

鞘脂在代谢相关脂肪性肝病中的研究进展

李妍华, 赵翠娟, 武文博 [内蒙古医科大学第三临床医学院 (内蒙古包头医院) 消化内科, 内蒙古 包头 014000]

摘要: 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是一种常见的慢性肝病, 发病机制复杂。鞘脂代谢在MAFLD的发生发展中发挥重要作用。鞘脂代谢异常可通过影响肝细胞脂质合成与转运、炎症反应、纤维化以及细胞凋亡等过程参与MAFLD从单纯性脂肪肝向脂肪性肝炎、肝纤维化甚至肝硬化的进展。本文对鞘脂代谢途径中的关键分子, 如神经酰胺、鞘氨醇-1-磷酸、鞘氨醇等在MAFLD中的作用及机制以及基于鞘脂代谢治疗MAFLD的潜在靶点和策略进行综述, 以期为MAFLD防治提供新思路。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 神经酰胺; 鞘氨醇-1-磷酸; 鞘氨醇 (d18:1)

Research progress on sphingolipids in metabolism associated fatty liver disease

Li Yanhua, Zhao Cuijuan, Wu Wenbo [Department of Gastroenterology, Affiliated the Third Clinical College of Inner Mongolia Medical University (Inner Mongolia Baogang Hospital), Inner Mongolia Baotou 014000, China]

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is a common chronic liver disease and its pathogenesis is complicated. Sphingolipid metabolism played a crucial role on the pathogenesis and progression of MAFLD. Dysregulation of sphingolipid metabolism contributed to the progression of MAFLD from simple fatty liver to steatohepatitis, liver fibrosis, and even cirrhosis by influencing processes such as hepatic lipid synthesis and transport, inflammatory responses, fibrosis and cell apoptosis. This article reviewed the roles and mechanisms of key molecules in the sphingolipid metabolic pathway in MAFLD, including ceramide, sphingosine-1-phosphate (S1P) and sphingosine, as well as potential therapeutic targets and strategies based on sphingolipid metabolism, with the aim of providing new insights for the prevention and treatment of MAFLD.

Keywords: Metabolic associated fatty liver disease; Ceramides; Sphingosine-1-phosphate; Sphingosine (d18:1)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 可由代谢相关脂肪肝发展为代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic associated steatohepatitis, MASH) 及相关肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) [1]。MAFLD是全球范围内最常见的慢性肝脏疾病之一,

患病率约为37.88%^[2], 发病机制尚未完全明确, 探究其发病机制和有效治疗药物成为亟待解决的问题。鞘脂是具有高度生物活性的脂质, 是维持细胞屏障完整性及生物膜流动性的必要成分。目前研究发现鞘脂代谢在MAFLD发病及疾病进展过程中具有重要作用^[3]。鞘脂主要来源于细胞自身合成, 少部分来源于食物摄取, 其广泛存在于真核细胞生物膜中, 主要包括神经酰胺、鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P)、鞘氨醇、鞘磷脂等。鞘脂通过介导脂代谢紊乱、炎症反应、调控细胞增殖与凋亡、促进纤维化等参与MAFLD发病及疾病进展过程, 调

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.04.002

基金项目: 中国金属学会冶金安全与健康分会健康卫生科研项目 (jkws202409); 航天医疗健康科技集团有限公司科研项目 (2023YK22); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目 (2023GLLH0242)

通信作者: 赵翠娟 Email: zcj2006125@163.com

控鞘脂代谢对MAFLD具有改善作用^[4]。

1 神经酰胺在 MAFLD 中的作用

1.1 神经酰胺的生物合成途径 神经酰胺的合成过程需经过一系列的酶促反应，首先棕榈酰辅酶A和丝氨酸在丝氨酸棕榈酰转移酶（serine palmitoyltransferase, SPT）催化下缩合形成3-酮二氢鞘氨醇（3-ketodihydrosphingosine, 3-KDS），然后经3-KDS还原酶、神经酰胺合成酶（ceramide synthase, CerS）催化形成二氢神经酰胺，最后在去饱和酶（desaturase, DES）的作用下产生大量神经酰胺^[5]（图1）。

1.2 神经酰胺调控肝细胞脂质代谢的作用机制 神经酰胺可通过多种机制促进MAFLD的脂代谢紊乱和疾病进展。肝细胞摄取游离脂肪酸主要通过脂肪酸转运蛋白（fatty acid transport protein, FATP）和脂肪酸转位酶（fatty acid translocase, FAT/CD36）完成。神经酰胺通过激活非典型蛋白激酶C ζ （protein kinase C ζ , PKC ζ ）促进CD36从细胞内囊泡定位到质膜上，从而促进肝细胞摄取游离脂肪酸、抑制脂肪酸 β -氧化，导致肝细胞内脂质蓄积；另外，高浓度神经酰胺对FATP介导的肝细胞摄取游离脂肪酸途径也具有促进作用^[6]。研究表明，敲除小鼠编码神经酰胺合成酶DES1的Deps1基因可下调小鼠肝脏CD36及FATP的表达，抑制肝细胞摄取游离脂肪酸、逆转ob/ob小鼠肝脏脂肪变性^[7]。在MAFLD动物模型中，神经酰胺还可以诱导肝脏甘油三酯及胆固醇合成的主要调控因子固醇调节元件结合蛋白-1c（sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c）的表达和激活，敲除小鼠Deps1基因后降低神经酰胺水平可抑制SREBP-1c的表达，减少肝脏甘油三酯及胆固醇的生成^[8]。神经酰胺合成酶DES1的抑制剂芬维A胺可通过减少MAFLD小鼠血浆

视黄醇结合蛋白4（retinol binding protein 4, RBP4）水平抑制肝脏组织脂肪蓄积，另外还可通过提高脂联素水平及激活AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α （peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α ）的表达，PPAR α 进一步诱导线粒体脂肪酸 β -氧化基因的表达，最终发挥降低肝脏脂肪蓄积及血脂水平的作用^[9]。此外，小鼠肝脏中特异性降解神经酰胺的酸性神经酰胺酶（ceramidase, CDase）过表达或肝脏特异性神经酰胺合成酶CerS6缺失同样具有改善高脂饲料诱导的小鼠脂质代谢紊乱和肝脏脂肪变性的作用^[10]。因此，上述研究提示抑制神经酰胺的合成或促进其降解具有改善MAFLD脂肪变性的作用。

1.3 神经酰胺激活肝脏炎症反应的作用机制 肝脏炎症反应是MASH的主要特征之一，在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食和动脉粥样硬化饮食建立的MASH小鼠模型中，小鼠肝脏中神经酰胺水平升高^[11]。神经酰胺可激活Toll样受体4（toll-like receptor 4, TLR4）信号通路及NOD-样受体热蛋白结构域相关蛋白3（Nod-like receptor pyrin domaincontaining protein 3, NLRP3）炎性小体，诱导肝脏炎症反应，促进MASH发展^[12]。肉豆蔻素是神经酰胺合成酶SPT的不可逆性抑制剂，肉豆蔻素干预MASH小鼠可使肝脏中c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinases, JNK）信号通路活化降低，从而抑制炎症反应，血清肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor, TNF- α ）、白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）和白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）等细胞炎症因子表达下调，血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶水平恢复正常，从而改善MASH小鼠肝脏炎症和肝功能损伤^[13]。

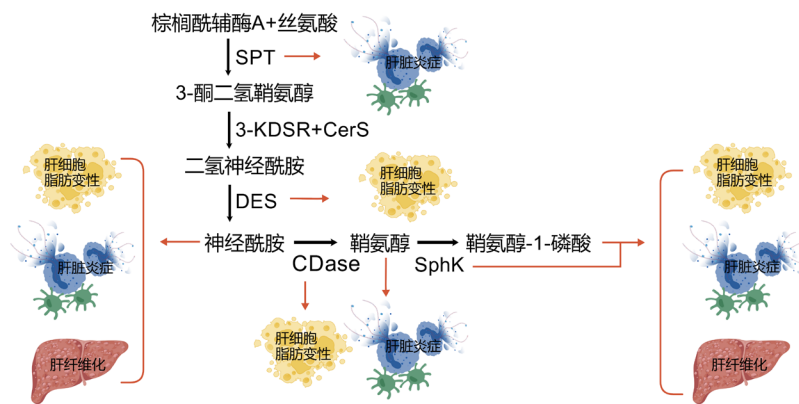


图1 鞘脂及其代谢途径在 MAFLD 中的作用机制

注：SPT 为丝氨酸棕榈酰转移酶，3-KDSR 为 3-酮二氢鞘氨醇还原酶，CerS 为神经酰胺合成酶，DES 为去饱和酶，CDase 为酸性神经酰胺酶，SphK 为鞘氨醇激酶。

1.4 神经酰胺介导肝细胞凋亡的作用机制 大量肝细胞凋亡可促进MASH、肝纤维化和肝硬化进展。神经酰胺可将促凋亡蛋白B-细胞淋巴瘤-2相关蛋白X (Bcl-2-associated X protein, BAX) 招募至线粒体膜并使其形成寡聚体或与电压依赖性阴离子通道2结合, 增加线粒体膜的通透性, 促使线粒体中细胞色素c等凋亡相关因子释放到细胞质中与凋亡蛋白酶激活因子-1结合, 激活细胞凋亡关键执行分子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase), 最终诱导细胞凋亡发生^[14]。在MASH小鼠肝脏中, 高水平的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)与肿瘤坏死因子受体1结合, 招募衔接蛋白, 激活鞘磷脂酶合成大量神经酰胺, 神经酰胺可激活组织蛋白酶D, 增加线粒体膜通透性, 从而促进caspase级联反应诱导的肝细胞凋亡^[15]。

1.5 神经酰胺促进肝脏纤维化的作用机制 神经酰胺在MAFLD肝纤维化过程中也发挥重要作用。肝脏中上调的神经酰胺可激活静止状态的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC), 使其表型发生转化, 从储存维生素A的细胞转变为肌成纤维细胞, 合成大量细胞外基质(如胶原蛋白), 过度积累的细胞外基质是肝纤维化形成的关键因素^[16]; 并且神经酰胺具有激活转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路的作用, TGF- β 可促进HSC的活化和增殖, 进一步增加细胞外基质的合成, 加剧肝纤维化进展^[17]。

综上, 神经酰胺通过参与脂代谢紊乱、细胞凋亡和诱导肝纤维化等途径参与MAFLD的发病机制, 调控神经酰胺代谢可为MAFLD的治疗提供新的方向和靶点。

2 SphK/S1P/S1PR 信号通路在 MAFLD 中的作用

2.1 SphK介导S1P的合成途径 神经酰胺在溶酶体中经CDase作用形成鞘氨醇, 鞘氨醇被鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SphK)磷酸化为鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)。SphK有2种同分异构体, SphK1主要存在于脾组织和肺组织的细胞质中, 介导产生的S1P与鞘氨醇-1-磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)结合发挥作用, S1PR是一种G蛋白偶联受体, 有5种亚型。SphK2主要定位于肝组织和肾组织的细胞核中, 介导产生的S1P主要在细胞内发挥作用, 少部分通过ATP结合盒式转运蛋白、磷酸鞘氨醇转运蛋白转运至细胞外并激活其他S1PR^[18](图1)。

2.2 SphK/S1P/S1PR通路调控肝细胞脂质代谢的作用机制 SphK/S1P/S1PR信号通路对肝脏脂肪变性具有

双向调控作用。MAFLD小鼠肝脏SphK1、S1P水平升高, S1P通过S1PR激活蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路, 从而激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ), 促进脂肪酸摄取及甘油三酯合成、抑制脂肪酸 β -氧化关键酶的表达, 促进肝脏脂质代谢紊乱^[19]。另外, S1P可通过促进极低密度脂蛋白分解代谢酶的活性而减少肝脏脂质输出^[20], 并且S1PR1拮抗剂FTY720可改善MASH小鼠肝细胞脂肪变性^[21]。Chen等^[22]研究表明, 糖原合成中间代谢物尿苷二磷酸葡萄糖与S1P-Asn438位点结合后使S1P构象发生改变, 诱导S1P泛素化降解后抑制SREBP的合成, 从而抑制肝细胞脂肪酸合成。然而, 一些研究认为SphK/S1P/S1PR信号通路在维持全身脂代谢稳态中发挥重要作用。例如, SphK2敲除小鼠的肝细胞核中S1P生成减少, 从而激活组蛋白去乙酰化酶, 降低肝细胞中参与脂肪酸合成、氧化和转运的肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyl transferase 1A, Cpt1a)、酰基辅酶A氧化酶1、脂肪酸合成酶和载脂蛋白B的表达, 导致肝细胞脂肪变性, 促进MAFLD的发生发展^[23]。此外, Andrea等^[14]研究发现, SphK1敲除小鼠体质量增加过快、脂肪细胞肥大、肝细胞脂肪变性, 脂肪组织中促进脂肪合成、抑制脂肪分解的TGF- β 1水平升高, 且SphK1与TGF- β 1表达水平呈负相关。综上, SphK/S1P/S1PR信号通路在MAFLD肝脏脂肪变性中的作用和分子机制尚需深入研究。

2.3 SphK/S1P/S1PR通路激活肝脏炎症反应的作用机制 肝脏炎症是MAFLD进展的关键环节, 炎症环境会加剧肝细胞损伤及肝纤维化, 形成恶性循环。肝脏巨噬细胞包括库普弗细胞和骨髓源性巨噬细胞(bone-marrow-derived macrophage, BMM), MAFLD的肝脏巨噬细胞募集增加并激活为促炎巨噬细胞(pro-inflammatory macrophages, iM), 产生大量促炎细胞因子和趋化因子, 如TNF- α 、巨噬细胞炎性蛋白1 β (macrophage inflammatory protein, MIP-1 β)、单核细胞趋化因子1(monocyte chemotactic protein, MCP-1), 从而介导肝细胞损伤及纤维化进展。研究表明, 给予MASH小鼠FTY720干预可减少肝脏巨噬细胞募集, 减轻小鼠肝脏炎症反应及肝组织损伤^[20,24]。在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食建立的MASH小鼠肝脏中, S1P、S1PR2、S1PR3表达增加, 采用JTE-013(S1PR2抑制剂)、CAY-10444(S1PR3抑制剂)

干预MASH小鼠,可减少肝脏BMM募集及抑制iM激活,降低肝脏MCP-1、TNF- α 和MIP-1 β 水平,从而改善MASH^[25]。NLRP3炎性小体的激活在MASH进展中发挥重要作用,S1P以剂量依赖的方式通过激活S1PR2诱导巨噬细胞NLRP3炎性小体的启动及激活,促使血清IL-1 β 前体、IL-18前体表达增加,诱发小鼠肝脏炎症反应^[26]。高脂高糖饮食建立的MAFLD小鼠模型中,小鼠肝脏巨噬细胞S1PR4的表达显著上调,S1PR4可通过三磷酸肌醇(inositol trisphosphate, IP3)/Ca²⁺依赖性三磷酸肌醇受体(inositoltrisphosphate receptor, InsP3R)激活NLRP3炎性小体,促进MASH的发生发展,而敲除小鼠肝脏巨噬细胞S1PR4可抑制脂多糖介导的Ca²⁺释放,抑制NLRP3炎性小体激活,从而抑制肝脏炎症反应^[27]。然而,Wang等^[28]最新研究发现,髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed in myeloid cells 2, TREM2)是肝脏维持免疫稳态、防止MASH进展的关键,S1P可上调TREM2促进巨噬细胞通过胞葬作用清除富含脂质的凋亡肝细胞,但在MASH中肝脏高水平TNF、IL-1 β 可促使TREM2脱落,导致巨噬细胞胞葬作用受损,进而促进脂质异常积聚和慢性炎症反应。

2.4 SphK/S1P/S1PR通路促进肝纤维化的作用机制 S1P/S1PR通路也在MAFLD肝纤维化和肝硬化进展过程中发挥重要作用。S1P通过S1PR2、S1PR3促进HSC的增殖和迁移,从而促进细胞外基质的合成,诱导 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、I型胶原蛋白、III型胶原蛋白表达,促进肝细胞纤维化进展。S1PR2、S1PR3竞争性拮抗剂VPC23019干预HSC后可使 α -SMA水平降低,纤维化程度得到改善^[27]。此外,S1P还通过参与HSC介导新生血管生成,发挥促进肝纤维化的作用^[29],S1P刺激HSC分泌血管生成素1和血管内皮生长因子和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF),PDGF可上调HSC中SphK1的表达、促进S1P合成,形成恶性循环^[30]。胆管结扎构建的小鼠肝纤维化模型中,敲除S1PR2基因及采用S1PR2的JTE-013抑制剂干预均可改善小鼠肝纤维化进展^[31]。另外,在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中TGF- β 水平升高可激活抗果蝇五体不全蛋白(small mothers against decapentaplegic protein, Smad)信号通路,上调肝脏中S1PR3表达,募集骨髓间充质干细胞并将其转化为肌成纤维细胞,合成大量细胞外基质参与肝纤维化过程,人抗原R是基因表达的关键调节因子,与S1PR3 mRNA结合后可抑制S1PR3表达,可减少肝

脏骨髓源性细胞的募集而改善肝纤维化^[32]。

综上,SphK/S1P/S1PR信号通路通过调节肝脏脂代谢、炎症反应和肝纤维化等过程参与MAFLD的发病和进展,靶向该通路可能成为治疗MAFLD的潜在靶点。

3 鞘氨醇(d18:1)与MAFLD

健康人群与MASH患者代谢组学分析中鞘脂变化最为显著,尤其是鞘氨醇(d18:1)水平显著增高且与血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶及肝纤维化指数呈正相关^[33]。随着MASH小叶炎症加重,鞘氨醇(d18:1)水平呈升高趋势,但随着肝脏脂肪变性的加重,鞘氨醇(d18:1)水平无显著变化,因此提示鞘氨醇(d18:1)水平与MASH小叶炎症呈正相关^[34]。研究表明,给予蛋氨酸胆碱缺乏联合高脂饮食小鼠腹腔注射鞘氨醇(d16:1)和鞘氨醇(d18:1),与鞘氨醇(d16:1)组小鼠相比,鞘氨醇(d18:1)组小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1水平升高,肝脏炎症反应加剧,且参与纤维化的相关基因如Tgf- β 、Acta2、Col1、Col2、Col3表达上调,肝脏纤维化程度加重^[35]。肝巨噬细胞特异性缺氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α , HIF-2 α)过表达可通过抑制Cpt1a进而抑制NLRP3炎性小体的激活,抑制巨噬细胞分泌IL-1 β 和IL-18,改善肝纤维化及炎症反应^[36]。相反,巨噬细胞特异性HIF-2 α 缺失可加重MASH小鼠肝脏炎症反应和纤维化程度。HIF-2 α 具有疏水口袋PAS-B结构域,鞘氨醇(d18:1)可填充到疏水口袋中抑制HIF-2 α 与芳香烃受体核转位蛋白结合,抑制HIF-2 α 进入细胞核与Cpt1a的rHER区域结合,抑制肝脏巨噬细胞HIF-2 α 的转录活性,促进MASH的发展。采用HIF-2 α 激动剂FG-4592干预蛋氨酸胆碱缺乏联合高脂饮食小鼠后,小鼠肝脏炎症反应和纤维化相关基因表达下降,肝脏丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平降低,肝损伤减轻,从而延缓了MASH的发展^[35]。鞘氨醇(d18:1、d14:0)可激活巨噬细胞先天免疫信号,引发免疫-代谢重编程和促炎基因转录,诱发炎症反应;鞘氨醇(d18:1、d14:0)还可促进TLR4和髓样分化蛋白-2(myeloid differentiation factor 2, MD-2)形成二聚体,通过TLR4/MD-2信号通路激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B),促进IL-1 β 和TNF- α 的释放,维持慢性低度炎症^[37]。

综上,MAFLD全球发病率不断上升,探究MAFLD发病机制、治疗靶点与生物标志物是急需解决的问题。目前研究提示鞘脂及其代谢产物参与MAFLD肝脏脂质代谢紊乱、炎症反应和肝纤维化

等病理过程。然而,鞘脂及其代谢产物在MAFLD发病及疾病进展中的具体作用与机制尚不明确且存在争议。未来可通过代谢组学、基因组学、蛋白质组学、转录组学等方法揭示鞘脂及其代谢产物对MAFLD的调控机制,为疾病早期诊断提供依据。通过大规模临床队列证实鞘脂及其代谢产物与MAFLD病情进展的相关性有助于开发新型药物、开展相关动物医学研究及临床随机双盲对照试验,从而加快成果转化或临床应用。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理。

参考文献

- [1] 王中涛, 胡荣华, 熊勇. 非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4): 48-53.
- [2] LAZARUS J V, MARK H E, ALLEN A M, et al. A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 79(3): 618-634.
- [3] RÉGNIER M, POLIZZI A, GUILLOU H, et al. Sphingolipid metabolism in non-alcoholic fatty liver diseases[J]. *Biochimie*, 2019, 159: 9-22.
- [4] JANNEH A H, ATKINSON C, TOMLINSON, et al. Sphingolipid metabolism and complement signaling in cancer progression[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(10): 782-787.
- [5] SAIED E M, ARENZ C. Stereoselective synthesis of novel sphingoid bases utilized for exploring the secrets of sphinx[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8171.
- [6] ZHU C, HUAI Q, ZHANG X, et al. Insights into the roles and pathomechanisms of ceramide and sphingosine-1-phosphate in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 311-330.
- [7] FITZGERALD V K, LUTSIV T, MCGINLEY J N, et al. Common bean suppresses hepatic ceramide metabolism in a mouse model of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Nutrients*, 2024, 16(18): 3196.
- [8] 黄菊, 王梦玲, 周子玥, 等. 基于脂质组学探讨鳖甲煎丸治疗非酒精性脂肪性肝炎的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(10): 2557-2565.
- [9] SIMON J, OURO A, IBANIBO L A, et al. Sphingolipids in non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: ceramide turnover[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 40.
- [10] BROWN E M. Fatty liver? Microbiome sphingolipids to the rescue[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(6): 755-757.
- [11] GAUTAM J, AGGARWAL H, KUMARI D, et al. A methionine-choline-deficient diet induces nonalcoholic steatohepatitis and alters the lipidome, metabolome, and gut microbiome profile in the C57BL/6J mouse[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2024, 1869(8): 159545.
- [12] YU X D, WANG J W. Ceramide de novo synthesis in non-alcoholic fatty liver disease: pathogenic mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 202: 115157.
- [13] JIANG M, LI C, LIU Q S, et al. Inhibiting ceramide synthesis attenuates hepatic steatosis and fibrosis in rats with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10(10): 665.
- [14] JAMIL M, COWART L A, et al. Sphingolipids in mitochondria—from function to disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1302472.
- [15] EDELMANN B, BERTSCH U, TCHIKOV V, et al. Caspase-8 and caspase-7 sequentially mediate proteolytic activation of acid sphingomyelinase in TNF-R1 receptors[J]. *EMBO J*, 2011, 30(2): 379-394.
- [16] ENGIN A. Nonalcoholic fatty liver disease and staging of hepatic fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2024, 1460: 539-574.
- [17] WANG K, WEI Y R, XU R J, et al. Multifold roles of ceramide metabolism in non-alcoholic fatty liver disease and liver cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1372: 157-168.
- [18] CUI M, GÖBEL V, ZHANG H. Uncovering the ‘sphinx’ of sphingosine 1-phosphate signalling: from cellular events to organ morphogenesis[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2022, 97(1): 251-272.
- [19] KAJIATA K, ISAO I, MORI I, et al. Sphingosine 1-phosphate regulates obesity and glucose homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 932.
- [20] YAMANASHI Y, TAKADA T, YAMAMOTO H, et al. NPC1L1 facilitates sphingomyelin absorption and regulates diet-induced production of VLDL/LDL-associated S1P[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2641.
- [21] RIDAR K, KREYDIYYEH S. Effect of FTY720P on lipid accumulation in HEPG2 cells[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 19716.
- [22] CHEN J, ZHOU Y B, LIU Z H, et al. Hepatic glycogenesis antagonizes lipogenesis by blocking S1P via UDPG[J]. *Science*, 2024, 383(6684): 3332.
- [23] MIAO R R, ZHANG S, CUI S X, et al. Intestinal aberrant sphingolipid metabolism shaped-gut microbiome and bile acids metabolome in the development of hepatic steatosis[J]. *FASEB J*, 2022, 36(8): e22398.
- [24] LIAO C Y, BARROW F, VENKATESAN N, et al. Modulating sphingosine 1-phosphate receptor signaling skews intrahepatic leukocytes and attenuates murine nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Front Immunol*, 2023, 21(14): 1130184.
- [25] YANG J J, CHANG N, YANG L, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor blockade affects pro-inflammatory bone marrow-derived macrophages and relieves mouse fatty liver injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4695.
- [26] WANG Y Q, WANG C, HE Q L, et al. Inhibition of sphingosine-1-phosphate receptor 3 suppresses ATP-induced NLRP3 inflammasome activation in macrophages via TWIK2-mediated potassium efflux[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1090202.
- [27] AL FADEL F, FAYYAZ S, JAPTOK L, et al. Involvement of sphingosine 1-phosphate in palmitate-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6): 1637-1645.
- [28] WANG X, HE Q F, ZHOU C L, et al. Prolonged hypernutrition impairs TREM2-dependent efferocytosis to license chronic liver inflammation and NASH development[J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 58-77.
- [29] OSAWA Y, KAWAI H, NAKASHIMA K, et al. Sphingosine-1-phosphate promotes liver fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. *PLoS One*, 2024, 19(5): e0303296.
- [30] KLEUSER B. Divergent role of sphingosine 1-phosphate in liver health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 722.
- [31] IALAM D, ISRAR I, TALEB M A B, et al. A novel model to study mechanisms of cholestasis in human cholangiocytes reveals a role for the SIPR2 pathway[J]. *Hepatology Commun*, 2024, 8(3): e0389.
- [32] CHANG N, GE J, XIU L, et al. HuR mediates motility of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by sphingosine 1-phosphate in liver fibrosis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(1): 69-82.
- [33] ZHANG J, WANG Z P, ZHANG X F, et al. Integration of metabolomics, lipidomics, and proteomics reveals the metabolic characterization of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Proteome Res*, 2023, 22(8): 2577-2592.
- [34] CHEN B, SUN L L, ZENG G Y, et al. Gut bacteria alleviate smoking-related NASH by degrading gut nicotine[J]. *Nature*, 2022, 610(7932): 562-568.
- [35] XIA J L, CHEN H, WANG X X, et al. Sphingosine d18:1 promotes nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting macrophage HIF-2alpha[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4755.
- [36] JAVAID H M A, KO E, JOO E J, et al. TNF α -induced NLRP3 inflammasome mediates adipocyte dysfunction and activates macrophages through adipocyte-derived lipocalin 2[J]. *Metabolism*, 2023, 142: 155527.
- [37] GORKI S F. Sphingomyelin d18 : 1/14 : 0 and TLR4: fueling the fire in metaflammation[D]. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2024.

收稿日期: 2025-02-05

李妍华, 赵翠娟, 武文博. 鞘脂在代谢相关脂肪性肝病中的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2025, 17(4): 6-10.