·综述·

DOI：10.12449/JCH260726

2-酰基甘油O-酰基转移酶2在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制及相关靶向治疗

贺晶晶[1,2]，张欣怡[1,2]，丁　娜[1,2]，郝娅男[1,2]，郑　亚[2]，姬　瑞[2]

1 兰州大学第一临床医学院，兰州 730000

2 兰州大学第一医院消化科，甘肃省消化系疾病临床医学研究中心，兰州 730000

通信作者：姬瑞，jir@lzu.edu.cn（ORCID：0000-0001-9011-2222）

摘要：代谢相关脂肪性肝病已成为全球范围内流行的慢性肝病之一，其核心病理特征是肝细胞内甘油三酯的病理性蓄积，而2-酰基甘油O-酰基转移酶（DGAT）2作为肝脏催化甘油三酯合成的关键限速酶，在该过程中扮演核心角色。细胞和动物模型研究证实，抑制DGAT2可有效改善肝脂肪变性并延缓疾病进展，后续临床试验亦表现出治疗代谢相关脂肪性肝病的潜在临床应用价值。本综述系统探讨了DGAT2在代谢相关脂肪性肝病发生发展中的作用机制，并全面总结靶向DGAT2的治疗策略，包括单药干预和联合用药的研究进展，以期为代谢相关脂肪性肝病患者的个性化治疗提供新思路。

关键词：代谢相关脂肪性肝病；2-酰基甘油O-酰基转移酶2；分子靶向治疗

基金项目：中央引导地方科技发展资金项目（25ZYJA02）

Mechanism of action of 2-acylglycerol O-acyltransferase 2 in metabolic associated fatty liver disease and related targeted therapies

He Jingjing[1,2], *Zhang Xinyi*[1,2], *Ding Na*[1,2], *Hao Yanan*[1,2], *Zheng Ya*[2], *Ji Rui*[2]

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Gastroenterology, Gansu Province Clinical Research Center for Digestive Diseases, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Ji Rui, jir@lzu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-9011-2222)

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) has become one of the most prevalent chronic liver diseases worldwide, with the core pathological feature of pathological accumulation of triglycerides in hepatocytes, and as a key rate-limiting enzyme for triglyceride synthesis in the liver, 2-acylglycerol O-acyltransferase 2 (DGAT2) plays a central role in this process. Cell and animal model studies have confirmed that inhibition of DGAT2 can effectively alleviate hepatic steatosis and delay disease progression, and subsequent clinical trials have also shown the potential clinical application value in the treatment of MAFLD. This article systematically reviews the mechanism of action of DGAT2 in the development and progression of MAFLD and comprehensively summarizes the therapeutic strategies targeting DGAT2, including the advances in both monotherapy and drug combinations, in order to provide new ideas for individualized treatment of MAFLD patients.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; 2-Acylglycerol O-Acyltransferase 2; Molecular Targeted Therapy

Research funding: Central Government Guiding Local Scientific and Technological Development Fund (25ZYJA02)

代谢相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease，MAFLD）是国际共识提出的新命名，用以替代非酒精性脂肪性肝病，旨在强调与代谢功能障碍的密切关联。MAFLD的诊断基于肝脂肪变性并合并以下3项条件之一：超重/肥胖、2型糖尿病或存在至少两项代谢功能障碍的证据[1]。随着肥胖和2型糖尿病患病率

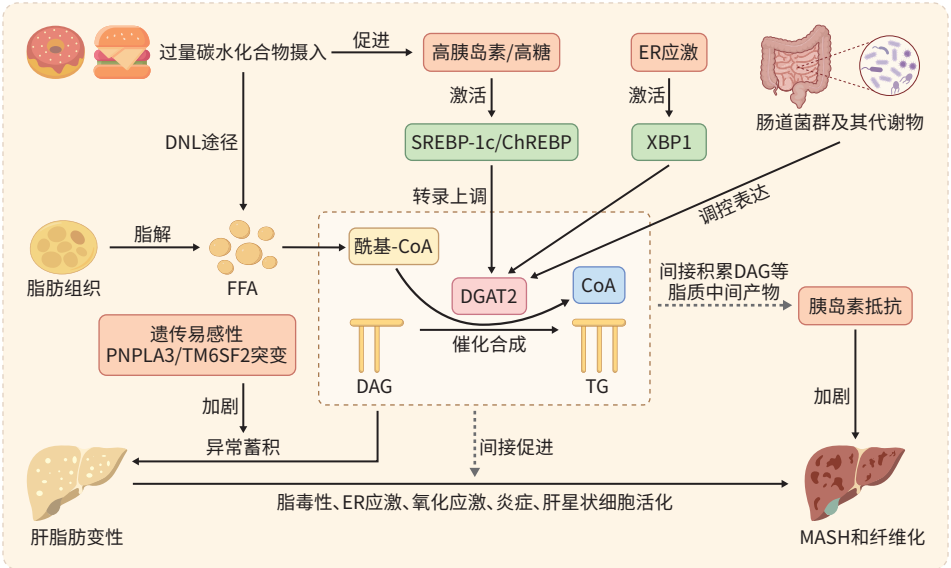
的持续上升，MAFLD影响全球约30%的人口，预计至2031年，全球每10万人中将有615.70例新发病例[2]。MAFLD的核心病理特征为肝内甘油三酯（triglycerides，TG）过度蓄积，部分患者可进展为代谢相关脂肪性肝炎（metabolic associated steatohepatitis，MASH）、肝硬化甚至肝细胞癌。因此，减少肝脏TG积累被视为该病的治疗策略之一。2-酰基甘油O-酰基转移酶（2-acylglycerol O-acyltransferase，DGAT）2是催化TG合成的关键酶，主要利用肝脏从头合成的脂肪酸进行酯化反应[3]。临床前研究与早期临床试验均表明，抑制DGAT2能够显著改善肝脂肪变性乃至MASH的组织学病变，展现出巨大的治疗前景。本文旨在探讨DGAT2在MAFLD发生发展中的作用机制，并综述靶向DGAT2治疗策略的研究进展，以期为该病的临床治疗提供理论依据与思路。

1　DGAT2的生物学功能

二酰基甘油酰基转移酶是内质网（endoplasmic reticulum，ER）上的酰基转移酶，其主要功能是催化二酰甘油（diacylglycerol，DAG）和酰基辅酶A反应，完成TG合成的最后一步（图1）。目前发现有DGAT1和DGAT2两种亚型，虽然二者功能相关，但在基因定位、组织分布和生理功能方面存在差异[4]。DGAT1的基因位于染色体8q24.3，主要在小肠表达，利用饮食来源的外源性脂肪酸合成TG。DGAT2则由染色体11q13.5上的DGAT2基因编码，在肝脏、白色脂肪组织及心脏中高表达，优先利用肝脏从头合成的内源性脂肪酸生成TG[5]。此外，DGAT2还可转移至脂滴表面，参与调控脂滴的形成、扩张与稳定性[6]。在肝脏中，DGAT2合成的TG与载脂蛋白B在ER中组装形成极低密度脂蛋白并分泌入血，即使在DGAT1缺失时，DGAT2也能独立支持极低密度脂蛋白的组装与分泌过程[5]。研究表明，敲除DGAT2的新生小鼠表现为严重低血糖、低TG血症、肝内TG缺失及皮肤屏障缺陷，并迅速死亡[7]。这提示DGAT2在全身能量稳态和肝脏脂质合成中发挥重要作用。

2　DGAT2在MAFLD中的作用机制

2.1　DGAT2驱动肝脂肪变性　DGAT2作为TG合成的限速酶，将来自多条通路的脂肪酸转化为TG储存在肝细胞中。在高脂饮食诱导的MAFLD大鼠模型中，使用反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide，ASO）敲低DGAT2，可显著降低肝脏TG含量并改善脂肪变性，而抑制DGAT1则效果甚微[8]。在能量过剩时，肝脏启动脂肪从头合成（de novo lipogenesis，DNL），高胰岛素和高糖环境分别通过激活固醇调节元件结合蛋白1c（sterol regulatory element-binding protein 1c，SREBP-1c）和碳水化合物反应元件结合蛋白等转录因子，协同上调乙酰辅



注：DGAT2，2-酰基甘油O-酰基转移酶2；TG，甘油三酯；DAG，二酰甘油；FFA，游离脂肪酸；ER，内质网；DNL，脂肪从头合成；SREBP-1c，固醇调节元件结合蛋白1c；ChREBP，碳水化合物反应元件结合蛋白；XBP1，X盒结合蛋白1；CoA，辅酶A；MASH，代谢相关脂肪性肝炎；PNPLA3，含Patatin样磷脂酶域蛋白3；TM6SF2，跨膜6超家族成员2；MAFLD，代谢相关脂肪性肝病。

图1　DGAT2在MAFLD中的作用机制

Figure 1　The mechanism of DGAT2 in MAFLD

酶A羧化酶（acetyl-CoA carboxylase，ACC）、脂肪酸合酶、DGAT2等脂质合成基因的表达，从而促进碳水化合物转化为TG[8-9]。此外，ER应激的关键调节因子X盒结合蛋白1在MAFLD中表达上调，可直接结合至DGAT2基因的启动子区域并促进其转录，进而加剧脂质蓄积[10]。除DNL来源的内源性脂肪酸外，DGAT2还能利用白色脂肪组织分解的脂肪酸作为底物合成TG[11]。DGAT2不仅被动催化TG合成，还能主动调控DNL过程。其缺失或活性抑制会增加ER中磷脂酰乙醇胺的含量，从而抑制SREBP-1c的切割与活化，从转录层面下调脂质合成酶的表达[3]，实现减少TG与脂肪酸合成的双重效应。此外，与MAFLD密切相关的PNPLA3 I148M和TM6SF2 E167K基因突变，可导致肝内脂肪周转障碍[12]，可能放大和加剧DGAT2介导的脂肪积累。

2.2 DGAT2通过脂质中间产物累积介导胰岛素抵抗（insulin resistance，IR） IR是MAFLD的重要病理生理基础，DGAT2过表达所驱动的肝内脂质堆积，特别是特定脂质中间产物的异常累积，是诱发肝脏IR的重要原因。DGAT2过表达小鼠模型表现出严重肝脏IR，该模型中，肝脏DAG等脂质中间体异常积累，激活蛋白激酶Cε，后者磷酸化胰岛素受体底物2并抑制其酪氨酸磷酸化，从而中断胰岛素信号通路；同时其内源性葡萄糖生成率约为野生型小鼠的10倍。与此相互印证，使用ASO降低大鼠DGAT2表达可改善肝脏胰岛素敏感性[8]。在一项Ⅱ期临床试验中，靶向DGAT2的药物在有效降低肝脏脂肪含量的同时，高剂量组患者的糖化血红蛋白水平呈现下降趋势，提示其可能改善人体胰岛素敏感性[14]。然而，肝脂肪变性与IR之间的关系复杂，部分研究认为两者可相互分离，即DGAT2介导的脂质积累不足以诱发IR[15]。这提示，特定脂质前体的种类和细胞内分布可能比TG水平更为关键[16]。

2.3 DGAT2影响MAFLD的疾病进展 DGAT2通过将脂质中间体转化为TG储存于脂滴中，以缓解脂毒性；但在持续代谢应激状态下，该过程失调，可能驱动MAFLD向MASH及肝纤维化进展。尽管DGAT2本身并非经典的炎症或纤维化介质，但其抑制却能改善这些病理过程。在脂肪肝细胞模型中，单独或联合使用DGAT1/2抑制剂可显著缓解ER应激、氧化应激和炎症反应，且两药联用还能恢复线粒体功能[17]。在MASH模型中，抑制DGAT1和DGAT2均可降低肝星状细胞的活化和侵袭能力，联用时效果最为显著，提示DGAT2可能通过多途径影响疾病进展。然而，亦有研究认为抑制DGAT2可能加剧或不影响肝脏炎症和纤维化程度[8]。上述不一致的研究结果可能源于细胞和动物模型对DGAT2抑制的反应差异、基因敲除与药理抑制的干预方式不同，以及短期与长期疗程不一。此外，MASH晚期复杂的肝脏微环境也可能削弱单靶点治疗的效力。因此，DGAT2靶向治疗可能依赖于精准的患者分层和干预策略优化。另外，肠道菌群组成的改变可能影响DGAT2的表达，进而影响肝脂肪变性和疾病进展[18-19]。

2.4 DGAT2对全身性代谢的影响 MAFLD是一种与全身代谢紊乱密切相关的多系统疾病，肝内脂肪沉积不仅反映IR和脂质代谢异常，还可通过炎症因子、脂毒性物质等影响胰腺、心血管等多个器官，参与2型糖尿病、动脉粥样硬化等代谢性疾病的发生发展。因此，通过抑制DGAT2有效减轻肝脂肪变性、改善肝脏IR，有望间接改善全身葡萄糖稳态，这对合并2型糖尿病的MAFLD患者具有双重治疗意义[20]。同时，降低肝脏脂肪负荷和TG的过量生成，有助于改善动脉粥样硬化，潜在地降低心血管事件的发生风险[21]。未来研究应重点关注DGAT2靶向治疗对心血管事件及糖尿病进展等终点的影响，以全面评估其临床价值[22]。

3 DGAT2作为治疗靶点的应用

3.1 单靶点干预策略 以ASO和干扰小RNA为代表的基因沉默技术，通过降解DGAT2的信使RNA实现精准抑制。临床前研究证实，其可改善肝脂肪变性、肝脏IR及全身糖代谢紊乱[8,22]。后续肝靶向ASO药物IONIS-DGAT2 Rx（ISIS 484137）的临床Ⅱ期研究显示，其能有效降低肝脏脂肪含量且安全性良好[23]。迭代药物ION224的Ⅱ期临床试验显示，在MASH合并F1～F3期纤维化患者中，90 mg组与120 mg组的主要终点达标率分别为46%和59%，具体表现为NAFLD活动评分降低≥2分、肝细胞气球样变性或小叶炎症改善≥1分且肝纤维化无恶化；该研究中，高剂量组还表现出糖化血红蛋白水平降低[14]。另有N-乙酰半乳糖胺偶联的干扰小RNA Dgat2-1473在MASH小鼠中成功逆转TG积累，且未增加DAG水平，为下一代基因治疗提供了候选分子[8]。

与基因沉默不同，小分子抑制剂直接抑制DGAT2的催化活性，在临床前模型中表现出降脂与代谢改善作用。首个口服DGAT2抑制剂PF-06424439可使小鼠肝脏TG含量降低32%，且未出现DGAT1抑制剂常见的腹泻副作用[24]。然而，其优化药物PF-06427878因安全性问题未进一步开发[25]。改良的ervogastat（PF-06865571）

在Ⅰ期试验中使NAFLD患者肝脏脂肪含量下降24.3%～33.9%，表现出降脂、低不良反应的优势[4]。但在针对MASH合并F2～F3期纤维化患者的Ⅱ期试验中，该药物未达到主要终点[26]。这一结果提示，在晚期、结构性病变的MASH阶段，单药干预的疗效有限。目前，半衰期更长的PF-07202954即将进入临床试验阶段，其能否突破此瓶颈仍值得关注[27]。

3.2 联合干预策略

鉴于MAFLD病理机制的复杂性，DGAT2单靶点干预在疾病晚期的疗效有限，联合其他作用机制的药物有望成为优化治疗方案的重要方向。目前，甲状腺激素受体β激动剂resmetirom和胰高血糖素样肽-1受体激动剂semaglutide已获美国食品药品监督管理局批准用于治疗MASH相关纤维化[28]。此外，过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）激动剂lanifibranor、成纤维细胞生长因子类似物efruxifermin等药物也进入Ⅲ期临床试验阶段，有望成为新型治疗选择[29]。因此，基于不同作用机制的联合策略有望实现协同增效并克服单药局限。

3.2.1 脂质代谢通路内的联合干预 脂质代谢通路内的联合干预策略旨在通过抑制脂质生成通路的不同节点，以实现更优的降脂效果。最具代表性的是DGAT2抑制剂与ACC抑制剂的联用。ACC抑制剂PF-05221304虽能有效减少脂肪酸合成，但会代偿性激活转录因子SREBP-1c并升高血浆TG水平。联用DGAT2抑制剂可阻断脂肪酸酯化为TG的最终步骤，从而抵消该副作用。在Ⅱa期临床试验中，联合用药组患者的肝脏脂肪含量降幅及各项疗效指标应答率均显著优于单药组[30]，且在MASH患者中显示出更强的组织学改善效果[26]。DGAT1与DGAT2双重抑制在临床前研究中可降低肝细胞的TG合成、缓解氧化应激与炎症反应，并抑制肝星状细胞增殖与迁移[17]，但需警惕双重抑制可能带来的全身性副作用风险[31]。此外，靶向肝星状细胞中的脂肪酸合酶联合DGAT2抑制，在MASH小鼠模型中亦显示出抗纤维化的协同效果[32]，但其临床转化价值与安全性尚待确认。

3.2.2 脂质合成与分解通路的联合干预 脂质合成与分解通路的联合干预策略在抑制肝脏脂质合成的同时，促进脂肪酸的氧化消耗，从而更高效地清除肝内脂肪。甲状腺激素受体β激动剂可通过增强肝细胞线粒体的脂肪酸β氧化，加速脂肪分解代谢；联合DGAT2抑制剂则从源头上减少脂肪合成，两者从相反方向共同降低肝细胞内的脂质负荷，理论上能产生强大的协同降脂作用[33]。目前，该联合方案的临床研究数据尚不充分，但其理论前景使其成为未来联合治疗的重要探索方向。

3.2.3 多机制的协同调控 对于合并代谢紊乱、炎症反应和纤维化的晚期MASH患者，将肝脏靶向药物与改善全身代谢状态和直接抗炎、抗纤维化的药物联用，是更具前景的治疗策略。胰高血糖素样肽-1受体激动剂主要通过中枢食欲抑制、延缓胃排空和改善胰岛素敏感性实现体重减轻及全身代谢改善，但对于肝内DNL和TG组装的直接影响相对有限[34]。联合DGAT2抑制剂可阻断肝脏局部的脂质合成，在肥胖或2型糖尿病患者中具有显著潜力。泛PPAR激动剂可促进脂肪酸氧化、改善胰岛素敏感性并抑制炎症反应，但可能导致体重增加[35]。联用主要作用于肝脏的DGAT2抑制剂，可能增强抗脂肪变性效果，降低PPAR激动剂的剂量需求及不良事件发生风险。成纤维细胞生长因子类似物能增加脂肪酸β氧化、降低DNL并发挥抗纤维化作用，同时间接减少脂肪生成基因的表达[36]。与DGAT2抑制剂联用，可在转录与酶活性层面双重抑制TG合成。然而，联合疗法在提升疗效的同时，也伴随着安全性风险增加和药物相互作用复杂化的问题，未来研究需要精心设计，权衡利弊。上述单药及联合干预策略的临床试验概况见表1。

4 挑战与展望

现有研究证据表明，靶向DGAT2可改善MAFLD脂肪变性及MASH纤维化，但其临床应用仍面临诸多挑战。首先，DGAT2在皮肤皮脂腺等肝外组织中亦有表达，动物实验提示抑制DGAT2可能损害皮肤屏障功能[37]。尽管目前已完成的临床试验中暂未出现此类不良反应，但对于需长期甚至终身用药的慢性病患者而言，其远期安全性仍需关注。其次，MAFLD具有高度异质性，DGAT2抑制剂可调控SREBP-1c和PNPLA3等信号通路，提示其可能对PNPLA3基因变异的患者具有独特益处，未来临床试验需进一步确定优势人群，以实现精准治疗[3]。此外，长期抑制DGAT2可能触发代偿机制或导致前体底物转向其他代谢通路，从而引发新的脂毒性风险[38]。

未来研究还需进一步解析DGAT2在肝脏及脂肪细胞亚群中的特异性功能与非编码RNA调控机制。在治疗策略优化方面，开发肝脏特异性更高的药物是核心方向，利用N-乙酰半乳糖胺偶联、纳米载体等技术实现药物在肝脏的高富集，从而有效减少脱靶。基于DGAT2与其他代谢通路的交叉作用，双靶点、多靶点药物研发亦将成为重要的研究方向。此外，针对MAFLD不同表型，DGAT2抑

表1 靶向DGAT2的代表性药物临床试验概况

Table 1 Overview of clinical trials for representative drugs targeting DGAT2

药物名称	类型	研发阶段	关键结果
IONIS-DGAT2 Rx（ISIS 484137）	反义寡核苷酸	Ⅱ期	有效降低合并肥胖、2型糖尿病MAFLD患者的肝脏脂肪含量，未引发高脂血症等不良反应[23]
ION224	反义寡核苷酸	Ⅱ期	使MASH和早期纤维化患者NAS降低≥2分、肝细胞气样变或小叶炎症至少改善1分，且纤维化无恶化；达到MASH缓解和纤维化改善；且糖化血红蛋白、肝酶呈下降趋势[14]
PF-06427878	小分子抑制剂	Ⅰ期	显著降低肝脏脂肪含量，改善肝功能，耐受良好，无严重不良反应；但因儿茶酚代谢物释放风险未进一步开发[25]
Ervogastat（PF-06865571）	小分子抑制剂	Ⅱ期	在Ⅰ期试验的NAFLD患者中降低肝脏脂肪含量24.3%～33.9%；但在Ⅱ期MASH和早期纤维化患者中未达到MASH缓解或纤维化未恶化的主要终点[4,26]
PF-07202954	小分子抑制剂	将进入临床试验	在保持DGAT2高选择性与强效的基础上具有更长的半衰期[27]
Ervogastat（PF-06865571）+Clesacostat（PF-05221304）	联合抑制DGAT2和ACC	Ⅱ期	联合用药肝脏脂肪降低幅度和应答率高于单药，且抵消了ACC抑制剂引起的血浆TG升高；在MASH患者中显示出比安慰剂更强的组织学改善趋势[26,30]

注：MAFLD，代谢相关脂肪性肝病；MASH，代谢相关脂肪性肝炎；NAS，非酒精性脂肪肝活动度评分；DGAT2，2-酰基甘油O-酰基转移酶；ACC，乙酰辅酶A羧化酶。

制剂的疗效可能存在显著差异。例如，瘦型MAFLD患者的单药干预可能取得更好疗效，而肥胖型患者因合并脂解亢进[39]，需联合PPAR激动剂以降低游离脂肪酸升高所带来的代谢风险，此类分层策略有待前瞻性研究验证。最后，肠道微生物及其代谢物可调控DGAT2表达，但其具体信号通路尚未阐明[18-19]。未来需通过无菌小鼠与粪菌移植实验等手段，明确肠-肝轴在DGAT2调控中的作用。

5 小结

DGAT2不仅是TG合成中的核心调控因子，也在MAFLD疾病的发生发展中发挥重要作用。靶向DGAT2的干预策略在临床前模型中能够显著降低肝脏脂肪变性并且改善代谢紊乱。基因沉默疗法和小分子抑制剂已在Ⅱ期临床试验中表现出良好的疗效和安全性，且联合其他药物有望突破单药治疗的局限。然而，长期应用安全性证据不足、个体疗效差异及晚期患者单药疗效局限等，仍是需要关注的问题。未来研究仍需探究DGAT2的细胞特异性功能与复杂的调控网络作用，并通过靶向递送技术、多靶点药物设计等手段提升干预的安全性。总体而言，DGAT2不仅是代谢综合征发病机制研究的关键分子节点，更有望成为MAFLD精准治疗的重要靶点，为临床干预提供新策略。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：贺晶晶负责设计论文框架，起草论文；张欣怡、丁娜和郝娅男负责文献检索及整理；郑亚、姬瑞负责论文修改，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病防治指南（2024年版）[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (Version 2024) [J]. J Prac Hepatol, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.

[2] Lin Z, Zhang R X, Ren S H, et al. Global burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease from 1990 to 2021 and the prediction for the next 10 years[J]. Prev Med Rep, 2025, 59: 103248. DOI: 10.1016/j.pmedr.2025.103248.

[3] Rong S X, Xia M F, Vale G, et al. DGAT2 inhibition blocks SREBP-1 cleavage and improves hepatic steatosis by increasing phosphatidylethanolamine in the ER[J]. Cell Metab, 2024, 36(3): 617-629.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.01.011.

[4] Amin N B, Saxena A R, Somayaji V, et al. Inhibition of diacylglycerol acyltransferase 2 versus diacylglycerol acyltransferase 1: Potential therapeutic implications of pharmacology[J]. Clin Ther, 2023, 45(1): 55-70. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.12.008.

[5] Chen G Q, Harwood J L, Lemieux M J, et al. Acyl-CoA: Diacylglycerol acyltransferase: Properties, physiological roles, metabolic engineering and intentional control[J]. Prog Lipid Res, 2022, 88: 101181. DOI: 10.1016/j.plipres.2022.101181.

[6] Malis Y, Armoza-Eilat S, Nevo-Yassaf I, et al. Rab1b facilitates lipid droplet growth by ER-to-lipid droplet targeting of DGAT2[J]. Sci Adv, 2024, 10(22): eade7753. DOI: 10.1126/sciadv.ade7753.

[7] Luo X T, Yuan Y X, Ma X C, et al. Diacylglycerol O-acyltransferase 2, a novel target of flavivirus NS2B3 protease, promotes zika virus replication by regulating lipid droplet formation[J]. Research (Wash D C), 2024, 7: 0511. DOI: 10.34133/research.0511.

[8] Yenilmez B, Wetoska N, Kelly M, et al. An RNAi therapeutic targeting hepatic DGAT2 in a genetically obese mouse model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Mol Ther, 2022, 30(3): 1329-1342. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.11.007.

[9] Wang H, Airola M V, Reue K. How lipid droplets "TAG" along: Glycerolipid synthetic enzymes and lipid storage[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipds, 2017, 1862(10): 1131-1145. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.06.010.

[10] Kim G, Lee J, Ha J, et al. Endoplasmic reticulum stress and its im-

pact on adipogenesis: Molecular mechanisms implicated[J]. Nutrients, 2023, 15(24): 5082. DOI: 10.3390/nu15245082.
[11] Bhatt-Wessel B, Jordan T W, Miller J H, et al. Role of DGAT enzymes in triacylglycerol metabolism[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 655: 1-11. DOI: 10.1016/j.abb.2018.08.001.
[12] Rauff B, Alzahrani B, Chudhary S A, et al. PNPLA3 and TM6SF$_2$ genetic variants and hepatic fibrosis and cirrhosis in Pakistani chronic hepatitis C patients: A genetic association study[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 401. DOI: 10.1186/s12876-022-02469-6.
[13] Jornayvaz F R, Birkenfeld A L, Jurczak M J, et al. Hepatic insulin resistance in mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(14): 5748-5752. DOI: 10.1073/pnas.1103451108.
[14] Loomba R, Morgan E, Yousefi K, et al. Antisense oligonucleotide DGAT-2 inhibitor, ION224, for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (ION224-CS$_2$): Results of a 51-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet, 2025, 406(10505): 821-831. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00979-1.
[15] Farese R V Jr, Zechner R, Newgard C B, et al. The problem of establishing relationships between hepatic steatosis and hepatic insulin resistance[J]. Cell Metab, 2012, 15(5): 570-573. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.004.
[16] Lyu K, Zhang Y, Zhang D Y, et al. A membrane-bound diacylglycerol species induces PKCε-mediated hepatic insulin resistance[J]. Cell Metab, 2020, 32(4): 654-664. e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.001.
[17] Longo M, Paolini E, di Benedetto P, et al. DGAT1 and DGAT2 inhibitors for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) management: Benefits for their single or combined application[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 9074. DOI: 10.3390/ijms25169074.
[18] Luo Z Z, Huang Y X, Yong K, et al. Gut microbiota regulates hepatic ketogenesis and lipid accumulation in ketogenic diet-induced hyperketonemia by disrupting bile acid metabolism[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2496437. DOI: 10.1080/19490976.2025.2496437.
[19] Chen Y H, Chiu C C, Hung S W, et al. Gnotobiotic mice inoculated with Firmicutes, but not Bacteroidetes, deteriorate nonalcoholic fatty liver disease severity by modulating hepatic lipid metabolism[J]. Nutr Res, 2019, 69: 20-29. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.07.001.
[20] Mohiuddin M S, Neha N T, Mahir J U K, et al. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease and type 2 diabetes: Pathophysiological links, epidemiological trends, and clinical implications[J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1669478. DOI: 10.3389/fendo.2025.1669478.
[21] Liu W F, Chen S Z, Yang C Z, et al. Elevated high-density lipoprotein triglycerides increase atherosclerotic risk[J]. J Lipid Res, 2025, 66(5): 100791. DOI: 10.1016/j.jlr.2025.100791.
[22] Kargbo R B. Treatment of metabolic disorders using novel DGAT2 inhibitors: Pyrazolopyridine and triazolopyridine derivatives[J]. ACS Med Chem Lett, 2024, 15(8): 1199-1200. DOI: 10.1021/acsmedchemlett.4c00329.
[23] Loomba R, Morgan E, Watts L, et al. Novel antisense inhibition of diacylglycerol O-acyltransferase 2 for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(9): 829-838. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30186-2.
[24] Futatsugi K, Kung D W, Orr S T, et al. Discovery and optimization of imidazopyridine-based inhibitors of diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2)[J]. J Med Chem, 2015, 58(18): 7173-7185. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01006.
[25] Amin N B, Carvajal-Gonzalez S, Purkal J, et al. Targeting diacylglycerol acyltransferase 2 for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(520): eaav9701. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav9701.
[26] Wong V W, Amin N B, Takahashi H, et al. Efficacy and safety of ervogastat alone and in combination with clesacostat in patients with biopsy-confirmed metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and F2-F3 fibrosis (MIRNA): Results from a phase 2, randomised, double-blind, double-dummy study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2025, 10(10): 924-940. DOI: 10.1016/S2468-1253(25)00128-1.
[27] Filipski K J, Edmonds D J, Garnsey M R, et al. Design of next-generation DGAT2 inhibitor PF-07202954 with longer predicted half-life[J]. ACS Med Chem Lett, 2023, 14(10): 1427-1433. DOI: 10.1021/acsmedchemlett.3c00330.
[28] Zhu Y W, Cai B S. Mechanisms and therapeutic insights into MASH-associated fibrosis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2026, 37(5): 402-417. DOI: 10.1016/j.tem.2025.09.004.
[29] Patel P. Treatment landscape of metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. J Clin Med, 2025, 14(17): 6060. DOI: 10.3390/jcm14176060.
[30] Calle R A, Amin N B, Carvajal-Gonzalez S, et al. ACC inhibitor alone or co-administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Two parallel, placebo-controlled, randomized phase 2a trials[J]. Nat Med, 2021, 27(10): 1836-1848. DOI: 10.1038/s41591-021-01489-1.
[31] Takemoto K, Fukasaka Y, Yoshimoto R, et al. Diacylglycerol acyltransferase 1/2 inhibition induces dysregulation of fatty acid metabolism and leads to intestinal barrier failure and diarrhea in mice[J]. Physiol Rep, 2020, 8(15): e14542. DOI: 10.14814/phy2.14542.
[32] Yenilmez B, Harney S, DiMarzio C, et al. Dual targeting of hepatocyte DGAT2 and stellate cell FASN alleviates nonalcoholic steatohepatitis in mice[PP/OL]. bioRxiv (2023-07-05). https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.07.05.547848v1.
[33] Jamal F, Elshaer A, Odeh N B, et al. Resmetirom in the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis[J]. Life, 2025, 15(8): 1306. DOI: 10.3390/life15081306.
[34] Boutari C, Hill M A, Mantzoros C S. Semaglutide, the first approved GLP-1 receptor agonist for the management of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. Metabolism, 2026, 174: 156397. DOI: 10.1016/j.metabol.2025.156397.
[35] Sabatini S, Gastaldelli A. Metabolic effects and mechanism of action of the pan-PPAR agonist lanifibranor[J]. J Hepatol, 2025, 82(6): 950-952. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.03.003.
[36] Cui X Y, Sun Q H, Wang H Q. Targeting fibroblast growth factor (FGF)-21: A promising strategy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease treatment[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1510322. DOI: 10.3389/fphar.2025.1510322.
[37] Li Y Y, Ye L R, Cui Y Z, et al. DGAT2 reduction and lipid dysregulation drive psoriasis development in keratinocyte-specific SPRY1-deficient mice[J]. JCI Insight, 2025, 10(17): e192507. DOI: 10.1172/jci.insight.192507.
[38] Gluchowski N L, Gabriel K R, Chitraju C, et al. Hepatocyte deletion of triglyceride-synthesis enzyme acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase 2 reduces steatosis without increasing inflammation or fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2019, 70(6): 1972-1985. DOI: 10.1002/hep.30765.
[39] Lee W H, Kipp Z A, Bates E A, et al. The physiology of MASLD: Molecular pathways between liver and adipose tissues[J]. Clin Sci (Lond), 2025, 139(18): 1015-1046. DOI: 10.1042/CS20257571.

收稿日期：2025-10-23；**录用日期：**2025-11-25
本文编辑：林姣

引证本文：贺晶晶, 张欣怡, 丁娜, 等. 2-酰基甘油O-酰基转移酶2在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制及相关靶向治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1677-1682.
He Jingjing, Zhang Xinyi, Ding Na, et al. Mechanism of action of 2-acylglycerol O-acyltransferase 2 in metabolic associated fatty liver disease and related targeted therapies[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1677-1682.