素A储存能力,它们可以将维生素A富集并储存于细胞内的脂滴中。在这种状态下,HSCs的主要功能是维持细胞的基本功能和维生素A的稳态,此时HSCs代谢活动相对稳定,可以保持肝脏的正常生理功能^[16-17]。然而,当肝脏受到持续性的损伤和炎症刺激时,HSCs会被激活并转变为活化肝星状细胞(aHSCs),在这一过程中,它们失去了原本丰富的维生素A脂滴,并且获得了肌成纤维细胞(MFs)的特征,包括 α -平滑肌肌动蛋白的表达增加。此时aHSCs开始大量合成和分泌胶原蛋白以及其他基质蛋白,成为肝纤维化过程中主要的胶原合成细胞^[18]。在aHSCs的活化转变过程中,细胞的代谢途径也会发生显著的变化,以满足其增加的代谢需求。这些变化包括增强糖酵解过程,以快速产生能量和生物合成的前体物质;使脂肪酸的合成增强,脂滴内的大部分视黄酯会被消耗满足增殖需求,推动肝纤维化的发生;以及加速谷氨酰胺和蛋氨酸代谢从而满足HSCs的活化所需的能量等。这些代谢重编程不仅为aHSCs的增殖和胶原等纤维化物质的合成提供了必要的能量和物质基础,而且还通过影响细胞信号传导和其他生物过程,进一步推动了肝纤维化的进展^[19]。

2.1 糖代谢

静息状态的肝星状细胞(qHSC)主要依赖于糖异生途径来维持其能量代谢,其通过合成葡萄糖并利用糖原作为主要的能量来源。这种代谢模式有利于

qHSC在肝脏中的稳定存在和功能维持。病理条件下,qHSC经历一系列的生物学变化转变为aHSC。在这一转变过程中,aHSC的糖代谢模式发生了显著的重编程。具体来说,aHSC的有氧糖酵解能力增强,这一变化不仅提高了葡萄糖的分解速率,而且增加了ATP的产量,从而为细胞的增殖和胶原蛋白等纤维化相关蛋白的合成提供了必要的能量支持^[20]。为了适应这种代谢模式的转变,aHSC上调了一系列关键的糖酵解酶,包括葡萄糖转运蛋白、己糖激酶2(HK2)、果糖2,6-双磷酸酶3(PFKFB3)和丙酮酸激酶(PK)^[21-25],这些酶的上调有助于提高糖酵解的效率,加速葡萄糖的利用,从而满足aHSC在活化状态下对能量和生物合成前体物质的增加需求。与此同时,糖异生途径的关键酶,如磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和果糖双磷酸(FBP)的表达水平在aHSC中下调,这进一步表明了细胞代谢重心已经随着细胞状态的改变开始从糖异生向糖酵解的转变^[26]。这些代谢重编程的分子机制在多种实验模型中得到了验证,包括永生化的肝星状细胞系LX2、小鼠原代HSC以及小鼠肝纤维化模型。有研究表明,aHSC增加葡萄糖转运蛋白1的表达,促使胞外葡萄糖向胞内运输^[27],同时还诱导己糖激酶2和果糖2,6-双磷酸酶3的表达,抑制丙酮酸转变为乙酰辅酶A,促使产生乳酸堆积转变为MF^[21-22]。这种代谢转变类似于肿瘤细胞的Warburg效应,肿瘤细胞优先考虑加强糖酵解途径促进丙酮酸转化为乳酸,加快了产生ATP的速度,使肿瘤细胞能快速地获得能量满足自身增殖需求^[28]。此外,活化的HSCs中磷酸果糖激酶-3(PFKFB3)的升高与其与CPEB4的结合紧密相关,这有助于糖酵解水平的提升。特别值得关注的是,抑制PFKFB3的活性能够有效减缓小鼠肝脏中HSCs的活化和纤维化过程^[29]。乳酸脱氢酶A(LDHA)的作用是将糖酵解过程中产生的丙酮酸转化为乳酸。研究发现,通过阻断LDHA的活性,可以中止有氧糖酵解过程,显著减弱HSCs的收缩功能,从而有助于减轻肝纤维化的程度^[30]。另外,天然化合物姜黄素能够通过降低己糖激酶和磷酸果糖激酶的活性,并抑制葡萄糖转运蛋白4的作用,从而抑制HSCs的糖酵解活动^[31]。在Xu等^[32]的研究中,发现了Bmal1在肝纤维化过程中的下调现象,以及其在调节活化肝星状细胞(HSCs)糖酵解中的负调控作用。研究进一步揭示了Bmal1通过促进IDH1的表达和增强 α -酮戊二酸(α -KG)的生成来抑制糖酵解,而这一抑制作用可以通过IDH1的沉默而消除。这些发现指出了一个新的分子调控机

制—Bmal1-IDH1/a-KG轴,它可能在活化HSCs的糖酵解调节中扮演关键角色。最后,Bruschi等^[33]发现,PNPLA3 I148M(变异型)过表达的HSC增强糖酵解,释放更多乳酸,并诱导Hedgehog(Hh)通路活性增加,乳酸积累显著。这一发现,表明HSC代谢重编程的调控过程中,除调节因子的复杂交互外还存在一定信号通路的参与。

上述众多研究结果均指向一个共同的结论:糖酵解过程的增强可能是激活肝星状细胞(HSCs)向纤维化表型转变的基本要素,突显了活化的HSCs糖酵解活性异常在肝纤维化进程中的重要作用。鉴于糖酵解途径在HSCs活化和肝纤维化发展中的核心作用,针对这一代谢途径的干预策略有望成为治疗肝纤维化的新方向。通过抑制关键糖酵解酶的活性或阻断糖酵解途径的关键步骤,可以减缓或阻止HSCs的活化过程,从而抑制肝纤维化的进展。此外,通过调节糖酵解途径,可能还能够影响HSCs的表型转化,促使其向抗纤维化的表型转变,为治疗肝纤维化提供新的策略。

2.2 脂代谢

视黄醇在肝脏中是维持健康的关键分子。正常情况下,高达95%的视黄醇通过视黄醇酰基转移酶的作用被酯化成视黄酯(retinyl ester, RE),并储存在脂滴(LD)中^[16, 34]。除此之外,视黄醇与视黄酸受体 $\beta^{[35]}$ 和视黄醇X受体 $\alpha^{[36]}$ 核受体的相互作用,这有助于抑制促纤维化基因的表达,如 α -SMA、Collagen I,以维持qHSC^[37]。但当肝星状细胞被活化为 α -SMA阳性的aHSC时,脂滴内的大部分视黄酯会被消耗。这个过程可分为两个阶段:首先,大型脂滴被分解为小型脂滴,随后在细胞分裂过程中重新分布;接着,小型脂滴继续缩小,直至HSC完全转化为成纤维细胞,此时脂滴已不复存在^[38-39]。研究发现,自噬不仅为HSC激活后分解脂滴提供所需的能量,还满足了aHSC增殖的能量需求,甚至维持了转化为MF的能量平衡^[40]。一项研究显示,姜黄素通过抑制自噬可以抑制LX2(一种HSC模型细胞)的活性并促使其凋亡,从而进一步延缓肝纤维化的进展^[41]。另一项研究表明,丹参酚酸B通过MAPK信号通路抑制TGF- β 1诱导的小鼠肝星状细胞JS1的自噬和活化,也具有抑制纤维化的潜力^[42]。

aHSC除了通过自噬提供能量,线粒体内脂肪酸 β 氧化同样是能量来源的关键途径^[40]。在活化的初期,脂肪酸的浓度会达到巅峰;而在活化的后期,游离脂肪酸总量会减少^[43]。乙酰辅酶A羧化酶(ACC)是一种

调节脂肪酸 β 氧化和脂质再生的酶,在活化过程中发挥重要作用。抑制ACC能够抑制aHSC的活性^[44-45]。Hiroaki课题组成员使用小鼠模型通过选择性抑制ACC1,降低小鼠肝脏丙二酰-CoA的含量,从而抑制HSC的活化,改善肝脏脂肪变性和纤维化^[46]。另一项研究发现,通过抑制TAP63使ACC1活性降低,可以逆转HSC的活化过程,改善肝纤维化程度;相反,通过过表达TAP63使得脂质代谢重编程,ACC1活性增加,激活HSC活化,加重纤维化程度^[47]。尽管脂质再生途径(DNL)调节HSC脂质代谢的分子机制尚未完全阐明,但抑制DNL途径已被证明能有效治疗非酒精性脂肪肝炎,因为它既降低肝细胞的脂肪毒性,又抑制HSC的纤维形成。ACC被认为是抑制DNL的关键酶^[44]。一些研究结果显示,在小鼠模型中,ACC抑制剂能够抑制DNL而维持HSC内脂滴的动态平衡,从而抑制活化过程;在非酒精性脂肪肝病模型中,抑制ACC也能抑制因DNL而生成过多脂质,从而抑制疾病进程^[44]。

总之,在肝纤维化过程中,肝星状细胞(HSCs)的活化伴随着脂质代谢的显著变化。这些细胞经历脂滴降解,从而增加脂质代谢,促进脂肪酸合成,进而导致M1型巨噬细胞的极化,这对肝纤维化的发展起到推动作用。同时,成脂基因PPAR- γ 和SREBP-1c对维持HSCs的静息状态至关重要,而在HSCs活化时这些基因的表达则会降低,这提示对脂代谢在肝星状细胞中的研究同样不可忽视。

2.3 蛋白代谢

研究表明,与静止状态的肝星状细胞相比,aHSC在蛋白质代谢上同样发生了显著的变化,这些变化可能比糖代谢更为关键,特别是谷氨酰胺代谢方面。在比较了两者之间的代谢基因差异后发现,与碳水化合物代谢相关的基因仅占6%,而涉及蛋白质代谢的相关基因占38%。这突显了蛋白质代谢在细胞增殖过程中的重要性^[48]。谷氨酰胺在谷氨酰胺酶的作用下,首先脱氨生成谷氨酸,然后谷氨酸转化为 α -酮戊二酸,进入三羧酸循环进行代谢,为细胞提供能量^[49]。

在肝纤维化进程中,剥夺aHSC的谷氨酰胺可诱导脂质积聚,导致过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达上调,并伴随collagen I表达下调。这一系列的代谢变化可能与Hedgehog-Yes相关蛋白1信号通路紧密相连^[20]。先前研究已揭示,病理性升高的氨浓度能显著改变体外培养的人HSC的行为,包括细胞形态、活性氧产生及HSC活化状态的变化^[50]。当从细胞培养环

境中移除氨时, HSCs的形态和功能可恢复至接近正常状态, 表明氨对HSCs的影响具有可逆性^[51]。这进一步证实了剥夺HSC的谷氨酰胺可以逆转活化过程。随着更加深入的研究, 这些体外研究结果在体内实验中也得到了验证, 在患有高级纤维化和高氨血症的胆总管结扎大鼠模型中, 通过药物降低氨水平可有效减少HSC的活化并降低门静脉压力^[51]。同样, 限制谷氨酰胺或直接抑制GLS1可抑制体外培养的人HSCs的增殖和HF程度。与健康肝脏相比, 纤维化肝脏在正电子发射断层扫描中对18F-氟代谷氨酰胺具有较高的亲和性, 这表明对谷氨酰胺依赖的MF随着HF的进展增加了肝脏对谷氨酰胺利用率^[52]。因此, 针对谷氨酰胺代谢途径进行干预也有望成为治疗HF的潜在靶点。

3 小结和展望

肝纤维化是一种复杂的病理过程, 涉及多种细胞类型和信号通路的相互作用。在这一过程中, HSC的代谢重编程扮演了至关重要的角色。HSC在正常情况下处于一种静息状态, 但在肝纤维化的刺激下, 它们会转化为活化状态, 这一转变伴随着显著的代谢变化。这些代谢变化不仅仅局限于糖酵解的增强和脂质代谢的改变, 这些变化为HSC的增殖、胶原合成和分泌提供了必需的能量和前体物质。此外, 代谢重编程还可能通过影响细胞信号传导, 进一步推动肝纤维化的进展。因此, 深入理解HSC的代谢重编程机制对于揭示肝纤维化的发病机制具有重要意义。

近年来, 科研人员在HSC代谢重编程的研究领域取得了显著进展。通过研究, 人们已经揭示了一些关键的调控因子和信号通路, 这些发现为开发新的治疗策略提供了可能。总之, HSC代谢重编程是肝纤维化研究的一个重要领域, 对其深入理解将为肝纤维化的预防、诊断和治疗带来革命性的改变, 期待在未来的研究中取得更多突破, 为患者带来新的希望。

参考文献:

- [1] KHANAM A, SALEEB P G, KOTTILIL S. Pathophysiology and treatment options for hepatic fibrosis: can it be completely cured? [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1097.
- [2] GINES P, KRAG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis [J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359-1376.
- [3] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [4] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166.
- [5] PERRY R J. Regulation of hepatic lipid and glucose metabolism by INSP3R1 [J]. *Diabetes*, 2022, 71(9): 1834-1841.
- [6] VERLOH N, EINSPIELER I, UTPATEL K, et al. In vivo confirmation of altered hepatic glucose metabolism in patients with liver fibrosis/cirrhosis by (18)F-FDG PET/CT [J]. *EJNMMI Res*, 2018, 8(1): 98.
- [7] BOLAND M L, LAKER R C, MATHER K, et al. Resolution of NASH and hepatic fibrosis by the GLP-1R/GcgR dual-agonist cotadutide via modulating mitochondrial function and lipogenesis [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(5): 413-431.
- [8] DONG X C. Sirtuin 6-a key regulator of hepatic lipid metabolism and liver health [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 663.
- [9] WU B, FENG J, GUO J, et al. ADSCs-derived exosomes ameliorate hepatic fibrosis by suppressing stellate cell activation and remodeling hepatocellular glutamine synthetase-mediated glutamine and ammonia homeostasis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 494.
- [10] YIN X, PENG J, GU L, et al. Targeting glutamine metabolism in hepatic stellate cells alleviates liver fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 955.
- [11] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [12] SHANG Z, MA Z, WU E, et al. Effect of metabolic reprogramming on the immune microenvironment in gastric cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116030.
- [13] FRANQUE S, SZABO G, ABDELMALEK M F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(1): 24-39.
- [14] MITROFANOVA A, MERSCHER S, FORNONI A. Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(10): 629-645.
- [15] LI Z, GENG J, XIE B, et al. Dihydropyridinone alleviates pulmonary fibrosis by regulating abnormal fibroblasts through the STAT3/p-STAT3/GLUT1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 834604.
- [16] HENDRIKS H F, VERHOOFSTAD W A, BROUWER A, et al. Perisinusoidal fat-storing cells are the main vitamin A storage sites in rat liver [J]. *Exp Cell Res*, 1985, 160(1): 138-149.
- [17] GEERTS A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells [J]. *Semin Liver Dis*, 2001, 21(3): 311-335.
- [18] SAKAGUCHI T, KONO Y, ITABA N, et al. Identification of a novel deactivating small-molecule compound for fibrogenic hepatic stellate cells [J]. *Yonago Acta Med*, 2020, 63(1): 79-87.

- [19] HOU W, SYN W K. Role of Metabolism in hepatic stellate cell activation and fibrogenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 150.
- [20] TRIVEDI P, WANG S, FRIEDMAN S L. The power of plasticity-metabolic regulation of hepatic stellate cells [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 242-257.
- [21] RHO H, TERRY A R, CHRONIS C, et al. Hexokinase 2-mediated gene expression via histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1406-1423, e8.
- [22] 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): 273-288.
- [23] DE VITO F, SURACI E, MARASCO R, et al. Association between higher duodenal levels of the fructose carrier glucose transporter-5 and nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis [J]. *J Intern Med*, 2024, 295(2): 171-180.
- [24] FIORENTINO T V, DE VITO F, SURACI E, et al. Augmented duodenal levels of sodium/glucose co-transporter 1 are associated with higher risk of nonalcoholic fatty liver disease and noninvasive index of liver fibrosis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 185: 109789.
- [25] LOMBARDI R, MANTOVANI A, CESPIATI A, et al. Evolution of liver fibrosis in diabetic patients with NAFLD in a follow-up study: hepatoprotective effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors [J]. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(4): 551-558.
- [26] YE Q, LIU Y, ZHANG G, et al. Deficiency of gluconeogenic enzyme PCK1 promotes metabolic-associated fatty liver disease through PI3K/AKT/PDGF axis activation in male mice [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1402.
- [27] ZHOU M Y, CHENG M L, HUANG T, et al. Transforming growth factor beta-1 upregulates glucose transporter 1 and glycolysis through canonical and noncanonical pathways in hepatic stellate cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(40): 6908-6926.
- [28] CHRISTOFK H R, VANDER HEIDEN M G, HARRIS M H, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth [J]. *Nature*, 2008, 452(7184): 230-233.
- [29] HU P F, CHEN H, ZHONG W, et al. Adenovirus-mediated transfer of siRNA against PAI-1 mRNA ameliorates hepatic fibrosis in rats [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(1): 102-113.
- [30] YANG Y M, NOUREDDIN M, LIU C, et al. Hyaluronan synthase 2-mediated hyaluronan production mediates Notch1 activation and liver fibrosis [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(496): eaat9284.
- [31] YIN C, EVASON K J, ASAHINA K, et al. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 1902-1910.
- [32] XU L, YANG T Y, ZHOU Y W, et al. Bmal1 inhibits phenotypic transformation of hepatic stellate cells in liver fibrosis via IDH1/alpha-KG-mediated glycolysis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2): 316-329.
- [33] BRUSCHI F V, TARDELLI M, EINWALLNER E, et al. PNP-LA3 I148M up-regulates Hedgehog and Yap signaling in human hepatic stellate cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8711.
- [34] BATTEN M L, IMANISHI Y, MAEDA T, et al. Lecithin-retinol acyltransferase is essential for accumulation of all-trans-retinyl esters in the eye and in the liver [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(11): 10422-10432.
- [35] CORTES E, LACHOWSKI D, RICE A, et al. Retinoic acid receptor-beta 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.
- [36] MA H, WANG X, LIU X, et al. miR-654-5p contributes to the activation and proliferation of hepatic stellate cells by targeting RXRalpha [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 841248.
- [37] WANG L, TANKERSLEY L R, TANG M, et al. Regulation of the murine alpha(2)(I) collagen promoter by retinoic acid and retinoid X receptors [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 401(2): 262-270.
- [38] TESTERINK N, AJAT M, HOUWELING M, et al. Replacement of retinyl esters by polyunsaturated triacylglycerol species in lipid droplets of hepatic stellate cells during activation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34945.
- [39] TUOHETAHUNTILA M, MOLENAAR M R, SPEE B, et al. ATGL and DGAT1 are involved in the turnover of newly synthesized triacylglycerols in hepatic stellate cells [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(7): 1162-1174.
- [40] HERNANDEZ-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): 938-946.
- [41] SHU Y, HE Y, YE G, et al. Curcumin inhibits the activity and induces apoptosis of activated hepatic stellate cell by suppressing autophagy [J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(11): 1764-1778.
- [42] JIANG N, ZHANG J, PING J, et al. Salvianolic acid B inhibits autophagy and activation of hepatic stellate cells induced by TGF-beta1 by downregulating the MAPK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 938856.
- [43] SHMARAKOV I O, JIANG H, LIU J, et al. Hepatic stellate cell activation: a source for bioactive lipids [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(5): 629-642.

(下转第 534 页)

- Surg, 2021, 47(8): 2206.
- [19]高蕊. 随机森林算法改进及其在医疗诊断系统中的应用[D]. 南京邮电大学, 2020.
- [20]陈小昆, 左航旭, 廖彬, 等. 融合XGBoost与SHAP的冠心病预测及其特征分析模型[J]. 计算机应用研究, 2022, 39(6): 1796-1804.
- [21]BENTÉJAC C, CSÖRGŐ A, MARTÍNEZ-MUÑOZ G. A comparative analysis of gradient boosting algorithms[J]. Artificial Intelligence Review, 2020, 54: 1937-1967.
- [22]GONZÁLEZ S, GARCÍA S, DEL SER J, et al. A practical tutorial on bagging and boosting based ensembles for machine learning: algorithms, software tools, performance study, practical perspectives and opportunities[J]. Information Fusion, 2020, 64: 205-237.
- [23]雷丽, 李运明. 基于机器学习算法建立脂肪肝预测模型[J]. 甘肃科学学报, 2022, 34(3): 16-20, 37.
- [24]WANG L, WANG X, CHEN A, et al. Prediction of type 2 diabetes risk and its effect evaluation based on the XGBoost model[C]//Healthcare. MDPI, 2020, 8(3): 247.
- [25]林芳密, 罗伟, 黄梅英. 血糖与尿糖检验在糖尿病诊断中的应用效果及准确性探讨[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(15): 51-53.
- [26]JYOTSNA F N U, AHMED A, KUMAR K, et al. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes[J]. Cureus, 2023, 15(8): e43882.
- [27]曹慧颖, 冯磊, 唐灵通, 等. 遗传风险评估在预测2型糖尿病中的进展[J]. 中华全科医学, 2023, 21(8): 1383-1387.
- [28]夏小娟, 陈春霞, 张海洋, 等. 南京市江宁区2型糖尿病合并高血压患者血压控制及影响因素[J]. 江苏预防医学, 2019, 30(3): 272-275.
- [29]秦铭健. 中老年2型糖尿病合并高血压的相关影响因素分析[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(2): 68-69.
- [30]SINHA S, HAQUE M. Insulin resistance is cheerfully hitched with hypertension[J]. Life, 2022, 12(4): 564.
- [31]刘凌霞, 成景山, 莫芳梅, 等. 148例老年2型糖尿病患者血糖控制效果及影响因素研究[J]. 右江医学, 2021, 49(7): 510-514.
- [32]王凯, 陆静红. 并发症危害体验式健康教育对糖尿病合并高血压患者的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2022, 28(19): 64-66.

(责任编辑: 李阳飞)

~~~~~  
(上接第 522 页)

- [44]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.
- [45]CAO H, CAI Q, GUO W, et al. Malonylation of Acetyl-CoA carboxylase 1 promotes hepatic steatosis and is attenuated by ketogenic diet in NAFLD [J]. Cell Rep, 2023, 42(4): 112319.
- [46]TAMURA Y O, SUGAMA J, IWASAKI S, et al. Selective acetyl-coa carboxylase 1 inhibitor improves hepatic steatosis and hepatic fibrosis in a preclinical nonalcoholic steatohepatitis model [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2021, 379(3): 280-289.
- [47]FONDEVILA M F, NOVOA E, GONZALEZ-RELLAN M J, et al. p63 controls metabolic activation of hepatic stellate cells and fibrosis via an HER2-ACC1 pathway [J]. Cell Rep Med, 2024, 5(2): 101401.
- [48]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): 1465-1479, e13.
- [49]YOO H C, YU Y C, SUNG Y, et al. Glutamine reliance in cell metabolism [J]. Exp Mol Med, 2020, 52(9): 1496-1516.
- [50]JALAN R, DE CHIARA F, BALASUBRAMANIYAN V, et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension [J]. J Hepatol, 2016, 64(4): 823-833.
- [51]THOMSEN K L, ERIKSEN P L, KERBERT A J, et al. Role of ammonia in NAFLD: an unusual suspect [J]. JHEP Rep, 2023, 5(7): 100780.
- [52]DU K, CHITNENI S K, SUZUKI A, et al. Increased glutaminolysis marks active scarring in nonalcoholic steatohepatitis progression [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2020, 10(1): 1-21.

(责任编辑: 李阳飞)