

肝星状细胞糖酵解代谢重编程在肝纤维化治疗中的作用及机制研究

杨馨月, 刘安妮, 邹可鑫, 曹潇宇, 刘媛*

济宁医学院中西医结合学院 山东济宁

【摘要】肝纤维化(Hepatic fibrosis, HF)是慢性肝脏疾病进程中关键的病理阶段,肝星状细胞(HSCs)的糖酵解代谢重编程与 HF 的发生发展密切相关。活化的 HSCs 在富氧条件下表现出类似肿瘤细胞的“Warburg 效应”,优先通过有氧糖酵解快速供能,以满足其增殖、迁移和分泌细胞外基质等高能量需求。本文系统综述了 HSCs 糖酵解代谢重编程的分子机制及其在 HF 中的作用,重点探讨了 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、HIF-1 α 等信号通路以及己糖激酶-2、磷酸果糖激酶-1、乳酸脱氢酶 A 等关键酶对 HSCs 活化的调控作用,并分析了靶向糖酵解代谢的潜在治疗策略。这些研究进展不仅深化了对 HF 发病机制的认识,也为开发新型抗纤维化药物提供了多靶点干预的理论依据。

【关键词】肝星状细胞;肝纤维化;糖酵解;代谢重编程;靶向治疗

【基金项目】国家自然科学基金(82305215);山东省自然科学基金(ZR2023MH312);山东省医药卫生科学技术发展项目(202103030820、202203030635)

【收稿日期】2026 年 5 月 6 日 **【出刊日期】**2026 年 6 月 8 日 **【DOI】**10.12208/j.ircm.20260035

Regulation of glycolytic metabolic reprogramming in hepatic stellate cells: Mechanisms and therapeutic implications for hepatic fibrosis

Xinyue Yang, Anni Liu, Kexin Zou, Xiaoyu Cao, Yuan Liu*

College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong

【Abstract】Hepatic fibrosis (HF) represents a key pathological stage during the progression of chronic liver diseases. Glycolytic metabolic reprogramming of hepatic stellate cells (HSCs) is closely related to the development of HF. Under oxygen-rich conditions, activated HSCs exhibit the Warburg effect similar to tumor cells, which preferentially obtains rapid energy supply through aerobic glycolysis to meet high energy demands for proliferation, migration and extracellular matrix secretion. In this paper, we systematically reviewed the molecular mechanisms of glycolytic metabolic reprogramming in HSCs and its role in HF, focused on the regulatory impacts of signaling pathways including TGF- β /Smad, Wnt/ β -catenin and HIF-1 α , as well as major glycolytic key enzymes such as hexokinase-2, phosphofructokinase-1 and lactate dehydrogenase A on HSCs activation, and analyzed the potential therapeutic strategies targeting glycolytic metabolism. These research advances not only deepen the understanding of the pathogenesis of HF, but also provide a multi-target theoretical basis for the development of novel antifibrotic drugs.

【Keywords】Hepatic stellate cells; Hepatic fibrosis; Glycolysis; Metabolic reprogramming; Targeted therapy

肝纤维化(Hepatic fibrosis, HF)作为慢性肝脏疾病进程中极为关键的病理阶段,其发病率居高不下,严重威胁着患者的生命健康。肝星状细胞(Hepatic stellate cells, HSCs)活化是 HF 发生的关

键环节。近年来,大量研究证实代谢重编程在 HSCs 活化中发挥重要作用,其中糖酵解代谢重编程尤为突出。活化的 HSCs 在富氧条件下表现出类似肿瘤细胞的“Warburg 效应”,优先通过有氧糖酵解快

*通讯作者:刘媛

速供能, 以满足其增殖、迁移和分泌细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 等高能量需求过程, 这种代谢转变对 HF 进程有着深远影响。然而, HSCs 糖酵解代谢重编程的调控网络及其临床转化路径尚不完全清楚。因此, 本文旨在系统综述 HSCs 糖酵解代谢重编程的分子机制及其在 HF 中的作用, 重点探讨糖酵解关键酶、信号通路对 HSCs 活化的影响, 并分析靶向该代谢途径的治疗策略。通过系统阐述, 为靶向糖酵解代谢的抗 HF 治疗提供理论依据和研究方向。

1 肝纤维化及代谢重编程概述

1.1 肝纤维化的病理特征与流行病学

肝纤维化 (Hepatic fibrosis, HF) 是各种致肝损伤因素引起的慢性肝脏病变, 以肝内纤维结缔组织 (如胶原蛋白、糖蛋白等) 异常增生和过度沉积为特征, 正常肝实质被瘢痕组织替代, 导致肝脏结构紊乱、质地变硬及功能进行性减退^[1]。目前公认的 HF 病因主要包括乙型肝炎病毒 (HBV) /丙型肝炎病毒 (HCV) 感染、饮酒、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝炎及药物性肝损伤。据统计, 全球约有 8.4 亿人患有不同程度的 HF, 我国以病毒性肝炎 (HBV/HCV) 为主要病因^[2]。尽管 HF 是可逆的病理过程, 但若不及时干预, 则可进展为肝硬化、肝癌, 显著增加患者的死亡风险。

1.2 代谢重编程的生物学意义

代谢重编程是指细胞为满足能量需求, 通过改变代谢模式促进细胞存活和生长的机制, 包括糖代谢、脂肪酸代谢及氨基酸代谢重编程, 其不仅能帮助细胞抵御外界应激, 还能赋予细胞新的功能^[3]。肿瘤细胞、免疫细胞以及成纤维细胞的增殖和分化均涉及代谢重编程^[4]。

2 肝星状细胞活化与糖酵解代谢重编程

2.1 HSCs 活化的分子机制

肝星状细胞 (Hepatic stellate cells, HSCs) 异常活化、增殖及 ECM 合成是 HF 发生发展的中心环节^[5]。在正常肝组织中, HSCs 以静息状态存在于 Disse 间隙 (Space of Disse) (位于肝细胞与窦内皮细胞之间的区域), 该间隙构成了肝脏微循环和物质交换的关键界面^[6]。静息 HSCs 胞质内富含视黄醇酯形式的维生素 A 脂滴, 是其维持维生素 A 的稳态分布的重要特征^[7]。

当肝脏受到感染、毒性损伤、免疫攻击等病理

因素刺激时, 静息 HSCs 被激活并分化为具有增殖性和收缩性的肌成纤维细胞。HSCs 活化后会丢失维生素 A 脂滴并分泌 I、III 型胶原蛋白及纤连蛋白等 ECM 成分^[8]。短期内, 这一过程有助于组织损伤修复, 但 HSCs 持续过度激活会产生大量的胶原蛋白, 导致 HF 和肝功能受损^[9]。此外, Kupffer 细胞及血小板分泌的 TGF- β 、PDGF 等多种细胞因子, 共同驱动 HSCs 活化^[10]。

2.2 糖酵解重编程的核心作用

葡萄糖作为维持细胞能量稳态的核心底物, 其代谢途径的动态调控深刻影响细胞增殖与功能。在生理状态下, 葡萄糖经糖酵解生成的丙酮酸主要进入线粒体, 通过丙酮酸脱氢酶复合体 (PDC) 转化为乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环, 或被丙酮酸羧化酶 (PC) 转化为草酰乙酸。前者最终经氧化磷酸化 (OXPHOS) 高效生成三磷酸腺苷 (Adenosine triphosphate, ATP) ^[11]。传统观点认为糖酵解是缺氧条件下的应急供能方式, 但奥托·沃伯格 (Otto Warburg) 在 20 世纪首次观察到, 肿瘤细胞即使在常氧条件下仍大量摄取葡萄糖, 通过糖酵解途径将其转化为乳酸实现快速供能, 而非优先利用线粒体氧化磷酸化。这种氧供给与代谢途径的解耦现象被称为“有氧糖酵解”或“Warburg 效应”^[12]。

HSCs 活化是 HF 进程中的高耗能事件。尽管 OXPHOS 单位葡萄糖产生的 ATP 效率更高, 但活化的 HSCs 在常氧条件下仍优先通过有氧糖酵解快速供能, 这种代谢偏好与肿瘤细胞的 Warburg 效应相似^[13]。虽然糖酵解单位葡萄糖产生的 ATP 量显著低于 OXPHOS, 但其能量释放速度更快, 能够及时满足 HSCs 增殖、迁移及 ECM 合成等爆发性需求。这种为适应表型转变而发生的代谢重编程被称为“类 Warburg 效应”, 是维持 HSCs 活化状态的关键驱动力^[14]。

基于上述机制, 越来越多的研究聚焦于 HSCs 代谢重编程在 HF 中的调控作用。当 HSCs 被激活时, 其糖酵解活性异常增强——这种代谢转变不仅能通过己糖激酶 2 (Hexokinase-2, HK-2)、磷酸果糖激酶-1 (Phosphofructokinase-1, PFK-1) 等关键酶的协同作用快速生成能量, 满足细胞增殖和迁移需求, 还可通过代谢中间产物及 TGF- β 、Wnt/ β -catenin、HIF-1 α 等信号通路的调控, 影响基因表达的表现修饰, 从而稳定促纤维化表型。鉴于糖酵解途径在

HSCs 活化和 HF 发展中的核心作用, 通过抑制 HK-2、PFK-1 等关键糖酵解酶的活性、阻断 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin 等相关信号通路或调节表观遗传修饰, 可减缓或阻止 HSCs 的活化, 抑制 HF 进展, 甚至促进活化 HSCs 的向静息表型转化, 为治疗 HF 提供新的策略。

3 靶向干预策略与研究进展

3.1 信号通路

3.1.1 TGF- β /Smad 信号通路

转化生长因子- β (TGF- β) 是 TGF- β 超家族的原型成员, 该家族还包括激活素、骨形态发生蛋白 (BMP)、生长和分化因子 (GDF) 等^[15]。TGF- β 包括 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种异构体, 它们参与调控细胞增殖分化、伤口愈合及免疫功能, 失调时可导致骨骼疾病、纤维化及肿瘤等病理改变^[16]。其中 TGF- β 1 是促纤维化作用最强的亚型。TGF- β 1 主要通过 TGF- β 受体 (T β R) 进行信号转导, T β R 分为三类: T β RI、T β RII、T β RIII。T β RI 和 T β RII 在配体结合后形成异源四聚体, 磷酸化后作用于胞浆 Smads 蛋白^[17]。Smad 蛋白是 TGF- β 信号通路下游的效应因子, 其活化可以调节促纤维化基因的表达^[18]。

研究表明, 复方芪参提取物可通过抑制 TGF- β 1/Smad3 信号转导, 阻断 HSCs 活化并减少 ECM 沉积, 从而显著延缓 HF 进程^[19]。三七皂苷 R1 同样通过调控 TGF- β 1/Smad3 通路发挥抗纤维化作用, 但其主要机制侧重于抑制炎症因子释放和氧化应激反应^[20]。

3.1.2 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 是经典的高度保守信号通路。当 Wnt 配体 (如 Wnt1、Wnt3a) 与 FZD 受体及其受体 LRP5/6 结合后, 可抑制 β -catenin 的泛素化降解, 使其在胞浆内稳定积累并转移至细胞核, 进而与 TCF/LEF 转录因子结合, 激活下游靶基因 (如 c-Myc、Cyclin D1) 的转录^[21]。该通路在胚胎发育、干细胞自我更新及组织修复中发挥重要作用, 同时也参与多种病理过程, 如癌症转移和纤维化。

研究表明, 经典 Wnt 信号可诱导乳酸脱氢酶 A (LDH-A) 与缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 形成转录复合物, 增强 HSCs 的糖酵解代谢, 从而驱动 HSCs 活化和胶原沉积, 最终加剧 HF^[22]。CD73 作为一种胞外核苷酸酶, 可通过激活 Wnt/ β -catenin 通路促进 HSCs 活化和增殖, 导致 ECM 过度沉积及 α -SMA 表

达上调, 从而加剧酒精性 HF 进程。基于此, 抑制 CD73 可能阻断该通路并诱导 HSCs 凋亡, 为抗纤维化治疗提供潜在靶点^[23]。

3.1.3 HIF-1 α 信号通路

缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 是由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 组成的异源二聚体转录因子。在低氧环境下, HIF-1 α 的羟基化被抑制, 从而顺利进入细胞核与 HIF-1 β 二聚化形成 HIF1 蛋白进而结合缺氧反应元件 (HRE) 进行基因转录^[24]。

HIF-1 α 在 HF 发展和 HSCs 活化中发挥重要作用。在缺氧诱导的 HF 模型中, HIF-1 α 表达均显著升高, 且升高的幅度与 HF 严重程度呈正相关^[25]。在低氧浓度下培养 HSCs 后, 发现 HSCs 中 α -SMA 的表达升高, 并伴有 HIF-1 α 和血管内皮生长因子表达的上调和胶原纤维的沉积^[26]。

3.1.4 Notch 信号通路

Notch 信号通路是高度保守的跨膜信号系统, 主要通过细胞间直接接触实现配体与受体的特异性结合, 进而调控细胞命运、组织发育及机体内环境稳定, 其信号传导过程依赖受体蛋白经水解切割后释放的胞内结构域完成^[27]。人体中 Notch 信号包含 Notch1-4 四种受体以及 Jagged1 在内的五种配体, 其中 Notch1、Jagged1 均可在成人肝脏中表达。Notch1 及其靶基因 Hes1 主要表达于静息状态的 HSCs, 而 Notch1 可联合 TGF- β /BMP 信号通路调控 Hes1 表达, 诱导 HSCs 活化; 此外, Jagged1 表达上调可参与 TGF- β 1 诱导的细胞上皮-间质转化进程^[28]。HF 早期, Notch 信号通路激活可优先作用于肝窦内皮细胞 (LSECs), 促使其向毛细血管化表型转化; 随着 HF 加重, Notch 信号通路过度活化会加重 LSECs 功能障碍与细胞衰老^[29]。

研究发现, 茵陈酸可通过下调 Hes1 的表达, 抑制 Notch1 与 Jagged1 的活化, 从而阻断成纤维细胞的激活。茵陈素作为茵陈另一主要活性成分, 兼具抗纤维化与抗氧化作用, 可通过抑制 Notch1、Jagged1 表达, 减少胶原合成, 并抑制成纤维细胞增殖、迁移, 从而减轻 ECM 过度沉积^[30]。

3.1.5 Hippo/YAP 信号通路

Hippo 信号通路是与 HF 密切相关的信号途径, 其转录调控因子 yes-相关蛋白 YAP 及其共激活因子 PDZ 结合基序 (TAZ) 是该通路的主要效应因子^[31]。正常激活的 Hippo 通路, 可经 ste20 样激酶 1/2

(MST1/2)-大肿瘤抑制因子 1/2 (LATS1/2) 激酶级联反应磷酸化 YAP, 使其滞留在细胞质内并降解; 病理状态下 YAP/TAZ 异常活化, 激活 HSCs 并促使其转化为肌成纤维细胞, 大量分泌胶原、上调 α -SMA 表达, 加速 ECM 沉积^[32]。

研究表明, 槲皮素可通过干预 miRNA-204 来调节 Hippo/YAP 信号通路, 使 MST1/2、LATS1/2 表达水平明显升高, YAP 表达水平明显降低, 从而抑制 HSCs 增殖、活化, 促进 HSCs 凋亡, 改善小鼠 HF^[33]。

3.1.6 SphK1/S1P 信号通路

鞘氨醇激酶 (sphingosine kinase, SphK) 是催化鞘氨醇合成 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 的核心限速酶^[34]。SphK 在人体中表达两种亚型: SphK1 高表达于肺、脾及肝脏组织, 可抑制细胞凋亡、延长细胞存活周期; SphK2 则在肝脏、心脏中富集, 具有促凋亡作用。在 HF 进程中, SphK1 可介导肝脏炎症信号活化, 通过调控 TGF- β 1 通路影响基质金属蛋白酶抑制剂 1 的转录, 抑制成纤维细胞外基质降解, 加重 HF^[35]。S1P 是由 SphK 催化生成的活性鞘脂代谢产物, 作为具有自分泌与旁分泌作用的溶血磷脂, 与 S1P 受体 (S1PR) 结合可进一步诱发肝脏纤维化病变^[36]。

研究发现, 黄连素可抑制 SphK1/S1P 信号通路活化, 下调乙型肝炎促炎、促纤维化因子表达, 减轻肝脏炎症损伤, 延缓 HF 进展, 改善肝功能^[37]。

3.1.7 JAK2/STAT3 信号通路

Janus 激酶 (JAK)/信号转导和激活转录 (STAT) 信号通路是肝脏中调控纤维化进程的重要信号转导途径。JAK 属于非受体酪氨酸激酶家族, 在细胞因子与受体结合后参与级联激活, 其中 JAK2 因介导细胞生长与存活, 已成为抗纤维化治疗的关键靶点; STAT3 是该通路下游的效应转录因子, 含有 6 个功能保守结构域, 其 SRC 同源性 2 结构域与磷酸化酪氨酸基序结合后发挥核心转导功能^[38]。

IL-6 作为促纤维化细胞因子, 与 gp130 形成复合物后磷酸化下游 JAK, 所产生的磷酸酪氨酸残基招募 STAT3 并促使其发生酪氨酸磷酸化; STAT3 单体进而聚合形成二聚体, 迁移至细胞核内识别并结合靶基因特异性 DNA 反应元件, 诱导促纤维化基因转录^[39]。

研究证明, 石蒜碱可通过抑制 α -SMA、TGF-

β 1mRNA 及 JAK2、STAT3 蛋白表达明显改善小鼠 HBV 性肝炎诱发的 HF, 同时随着石蒜碱浓度增加, 其抑制 HF 的强度越大^[40]。

3.2 关键酶

3.2.1 己糖激酶-2 (HK-2)

己糖激酶-2 (Hexokinase-2, HK-2) 是己糖激酶家族的关键亚型, 该家族由 HK-1、HK-2、HK-3、葡萄糖激酶 (GCK, 又称 HK-4) 和 HKDC1 五种成员组成^[41]。其中 HK2 作为糖酵解途径的起始酶, 在蛋白质的 N 端和 C 端各有一个活性催化结构域, 在细胞糖代谢调控中具有特异性功能^[42]。与广泛分布于各组织的 HK-1 不同, HK-2 主要高表达于脂肪组织、骨骼肌及心肌等能量需求旺盛的器官^[43]。正常情况下 HSCs 处于静息状态, HK-2 表达水平较低; 当肝脏受到损伤时, HSCs 被激活并转化为肌成纤维细胞样细胞, 此时 HK-2 表达显著升高, 其通过催化葡萄糖磷酸化生成 6-磷酸葡萄糖, 为细胞提供能量代谢底物, 为 HSCs 的增殖、迁移及 ECM 合成提供充足能量与物质基础^[44]。此外, 高表达的 HK-2 可与线粒体电压依赖性阴离子通道 (VDAC) 结合, 抑制线粒体释放细胞色素 C, 从而阻断凋亡信号通路^[45]。

研究表明, 黄芩素可显著抑制肝癌细胞中 HK-2 蛋白表达, 抑制糖酵解, 减少葡萄糖消耗与乳酸生成, 降低细胞 ATP 含量, 从而抑制肝癌细胞能量代谢与增殖。联合 siRNA 干扰 HK-2 后, 黄芩素对肝癌细胞糖酵解的影响消失, 但仍能通过其他途径抑制能量代谢; 且在无谷氨酰胺环境下, 其对 HK-2 敲除细胞的能量调节作用消失^[46]。

3.2.2 磷酸果糖激酶-1 (PFK-1)

磷酸果糖激酶-1 (Phosphofructokinase-1, PFK-1) 是糖酵解途径中核心的限速酶, 依据组织特异性表达差异, 可分为肌肉型 (M-PFK)、肝脏型 (L-PFK) 和血小板型 (P-PFK) 三种同工酶^[47]。该酶催化果糖-6-磷酸生成果糖-1, 6-二磷酸, 其活性高低决定葡萄糖进入糖酵解还是磷酸戊糖途径 (PPP)。在肿瘤中, 主要亚型 PFKP 受 Snail 转录抑制, 其活性降低会促使葡萄糖转向 PPP 生成 NADPH, 增强肿瘤细胞代谢应激存活与转移能力。敲低 PFKP 可恢复 Snail 缺失相关代谢异常。此外, NRX 可直接结合 PFK1 维持其活性与正常寡聚化, NRX 缺失会降低 PFK1 活性, 增加 PPP 来源的 NADPH 与谷胱甘肽, 提升细胞抗氧化应激能力^[48]。

研究发现, CMBL 是 p53 的转录靶基因, 在 DNA 损伤应激下被 p53 诱导表达。CMBL 可与 E3 泛素连接酶 TRIM25 及糖酵解关键限速酶 PFKP 结合, 增强 TRIM25 介导的 PFKP 泛素化降解, 进而抑制糖酵解^[49]。

3.2.3 乳酸脱氢酶 A (LDHA)

LDHA (乳酸脱氢酶 A) 是催化糖酵解终末步骤的关键限速酶, 可将丙酮酸还原为乳酸, 并实现 NAD⁺ 再生以维持糖酵解持续进行, 是肿瘤细胞 Warburg 效应的核心执行者。LDHA 主要以四聚体形式存在, 在肝脏、骨骼肌等组织高表达, 其表达受 HIF-1 α 、c-Myc 等转录因子直接上调, 而受抑癌基因 p53 抑制。在肝细胞中, LDHA 通过促进乳酸生成与分泌, 调控细胞能量代谢、氧化还原平衡及微环境酸化, 并可经单羧酸转运蛋白 (MCT) 实现细胞间乳酸穿梭^[50]。翻译后修饰是 LDHA 活性的重要调控方式, 乙酰化、磷酸化及泛素化均可改变其稳定性与酶活性; ANP32A 能直接结合 LDHA 并抑制其泛素化降解, 延长蛋白半衰期, 进而增强糖酵解流量。LDHA 不仅是代谢酶, 更可通过乳酸堆积驱动组蛋白乳酸化修饰, 以表观遗传方式调控基因表达, 参与肝损伤、炎症、HF 及肝细胞癌 (HCC) 的进展^[51]。

草氨酸 (Oxamate) 是经典的丙酮酸结构类似物, 可作为竞争性抑制剂直接结合 LDHA 的活性位点, 占据丙酮酸与 NADH 的结合口袋, 阻碍丙酮酸向乳酸转化, 从而阻断 LDHA 的催化功能, 降低乳酸生成并逆转 Warburg 效应^[52]。

3.3 糖酵解酶抑制剂

3.3.1 己糖激酶-2 (HK-2) 抑制剂

HK-2 是糖酵解起始关键酶, 与线粒体 VDAC (电压依赖性阴离子通道, Voltage-Dependent Anion Channel) 结合促耐药, 是理想靶点, 其中最具代表性的抑制剂之一是 3-溴丙酮酸 (3-BP, 3-Bromopyruvate)。机制上, 3-BP 通过烷基化 HK-2 活性巯基抑制其活性, 下调 DL 细胞 (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞, Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cells) 中 HK-2 及下游 GAPDH (甘油醛-3-磷酸脱氢酶, Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase)、LDH (乳酸脱氢酶, Lactate Dehydrogenase) 等糖酵解关键酶表达, 破坏 HK-2-VDAC 复合物, 使 HK-2 易被清除; 还下调 GLUT-1 (葡萄糖转运蛋白 1, Glucose Transporter 1)、MCT-1 (单羧酸转运蛋白 1,

Monocarboxylate Transporter 1) 及 HIF-1 α (缺氧诱导因子-1 α , Hypoxia-Inducible Factor-1 α), 改善代谢与微环境, 进一步阻断糖酵解^[53]。值得注意的是, 3-BP 存在高浓度毒性、体内半衰期短等挑战, 需要优化^[54]。

3.3.2 磷酸果糖激酶-1 (PFK-1) 抑制剂

6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶 (PFKFB) 是 PFK-1 的上游关键调控因子, PFKFB 作为双功能酶, 通过其激酶活性 (6-磷酸果糖-2-激酶) 合成果糖-2, 6-二磷酸 (Fru-2, 6-P2), 通过其磷酸酶活性 (果糖-2, 6-二磷酸酶) 降解 Fru-2, 6-P2; 而 Fru-2, 6-P2 是 PFK-1 的强效变构激活剂, 且激素可通过调控 PFKFB 磷酸化状态影响 Fru-2, 6-P2 水平, 进而调控 PFK-1 活性^[55]。在小细胞肺癌 (SCLC) 研究中, PFK158 作为 PFKFB3 的特异性抑制剂, 展现出明确抑制作用。它能以剂量依赖性下调细胞中总 PFKFB3 及磷酸化 PFKFB3 (p-PFKFB3 S461) 的蛋白表达, 减少糖酵解关键产物 Fru-2, 6-P2 生成, 进而抑制糖酵解, 降低葡萄糖摄取、乳酸生成及 ATP 合成^[56]。目前, PFK158 已完成 I 期临床试验 (用于肿瘤治疗), 其安全性已得到初步验证。未来可探索其在 HF 中的治疗作用, 评估不同剂量 PFK158 对 HF 程度、肝功能及糖代谢指标等的影响。

3.3.3 乳酸脱氢酶 A (LDHA) 抑制剂

吡非尼酮可剂量依赖性下调 TGF- β 1 活化的人肝星状细胞 LX2 中 LDHA 的蛋白与 mRNA 表达, 同时降低葡萄糖消耗、减少乳酸生成, 显著削弱糖酵解通量。吡非尼酮对 LDHA 的抑制作用具有明确的剂量依赖性, 随药物浓度升高, LDHA 表达水平呈梯度下降, 进而阻断有氧糖酵解进程, 抑制 LX2 细胞的增殖与克隆形成能力。吡非尼酮通过抑制 LDHA 介导的糖酵解重编程, 降低 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和 I 型胶原 (COL1A1) 的表达, 削弱 LX2 细胞的活化与迁移能力, 减少细胞外基质合成与沉积^[57]。在 CCl₄ 诱导的大鼠 HF 模型中, 吡非尼酮干预可显著下调肝组织内 LDHA 的蛋白表达, 同时降低 GLUT1、HK2、PKM2 等糖酵解关键分子水平, 整体抑制肝脏糖酵解异常活化。吡非尼酮通过靶向 LDHA 改善肝脏病理损伤, 减轻肝细胞肿胀与胶原纤维沉积, 降低肝脏硬度, 改善肝组织结构完整性^[58]。

4 总结和展望

HF 作为慢性肝病进展的核心病理环节, 其发生

机制涉及多种细胞类型与信号通路的复杂交互作用。HSCs 的代谢重编程在这一过程中占据核心地位, 其活化状态与糖酵解代谢模式的转变深刻影响着纤维化进程。生理状态下, 静息态 HSCs 通过基础代谢维持肝脏微环境稳态, 而在病理刺激下, 其活化伴随代谢模式调整, 其中糖酵解途径的增强为细胞增殖、迁移及 ECM 合成提供了关键能量支持与生物合成前体。近年来针对 HSCs 代谢重编程的研究揭示了多个关键调控节点, 包括 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、HIF-1 α 等信号通路的交互作用, 以及表观遗传修饰对糖酵解酶表达的精准调控, 这些发现为抗纤维化治疗提供了新的理论框架。

当前, HSCs 代谢重编程为 HF 防治提供了新方向, 但仍存在代谢酶互作网络不明确、部分抑制剂毒性大等问题。未来需进一步解析不同病因下 HSCs 代谢特征的差异, 深化分子机制研究, 优化干预策略, 如通过靶向递送改善药物特性、探索多靶点联合治疗; 同时加速临床转化, 开发糖酵解相关诊断技术, 探索纤维化逆转型 HSCs 代谢“去重编程”机制, 助力 HF 实现从“可控”到“可逆转”的突破, 为患者带来新希望。这一领域的深入探索不仅将推动对肝病本质的认知革新, 更可能为纤维化相关疾病的防治开辟全新路径。

参考文献

- [1] Wang X, Wang Y, Li X, Qin S, Xu J, Xie J. Exploration of new therapeutic targets for viral hepatic fibrosis, alcoholic hepatic fibrosis, and non-alcoholic hepatic fibrosis. *Ann Transl Med.* 2022;10(16):886.
- [2] Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Ajmera V, Singh S, Murad MH, Loomba R. Global Prevalence of Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 Aug 30:S1542-3565(24)00790-0.
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674.
- [4] Yang E, Wang X, Gong Z, Yu M, Wu H, Zhang D. Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):242. Published 2020 Oct 19.
- [5] Schuppan D. Liver fibrosis: Common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39 Suppl 1:S51-S59.
- [6] Senoo H. Structure and function of hepatic stellate cells. *Med Electron Microsc.* 2004;37(1):3-15.
- [7] Hendriks HF, Verhoofstad WA, Brouwer A, de Leeuw AM, Knook DL. Perisinusoidal fat-storing cells are the main vitamin A storage sites in rat liver. *Exp Cell Res.* 1985;160(1):138-149.
- [8] Arriazu E, Ruiz de Galarreta M, Cubero FJ, et al. Extracellular matrix and liver disease. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(7):1078-1097.
- [9] Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(2):195-206.
- [10] Cong M, Iwaisako K, Jiang C, Kisseleva T. Cell signals influencing hepatic fibrosis. *Int J Hepatol.* 2012;2012:158547.
- [11] Choi SS, Diehl AM. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver [J]. *Hepatology*, 2009, 50(6):2007.
- [12] Yan P, Liu J, Li Z, et al. Glycolysis reprogramming in idiopathic pulmonary fibrosis: unveiling the mystery of lactate in the lung[J]. *International journal of molecular sciences*, 2023, 25(1): 315.
- [13] Wang F, Jia Y, Li M, et al. Blockade of glycolysis-dependent contraction by oroxylin A via inhibition of lactate dehydrogenase-A in hepatic stellate cells. *Cell Commun Signal.* 2019;17(1):11. Published 2019 Feb 11.
- [14] Khomich O, Ivanov AV, Bartosch B. Metabolic Hallmarks of Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis. *Cells.* 2019;9(1):24. Published 2019 Dec 20.
- [15] Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2460. Published 2018 Aug 20.
- [16] Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 May 2;8(5):a021873.
- [17] Budi E H, Duan D, Derynck R. Transforming growth factor-

- β receptors and Smads: regulatory complexity and functional versatility[J]. Trends in cell biology, 2017, 27(9): 658-672.
- [18] Ji Z, Siu WS, Dueñas ME, Müller L, Trost M, Carvalho P. Suppression of TGF- β /SMAD signaling by an inner nuclear membrane phosphatase complex. Nat Commun. 2025 Apr 11;16(1):3474.
- [19] 方萌. 复方芪参提取物调节 miR-145/miR-21 与 pSmad3C/pSmad3L 串话发挥抗肝细胞癌作用[D]. 安徽医科大学, 2018.
- [20] 高利超, 徐兵, 刘永安, 等. 三七皂苷 R1 抑制 TGF- β 1/Smad3 信号传导对糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化和炎症细胞因子的调节作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10):1188-1193.
- [21] Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, Zhou Z, Shu G, Yin G. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jan 3;7(1):3.
- [22] Wang F, Chen L, Kong D, et al. Canonical Wnt signaling promotes HSC glycolysis and liver fibrosis through an LDH-A/HIF-1 α transcriptional complex. Hepatology. 2024;79(3): 606-623.
- [23] 贾文茜. CD73 通过 Wnt/ β -catenin 通路调节肝星状细胞的活化与增殖的研究[D]. 安徽医科大学, 2021.
- [24] Semenza G L, Jiang B-H, Leung S W, et al. Hypoxia Response Elements in the Aldolase A, Enolase 1, and Lactate Dehydrogenase A Gene Promoters Contain Essential Binding Sites for Hypoxia-inducible Factor 1[J]. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(51): 32529-32537.
- [25] Wang Y, Huang Y, Guan F, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α and MAPK co-regulate activation of hepatic stellate cells upon hypoxia stimulation. PLOS ONE 2013, 8(9): e74051.
- [26] Copple BL, Bai S, Burgoon LD, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates the expression of genes in hypoxic hepatic stellate cells important for collagen deposition and angiogenesis. LIVER INT 2011, 31(2): 230-244.
- [27] Thambyrajah R, Maqueda M, Neo WH, et al. Cis inhibition of NOTCH1 through JAGGED1 sustains embryonic hematopoietic stem cell fate. Nat Commun. 2024;15(1):1604. Published 2024 Feb 21.
- [28] 白雅洁, 杨柳青, 范钦, 等. 铁皮石斛多糖通过上皮间质转化和 Notch 信号通路体外抗肝纤维化作用机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2026, 31(03):337-343.
- [29] 杨子懿, 侯玉宁, 刘彦, 等. 肝纤维化进程中肝窦内皮细胞与肝星状细胞互作机制的研究进展[J/OL]. 生理学报, 1-33[2026-05-04]
- [30] 谈君, 郭继岑, 朱统宁, 等. Notch 信号通路在肝纤维化中的作用机制及中医药干预进展[J]. 云南中医中药杂志, 2025, 46(11):93-97.
- [31] 王俊青, 黄林生, 余惠凡, 等. Hippo-YAP/TAZ 信号通路在器官纤维化中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(09):1509-1516.
- [32] 姚硕, 李源, 段超, 等. 白术内酯III调节 Hippo/YAP 信号通路对非酒精性脂肪肝大鼠肝纤维化的影响[J]. 河北医药, 2024, 46(21):3212-3216+3221.
- [33] 李明奇, 王映荷, 张晨璐, 等. 基于 Hippo/YAP 通路研究槲皮素体内外抗肝纤维化作用[J]. 华西药学杂志, 2026, 41(02): 163-168.
- [34] 美丽·哈依吾拉, 刘兰, 陈艺丹, 等. 虾青素调节 SphK1/S1P 信号通路对乙型肝炎大鼠肝功能及肝纤维化的影响[J/OL]. 中国热带医学, 1-13[2026-05-07].
- [35] 王燕, 肖雄, 郭峰, 等. 和血柔肝方对肝纤维化大鼠 SphK1/S1P/S1PR 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(03):85-91.
- [36] 吴俊林, 徐波. 肉桂醛通过抑制 SphK1、S1P 信号通路减轻非酒精性脂肪肝大鼠肝纤维化[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(09):2288-2294.
- [37] 张焕婷, 刘玉凤, 苏春芝, 等. 黄连素调节 SphK1/S1P 信号通路对乙型肝炎大鼠肝纤维化的影响[J]. 药物生物技术, 2025, 32(02):161-167.
- [38] 田萌媛. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨舒肝化癥方防治肝纤维化的作用机制[D]. 甘肃中医药大学, 2024.
- [39] 王咏兰. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探究鬼箭羽醇提取物抗 CCl₄ 诱导 C57BL/6J 小鼠肝纤维化作用机制[D]. 湖北民族大学, 2023.
- [40] 刘玉凤, 张金丽, 苏春芝, 等. 石蒜碱通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路抑制 HBV 诱发肝纤维化[J]. 中国老年学杂志

- 志,2025,45(13):3205-3209.
- [41] Irwin DM, Tan H. Molecular evolution of the vertebrate hexokinase gene family: Identification of a conserved fifth vertebrate hexokinase gene. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics*. 2008;3(1):96-107.
- [42] Rho H, Terry AR, Chronis C, Hay N. Hexokinase 2-mediated gene expression via histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Cell Metab*. 2023;35(8):1406-1423.e8.
- [43] Tan VP, Miyamoto S. HK2/hexokinase-II integrates glycolysis and autophagy to confer cellular protection. *Autophagy*. 2015;11(6):963-964.
- [44] Zhang M, Serna-Salas S, Damba T, Borghesan M, Demaria M, Moshage H. Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives. *Mech Ageing Dev*. 2021;199:111572.
- [45] Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria. *Oncogene*. 2006;25(34):4777-4786.
- [46] 郭舜,石磊,张松,等. 黄芩素通过调控糖酵解及谷氨酰胺代谢抑制肝癌细胞能量代谢[J]. *中国药师*,2021,24(12):2154-2159.
- [47] 王洁,孟军,曾亚琦,等.伊犁马 PFKM 基因表达及酶活性分析[J].*新疆农业科学*,2022,59(11):2758-2764.
- [48] Kim NH, Cha YH, Lee J, et al. Snail reprograms glucose metabolism by repressing phosphofructokinase PFKP allowing cancer cell survival under metabolic stress. *Nat Commun*. 2017;8:14374. Published 2017 Feb 8.
- [49] Huang Y, Xiong C, Wang C, et al. p53-responsive CMBL reprograms glucose metabolism and suppresses cancer development by destabilizing phosphofructokinase PFKP. *Cell Rep*. 2023;42(11):113426.
- [50] Brooks GA, Dubouchaud H, Brown M, Sicurello JP, Butz CE. Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(3):1129-1134.
- [51] 崔智.ANP32A 与 LDHA 相互作用促进肝细胞癌细胞增殖并抑制其铁死亡的机制研究[D].桂林医科大学,2025.
- [52] Valvona CJ, Fillmore HL, Nunn PB, Pilkington GJ. The Regulation and Function of Lactate Dehydrogenase A: Therapeutic Potential in Brain Tumor. *Brain Pathol*. 2016;26(1):3-17.
- [53] Yadav S, Pandey SK, Kumar A, Kujur PK, Singh RP, Singh SM. Antitumor and chemosensitizing action of 3-bromopyruvate: Implication of deregulated metabolism. *Chem Biol Interact*. 2017;270:73-89.
- [54] Shoshan MC. 3-Bromopyruvate: targets and outcomes. *J Bioenerg Biomembr*. 2012;44(1):7-15.
- [55] Pilkis SJ, el-Maghrabi MR, Claus TH. Fructose-2,6-bisphosphate in control of hepatic gluconeogenesis. From metabolites to molecular genetics. *Diabetes Care*. 1990;13(6):582-599.
- [56] Thirusangu P, Ray U, Sarkar Bhattacharya S, et al. PFKFB3 regulates cancer stemness through the hippo pathway in small cell lung carcinoma. *Oncogene*. 2022;41(33):4003-4017.
- [57] Xiang XH, Jiang TP, Zhang S, et al. Pirfenidone inhibits proliferation, arrests the cell cycle, and downregulates heat shock protein-47 and collagen type I in rat hepatic stellate cells in vitro. *Mol Med Rep*. 2015;12(1):309-314.
- [58] 李雪莹. 吡非尼酮通过糖酵解途径改善肝纤维化的研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS