

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260626

端粒对代谢相关脂肪性肝病的调控作用机制及相关靶向治疗

赵一鸣¹, 吴小梅¹, 黄敬², 赵琦², 杨梅³

1 贵州中医药大学第二临床医学院, 贵阳 550002

2 贵州中医药大学第二附属医院消化内科, 贵阳 550001

3 贵州中医药大学第二附属医院检验科, 贵阳 550001

通信作者: 杨梅, 908417289@qq.com (ORCID: 0009-0003-3563-4767)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是全球发病率最高的慢性肝病,其进展与肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌的发生密切相关,然而目前临床尚缺乏高效的治疗手段。端粒作为染色体末端的保护性结构,其长度缩短与功能异常被证实是调控MAFLD病理进程的关键因素之一。本文系统综述了端粒调控在MAFLD中的核心作用机制,涵盖其在核苷酸代谢、氧化应激、表观遗传调控中的分子功能,以及在肝细胞与肝星状细胞中的病理效应,并进一步探讨端粒作为MAFLD生物标志物与治疗干预靶点的临床前景,以期完善MAFLD的精准诊疗体系提供理论参考。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 端粒缩短; 核苷酸代谢; 氧化应激; 表观基因组学

基金项目: 国家自然科学基金(82160866); 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2023]一般433); 贵州省高等学校重点实验室建设项目(黔教技[2023]017号); 贵州省中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY-2025-182); 2024年贵州中医药大学“青年扬帆计划”项目(贵中医科合-QNYFZK[2024]12号)

Regulatory mechanism of telomere in metabolic associated fatty liver disease and related targeted therapies

ZHAO Yiming¹, WU Xiaomei¹, HUANG Jing², ZHAO Qi², YANG Mei³

1. The Second Clinical Medical School of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China;

2. Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang

550001, China; 3. Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Corresponding author: YANG Mei, 908417289@qq.com (ORCID: 0009-0003-3563-4767)

Abstract: Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is the most prevalent chronic liver disease worldwide, and its progression is closely associated with the development of liver fibrosis, liver cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma. However, there is still a lack of effective therapies for MAFLD in clinical practice. Telomere is the protective structure at the end of chromosomes, and telomere shortening and functional impairment have been identified as one of the key factors regulating the pathological progression of MAFLD. This article systematically reviews the core mechanism of action of telomere regulation in MAFLD, including its molecular functions in nucleotide metabolism, oxidative stress, and epigenetic regulation, as well as its pathological effect in hepatocytes and hepatic stellate cells. In addition, this article explores the clinical prospects of telomeres as biomarkers and therapeutic targets for MAFLD, in order to provide a theoretical reference for improving the precise diagnosis and treatment system of MAFLD.

Key words: Metabolic Associated Fatty Liver Disease; Telomere Shortening; Nucleotide Metabolism; Oxidative Stress; Epigenomics

Research funding: National Natural Science Foundation of China(82160866); Science and Technology Plan Project of Guizhou

Province (Guizhou Science and Technology base-ZK (2023) General 433); Key Laboratory Construction Project of Higher Education in Guizhou Province (Guizhou Education Technology (2023) 017); Guizhou Provincial Scientific and Technological Research Project on Traditional Chinese Medicine and Ethnic Medicine (QZYY-2025-182); 2024 "Youth Sailing Program" Project of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine (Guizhongyaokehe-QNYFZK (2024) No.12)

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 既往称为非酒精性脂肪性肝病, 是指以肝细胞脂肪变性为主要病理特征, 且满足“合并至少一种心血管代谢风险因素”与“无过量酒精摄入”的慢性肝病^[1-2]。流行病学研究显示, MAFLD 已成为慢性肝病最常见的病因, 全球患病率高达 38.2%, 且呈持续上升趋势^[3]。同时, 其发病群体呈现年轻化与瘦型化特征, 其中, 瘦型 MAFLD 特指体重指数正常但存在肝脏脂肪变性和代谢失调证据的患者, 其肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患病率及总死亡率甚至高于肥胖型 MAFLD 患者^[4]。目前, 针对 MAFLD 的治疗多局限于单一通路调控, 难以同步阻断多个核心病理环节, 因此, 探索新的调控靶点具有重要性和紧迫性。

随着全球老龄化进程加速, 肝脏衰老在 MAFLD 发生发展中的作用日益受到重视。传统观点认为, 端粒是记录细胞分裂次数的“计数器”与表征衰老的“标志物”^[5]。但新兴研究证据表明, 端粒功能障碍可能是 MAFLD 患者中肝细胞衰老、活性异常的重要诱因之一, 且与疾病向肝纤维化的进展密切相关^[6-7]。本综述旨在系统梳理近年来关于端粒在 MAFLD 中调控机制的研究进展, 同时评估端粒相关指标作为生物标志物和治疗靶点的临床转化前景, 以期开发以端粒为靶点的 MAFLD 干预策略提供理论依据。

1 端粒、端粒酶与细胞衰老

端粒是真核细胞染色体末端的核蛋白结构, 在哺乳动物中主要由两部分构成: 一是端粒 DNA, 即重复的串联序列 TTAGGG; 二是由六亚基蛋白组成的端粒蛋白复合体, 该复合体可结合端粒 DNA 并辅助其折叠成 T-环结构, 从而保护染色体末端免受损伤^[8-9]。端粒的核心功能是维护染色体末端的完整性, 防止其被误判为 DNA 双链断裂而引发 DNA 损伤应答 (DNA damage response, DDR)^[10]。端粒功能维持的根本限制是“末端复制问题”, 即线性染色体末端因 DNA 复制机制的固有缺陷, 染色体末端序列在每次细胞分裂后无法被完整复制。其具体机制在于: 真核生物 DNA 聚合酶必须依赖 RNA 引物启动合成, 且仅能沿 5'→3' 方向延伸, 导致染色体末端

的前导链和滞后链均无法被完整复制。其中, 前导链的复制虽可进行至模板链末端, 但会形成一个平末端。为了重建端粒功能必需的 3' 突出结构, 需由核酸酶对该平末端进行 5'→3' 方向的切割, 此过程直接造成端粒 DNA 的丢失。滞后链则通过冈崎片段进行不连续合成, 当最末端的 RNA 引物被移除后, 其留下的缺口因前方缺少新的引物起始而无法被填补, 导致作为模板的端粒 C 链, 其最 3' 端的序列信息无法被复制, 从而发生缺损^[11]。受这一机制影响, 端粒在每次细胞分裂后会渐进性缩短, 从而限制了细胞增殖潜力, 使端粒成为细胞寿命的“有丝分裂时钟”^[12]。

端粒酶是一种能够抵消端粒缩短的关键核糖核蛋白酶复合体, 主要由催化亚基——端粒逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 和 RNA 模板——端粒酶 RNA 组分组成^[13]。其激活后可通过添加 TTAGGG 重复序列维持端粒长度, 与细胞持续增殖能力密切相关^[14]。在体细胞中, TERT 基因的表达受表观遗传 (如启动子甲基化)、转录因子调控等多重机制的严格抑制, 导致端粒酶活性被显著下调, 甚至完全缺失^[15]。而真核细胞线性染色体固有的“末端复制问题”会导致每次 DNA 复制均伴随端粒序列的基础损耗, 而端粒酶失活后则无法弥补这一损耗, 二者形成协同作用, 使得体细胞端粒随分裂次数的增加而不断缩短, 直接限制细胞分裂潜能, 从而抑制其增殖能力^[16]。当端粒缩短超过临界阈值, 其与端粒蛋白复合体的结合能力显著下降。此时, 尽管该复合体的部分组成蛋白仍可滞留于端粒区, 但其抑制 DDR 的能力已显著减弱。此时, 端粒会被细胞识别为“暴露的 DNA 末端”, 进而激活 DDR 通路^[17], 从而诱导细胞进入永久性增殖停滞状态, 启动并维持细胞衰老, 最终触发细胞凋亡^[18]。

然而, 上述因“末端复制问题”导致的、伴随细胞分裂发生的端粒缩短, 难以解释未分化或非增殖细胞的衰老过程。在这类细胞中, 端粒完整性受损成为驱动衰老的核心因素。尽管端粒蛋白复合体可维持染色体稳定性, 但会抑制端粒区域的 DNA 修复, 导致端粒特异性 DNA 损伤, 这类未修复的损伤会持续激活 DDR 信号并形成损伤反应灶, 最终推动细胞衰老^[17,19]。由此可见,

无论端粒是否显著缩短,端粒损伤的持续积累均可推动细胞衰老。在MAFLD病理环境中,肝细胞作为典型的低增殖性细胞,其端粒更易受到代谢紊乱的直接损伤,而非仅因“末端复制问题”而损耗长度^[17,20-21]。因此,相较于传统端粒缩短理论,端粒损伤机制能更合理地解释MAFLD中肝细胞早衰、肝功能减退、疾病快速进展等现象,为相关病理过程提供更具有说服力的理论依据。

2 端粒在MAFLD中的调控作用机制

2.1 核苷酸代谢失衡:连接MAFLD与端粒缩短的桥梁 多项研究证实,端粒长度与MAFLD的代谢紊乱密切相关。随着疾病进展,患者肝细胞端粒长度呈进行性缩短,且这种缩短程度与胰岛素抵抗程度、肝内脂质水平呈正相关^[17,22-24]。这表明代谢紊乱可能通过调控端粒长度加速肝细胞衰老,从而推动MAFLD病理进程,但二者间具体的分子调控通路仍有待进一步阐明。

脱氧核苷三磷酸(deoxyribonucleoside triphosphate, dNTP)是DNA复制与端粒延长的直接前体,其代谢平衡是端粒长度维持的重要基础^[25-27]。虽有证据表明,核苷酸水平可影响重组端粒酶活性^[28-29],但dNTP代谢能否在细胞或组织水平调控人类端粒长度,此前尚未明确。Mannherz等^[30]通过成簇规律间隔短回文重复序列及相关蛋白9技术筛选发现,在短端粒细胞中,靶向TERT的单向导RNA富集,且其靶向基因被预测可促进脱氧胸苷(thymidine thymine-2-deoxy-xyriboside, dT)合成;在长端粒细胞中,靶向端粒蛋白复合体的单向导RNA富集,其靶向基因被认为可降低核内dT水平,这提示细胞内的dT水平是端粒长度的新型调控因子。为明确dT对端粒的直接作用,研究团队采用不同脱氧核苷处理细胞,结果显示仅dT能以端粒酶依赖的方式显著延长端粒。深入探究其机制发现,该过程特异性依赖细胞质中的胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1),该酶负责将dT逐步磷酸化为脱氧胸苷三磷酸,为核基因组合成与端粒维持提供原料;而线粒体中的胸苷激酶2主要参与自身线粒体脱氧胸苷三磷酸的合成,并不参与上述过程。

在此基础上, Mannherz等^[31]的后续研究进一步揭示,核苷酸补救合成途径可通过调节细胞内dNTP池水平,双向调控端粒酶活性。具体而言,脱氧鸟苷(deoxyguanosine, dG)的代谢流向决定其对端粒的调控效应:当dG经嘌呤核苷磷酸化酶和次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶介导代谢时,会通过次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶依赖途径消耗dNTP池,从而抑制端

粒酶活性;而当细胞内dG水平升高时,其可被脱氧胞苷激酶非典型地磷酸化,这一代偿性补救合成途径则会导致端粒酶的净激活。这一发现表明,dG的最终代谢效应取决于其主导代谢路径的流向,呈现双向调控潜力。而dT等嘧啶类核苷则主要通过脱氧胞苷激酶和TK1介导的补救合成途径,高效生成脱氧胸苷三磷酸,从而扩充端粒酶逆转录所需的底物池,单向促进端粒延长^[30]。基于该结论,研究团队进一步证实,通过表达外源激酶或抑制嘌呤核苷磷酸化酶等代谢重编程策略,可有效干预dG与dT的代谢平衡,从而实现对端粒长度的人为调控。

在MAFLD的代谢紊乱背景下,上述机制具有重要病理意义。Donne等^[32]研究证实,胰岛素抵抗与高胰岛素血症可重塑肝细胞的核苷酸代谢谱,导致以嘧啶核苷酸短缺为特征的dNTP池失衡。这种失衡通过两条途径协同损害端粒稳定性:其一,通过dG的消耗性代谢耗竭dNTP池并抑制端粒酶^[31];其二,通过抑制TK1的活性,进一步加剧dNTP的匮乏^[30]。二者共同在肝细胞内形成不利于端粒稳定的微环境,这与临床观察到的肝细胞衰老推动MAFLD进展的现象相符^[7,33]。

值得注意的是,饮食模式作为MAFLD代谢紊乱的重要诱因,其与端粒长度的关联已得到人群研究证实。美国国家健康与营养调查的大规模队列研究显示,经验性饮食炎症模式与高胰岛素血症经验性饮食均与端粒缩短显著相关^[34]。在机制上,这两种饮食模式可能通过双重途径破坏核苷酸代谢平衡:一是加剧的慢性炎症与胰岛素抵抗直接干扰肝细胞内嘌呤-嘧啶代谢平衡,导致dNTP池耗竭^[32];二是通过塑造的代谢环境影响嘌呤核苷磷酸化酶、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶等核苷酸补救合成通路关键酶的活性,进而促使端粒缩短^[31]。这些发现表明,以调节核苷酸代谢为目标的饮食干预,有望成为MAFLD中维持端粒稳定性、延缓肝细胞衰老的潜在策略。

2.2 氧化应激与端粒损伤:驱动MAFLD进展的恶性循环 氧化应激是指体内氧化与抗氧化系统失衡,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度积累,进而引发细胞损伤和功能异常的病理状态^[35]。一项前瞻性队列研究显示,瘦型MAFLD患者虽表现出较肥胖型患者更有利的代谢指标和肝组织学特征,却面临更低的长期生存率,构成一种预后悖论^[36]。Alarabi等^[22]对303例经活检证实的MAFLD患者队列展开分析发现,瘦型MAFLD患者的端粒长度显著缩短。这一结果与进化生物学中“维持成本假说”及“代谢端粒磨损假说”相契合,

即二者均强调短期生存优势需以加速端粒损耗为代价,提示氧化应激可能是驱动端粒加速损耗的核心因素^[37]。进一步检测显示,瘦型MAFLD患者的血清丙二醛水平,以及肝脏8-羟基脱氧鸟苷和4-羟基-2-壬烯醛水平均升高,表明其肝脏承受着更严重的氧化应激,进而导致端粒损伤^[22,38]。机制研究表明,瘦型MAFLD患者血清及肝脏ROS水平升高,而ROS可通过上调肝脏中端粒重复序列结合因子2和保护端粒1蛋白的表达,最终引发端粒缩短^[22,39]。此外,作为由线粒体功能障碍诱导的细胞保护因子,生长分化因子15在瘦型MAFLD患者中水平显著偏低,提示未来通过生长分化因子15预处理改变线粒体膜电位,或可抑制细胞内ROS水平,从而逆转端粒损伤效应^[22,40]。

值得注意的是,ROS引发的端粒损伤并非仅体现为长度缩短,其对端粒结构的直接破坏也可能驱动细胞衰老。Barnes等^[41]利用化学光遗传学工具,在人类成纤维细胞和上皮细胞的端粒处特异性诱导生成8-氧代-鸟嘌呤——经典的氧化性碱基损伤,其在DNA双螺旋中不仅可导致碱基错配,更会诱发双螺旋结构的局部扭曲与不稳定。研究显示,端粒中形成的8-氧代-鸟嘌呤能够通过上述结构性障碍,严重干扰DNA复制叉的正常前进,从而引发DNA复制应激,进而增加端粒脆性并激活DDR通路,最终诱发肿瘤蛋白p53依赖性细胞衰老,这一过程可在端粒长度未明显缩短的情况下直接驱动细胞早衰。该机制为解释MAFLD中观察到的肝细胞衰老程度与端粒长度不完全一致的现象提供了关键依据——肝细胞衰老的核心驱动因素是端粒功能障碍,而不仅取决于端粒长度这单一指标^[7]。

在MAFLD的病理进程中,氧化应激与端粒损伤之间构成了双向促进的恶性循环:一方面,肝脏代谢异常产生的大量ROS会直接引起端粒缩短和功能失调;另一方面,端粒功能障碍(如通过激活p53蛋白通路)又会削弱细胞的抗氧化能力,进一步放大氧化应激信号^[41-43]。这一恶性循环可能是推动MAFLD向代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohepatitis, MASH)转变的关键驱动力,也为开发针对端粒保护的MAFLD干预策略提供了新的理论依据。

2.3 表观遗传失调:从端粒维持失灵到肝细胞衰老 表观遗传学是指在不改变DNA序列的前提下,通过调控基因活性和表达使基因功能发生可遗传且稳定的遗传现象,其核心机制主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码核糖核酸调控和染色质重塑^[44]。肝脏是S-腺苷甲硫

氨酸(S-adenosyl-methionine, SAM)代谢的主要场所,而在MAFLD及其进展阶段MASH中,肝脏SAM水平普遍降低^[45]。作为DNA与组蛋白甲基化的首要甲基供体,SAM水平下降可能会破坏表观遗传修饰的稳态,从而引发全基因组的甲基化重编程。

人类慢性肝病中存在表观遗传重编程已得到证据支持,Hernandez-Meza等^[46]通过对正常肝组织、肝硬化、不典型增生结节及HCC共390例样本进行全基因组DNA甲基化分析发现,在癌变前及早期病变的肝组织中,已存在全基因组低甲基化与特定基因启动子高甲基化并存的现象。鉴于MAFLD是HCC的重要病因之一,且代谢紊乱与表观遗传修饰密切相关,可合理推测在MAFLD进展至晚期(如合并肝硬化或癌前病变)的肝组织中,同样存在类似的表观遗传失调。

这种以DNA甲基化为核心的表观遗传失调,可能通过持续性抑制TERT基因的转录,进而参与端粒调控^[47]。在大多数正常人体细胞中,TERT的表达受到严格限制。研究表明,TERT启动子的高甲基化是维持TERT基因沉默状态的关键表观遗传机制之一:启动子区域CpG岛的密集甲基化会招募甲基化CpG结合蛋白2等甲基化结合蛋白^[48],进而募集包括组蛋白去乙酰化酶在内的辅助因子,共同构成抑制性的染色质环境,从而阻碍转录激活因子与启动子结合,最终强力抑制TERT转录^[49]。在HCC细胞中,这一抑制机制的解除是端粒酶再激活的关键步骤;而在正常肝细胞中,该表观遗传锁的持续存在,直接导致TERT的合成缺如,使得端粒酶活性长期缺失,无法有效对抗由“末端复制问题”和氧化应激引发的端粒损耗,从而为肝细胞中端粒的进行性缩短提供了核心的分子解释。

基于上述证据,提出以下假说:在MAFLD环境中,由SAM耗竭驱动的广泛表观遗传重编程,可能强化了对包括TERT在内的关键增殖相关基因的转录抑制^[50-51]。TERT启动子的高甲基化在转录层面“锁定”了端粒延长通路,使得肝细胞在面临持续的复制性与代谢性应激时,无法有效补偿端粒损耗^[47]。这最终导致端粒加速缩短,并不可逆地推动肝细胞走向复制性衰老^[52]。这些衰老的肝细胞随后通过分泌衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),进一步恶化肝脏的炎症与纤维化微环境,推动MAFLD向晚期阶段发展^[53]。

2.4 端粒、肝细胞与肝星状细胞:MAFLD炎症与纤维化的枢纽 在MAFLD中,端粒功能障碍是驱动肝细胞与

肝星状细胞改变的核心分子事件,其通过诱导细胞衰老调控疾病的进程与转归。首先,承受代谢应激的肝细胞发生端粒缩短,进而触发衰老。这些衰老的肝细胞获得强大的SASP,分泌包括白细胞介素6、白细胞介素1 β 、转化生长因子 β 在内的多种促炎因子、趋化因子及基质金属蛋白酶^[54]。SASP通过旁分泌作用影响肝脏微环境:一方面,持续招募并激活免疫细胞,将局部代谢损伤放大为持续性炎症;另一方面,直接作用于肝星状细胞,是启动其活化和纤维化应答的关键驱动力^[55]。

与此同时,肝星状细胞自身也对端粒磨损高度敏感。研究证实,人类肝脏中肝星状细胞的端粒长度与其复制性衰老直接相关。当肝星状细胞因持续增殖而耗竭端粒时,便会进入衰老状态,并发生从促纤维化表型向促炎表型的转换。这一转换具有双重意义:一方面,衰老程序通过诱导细胞周期停滞,限制活化的肝星状细胞过度增殖,从而遏制纤维化进展;另一方面,衰老的肝星状细胞通过上调表面自然杀伤细胞激活配体,促使其被免疫系统监视与消除,为改善纤维化创造条件。此外,衰老的肝星状细胞表现出分泌谱的有利重塑,具体表现为下调胶原等促纤维化瘢痕蛋白,同时上调具有纤溶活性的基质金属蛋白酶。这些蛋白表达模式的变化,可直接促进过度沉积的细胞外基质降解与重塑,从而有助于纤维化的消退^[56]。

除肝脏局部细胞的端粒缩短外,系统性端粒损耗同样在肝纤维化中扮演关键角色。外周血白细胞端粒长度作为全身细胞衰老的可测量标志物,其缩短与肝纤维化风险增加显著相关。一项大规模横断面研究发现,白细胞端粒长度较短与MAFLD患者发生晚期肝纤维化的风险独立相关,即使在调整了年龄、性别、种族、体重指数等多种混杂因素后,该关联仍然显著^[57]。在机制上,白细胞端粒长度缩短反映了机体的系统性衰老与慢性炎症状态^[58],可通过循环中升高的促炎因子(如白细胞介素6,肿瘤坏死因子 α)间接驱动肝星状细胞活化与肝内胶原沉积,从而加剧纤维化进程^[7,59]。

综上所述,端粒缩短在肝细胞和肝星状细胞中触发的衰老程序,共同构成了调控MAFLD向MASH和肝纤维化进展的一对核心矛盾。具体而言,肝细胞衰老作为“推手”,通过分泌SASP驱动炎症与纤维化;而肝星状细胞自身衰老作为“刹车”,通过增殖停滞遏制纤维化发展。MAFLD的最终结局取决于这两股力量的动态平衡。因此,靶向调控端粒稳态或精准清除特定的衰老细胞群体(如促纤维化的衰老肝细胞),被视为能够同时干

预炎症与纤维化两大病理环节的极具前景的治疗新策略。

3 端粒在MAFLD中的临床前景

基于端粒长度与MAFLD密切的病理关联,将其应用于临床评估与干预已成为重要的研究方向。大量证据表明,肝细胞端粒长度、白细胞端粒长度与MAFLD的严重程度和预后密切相关^[33,60]。研究证实,较短的端粒长度与更严重的肝纤维化、更高的肝硬化及HCC发生风险相关^[57,61],提示其有望成为评估MAFLD病情进展的客观生物学指标。更重要的是,白细胞端粒长度还可独立预测MAFLD患者的全因死亡率,且在瘦型MAFLD患者中的预测效能更为突出^[22]。因此,通过检测端粒长度,或可识别出具有高风险、进展型的MAFLD患者,从而实现疾病早期预警和患者精准分层,进而指导对此类患者开展更积极的临床干预。

基于患者的代谢风险、肝纤维化程度及端粒长度特征,可对MAFLD患者实施分层干预。对于低风险人群,干预重点在于维持端粒长度以延缓细胞衰老,其中饮食调控是实现这一目标的潜在手段。例如,一项针对年轻健康人群的随机临床试验初步表明,每日食用25 g去皮烤花生可能有助于增加端粒长度并降低其加速缩短的风险,其机制被认为与全花生中富含的单不饱和脂肪酸、间香豆酸、膳食纤维等成分有关^[62]。这一发现不仅为通过饮食干预维持端粒稳态、延缓MAFLD进展提供了新思路,也提示富含此类营养素的整体饮食模式可能具有类似的保护作用。对于端粒显著缩短、疾病进展风险高的患者,单纯饮食干预难以逆转已发生的细胞衰老及病理级联反应,因此需制订针对性的药物干预策略,其中清除衰老细胞(即衰老细胞清除剂)是当前最具前景的方向之一。尽管临床前研究已证实,衰老细胞清除剂能够有效清除肝脏衰老细胞,并减少MASH相关HCC的发生^[53]。但其临床应用仍面临挑战:其疗效受基线衰老细胞负荷与疾病分期等因素影响,且存在特异性不足和潜在安全风险,需进一步开展大样本临床试验加以验证^[63]。此外,雷帕霉素、二甲双胍等衰老表型调节剂可通过抑制SASP降低HCC风险^[64-65],但需长期持续给药,且因SASP信号通路存在冗余和代偿,单一靶向其特定因子可能导致干预失效^[66]。除上述药物外,线粒体靶向抗氧化剂、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸前体(如烟酰胺)等也在相关研究中显示出潜力^[55]。未来通过联合治疗,或可进一步提升干预疗效。

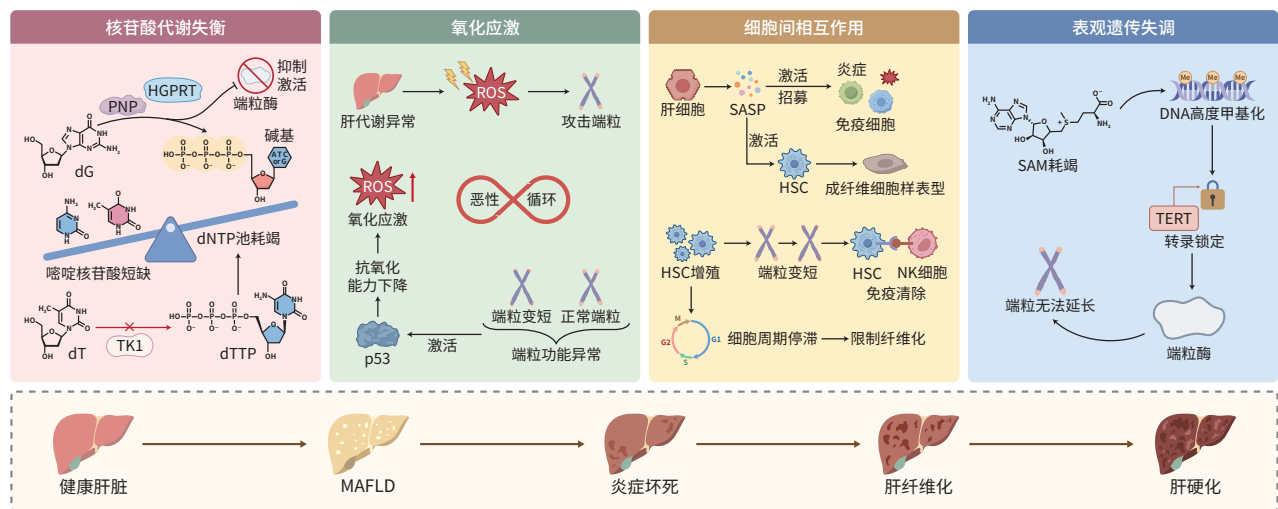
除上述间接干预手段之外,基于端粒调控机制的直接靶向策略为MAFLD提供了根源性干预思路,其中端粒酶激活是主要方向。研究表明,从黄芩中分离的环芳烃类化合物TA-65作为小分子激活剂,可在衰老动物模型中提升端粒酶活性并延缓端粒缩短^[67]。这一策略的病因学基础在于,端粒酶缺陷所致的端粒耗竭本身,已被证实是驱动包括肝损伤在内的全身性衰老与器官功能障碍的关键机制^[68]。因此,利用TA-65等药理学手段激活端粒酶以维持端粒稳态,为延缓MAFLD进展提供了潜在的直接干预途径。

综上,从利用端粒长度进行风险分层和早期预警,到采取饮食、衰老细胞清除、表型调节等间接干预,再到探索端粒酶激活等直接靶向策略,针对端粒相关细胞衰老的干预为MAFLD的精准管理提供了多层次、富有前景的新方向。然而,无论是间接还是直接策略,其特异

性、安全性及长期有效性仍是未来转化研究与临床应用需要解决的核心问题。

4 小结及展望

端粒已从单纯的细胞衰老标志,演变为参与MAFLD发生发展的核心驱动因素,其作用机制涉及核苷酸代谢、氧化应激、表观遗传调控、细胞间相互作用等多个方面(图1),共同构成了MAFLD向肝纤维化、肝硬化乃至HCC发展的关键病理基础,也奠定了其作为新型生物标志物与潜在治疗靶点的重要地位。尽管当前研究已初步揭示了端粒与MAFLD之间的密切关联,但其具体分子机制仍有待深入解析,临床转化之路也面临诸多挑战。未来研究应致力于深化端粒靶向干预策略的探索,推动相关标志物及治疗手段整合到MAFLD的精准诊疗体系中,有望为MAFLD患者提供新的诊疗思路与治疗希望。



注:MAFLD,代谢相关脂肪性肝病;dG,脱氧鸟苷;dT,脱氧胸苷;PNP,嘌呤核苷磷酸化酶;HGPRT,次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶;dNTP,脱氧核苷三磷酸;TK1,胸苷激酶1;dTTP,脱氧胸苷三磷酸;ROS,活性氧;p53,肿瘤蛋白p53;DNA,脱氧核糖核酸;SAM,S-腺苷甲硫氨酸;TERT,端粒逆转录酶;HSC,肝星状细胞;SASP,衰老相关分泌表型;NK细胞,自然杀伤细胞。

图1 端粒调控MAFLD作用机制图

Figure 1 Mechanism diagram of telomere regulation in MAFLD

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 赵一鸣负责选题及撰写论文;吴小梅、黄敬参与查找文献及修改论文;赵琦负责拟定思路;杨梅负责指导撰写文章。

参考文献:

- [1] LOOMBA R, WONG VW. Implications of the new nomenclature of steatotic liver disease and definition of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2024, 59(2): 150-156. DOI: 10.1111/apt.17846.

- [2] ESLAM M, NEWSOME PN, SARIN SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 202-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- [3] MIAO L, TARGHER G, BYRNE CD, et al. Current status and future trends of the global burden of MASLD[J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(8): 697-707. DOI: 10.1016/j.tem.2024.02.007.
- [4] DANPANICHKUL P, SUPARAN K, PRASITSUMRIT V, et al. Long-term outcomes and risk modifiers of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease between lean and non-lean populations[J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(1): 74-89. DOI: 10.3350/cmh.2024.0631.
- [5] SCHNEIDER CV, SCHNEIDER KM, TEUMER A, et al. Association of

- telomere length with risk of disease and mortality[J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(3): 291-300. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.7804.
- [6] SHIN HK, PARK JH, YU JH, et al. Association between telomere length and hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18004. DOI: 10.1038/s41598-021-97385-2.
- [7] ARAVINTHAN A, SCARPINI C, TACHTATZIS P, et al. Hepatocyte senescence predicts progression in non-alcohol-related fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(3): 549-556. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.031.
- [8] REVY P, KANNENGISSER C, BERTUCH AA. Genetics of human telomere biology disorders[J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(2): 86-108. DOI: 10.1038/s41576-022-00527-z.
- [9] TURNER KJ, VASU V, GRIFFIN DK. Telomere biology and human phenotype[J]. *Cells*, 2019, 8(1): 73. DOI: 10.3390/cells8010073.
- [10] TESMER VM, BRENNER KA, NANDAKUMAR J. Human POT1 protects the telomeric ds-ss DNA junction by capping the 5' end of the chromosome[J]. *Science*, 2023, 381(6659): 771-778. DOI: 10.1126/science.adi2436.
- [11] TAKAI H, ARIA V, BORGES P, et al. CST-polymerase α -primase solves a second telomere end-replication problem[J]. *Nature*, 2024, 627(8004): 664-670. DOI: 10.1038/s41586-024-07137-1.
- [12] ABDULKINA LR, AGABEKIAN IA, VALEEVA LR, et al. Comparative application of terminal restriction fragment analysis tools to large-scale genomic assays[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17194. DOI: 10.3390/ijms242417194.
- [13] LIM CJ, CECIL TR. Shaping human telomeres: From shelterin and CST complexes to telomeric chromatin organization[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 283-298. DOI: 10.1038/s41580-021-00328-y.
- [14] HUANG XQ, HUANG LY, LU JW, et al. The relationship between telomere length and aging-related diseases[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1): 72. DOI: 10.1007/s10238-025-01608-z.
- [15] SHIM HS, IACONELLI J, SHANG XY, et al. TERT activation targets DNA methylation and multiple aging hallmarks[J]. *Cell*, 2024, 187(15): 4030-4042. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.048.
- [16] HARLEY CB, FUTCHER AB, GREIDER CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts[J]. *Nature*, 1990, 345(6274): 458-460. DOI: 10.1038/345458a0.
- [17] ROSSIello F, JURK D, PASSOS JF, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(2): 135-147. DOI: 10.1038/s41556-022-00842-x.
- [18] DI MICCO R, KRIZHANOVSKY V, BAKER D, et al. Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 75-95. DOI: 10.1038/s41580-020-00314-w.
- [19] CAO TQ, LIU SM, WANG F, et al. Insufficient telomeric DNA damage response promotes chromosomal instability in aged oocytes[J]. *Sci Bull*, 2025. DOI: 10.1016/j.scib.2025.08.034. [Epub ahead of print]
- [20] JALAN-SAKRIKAR N, ANWAR A, YAQOOB U, et al. Telomere dysfunction promotes cholangiocyte senescence and biliary fibrosis in primary sclerosing cholangitis[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(20): e170320. DOI: 10.1172/jci.insight.170320.
- [21] DU K, UMBACH DS, WANG LY, et al. Targeting senescent hepatocytes for treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and multi-organ dysfunction[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3038. DOI: 10.1038/s41467-025-57616-w.
- [22] ALARABI M, PAN ZY, ROMERO-GÓMEZ M, et al. Telomere length and mortality in lean MAFLD: The other face of metabolic adaptation[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(5): 1448-1458. DOI: 10.1007/s12072-024-10701-6.
- [23] CHEN C, WANG L. Aging and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A bidirectional relationship[J]. *Front Med*, 2025, 19(3): 427-438. DOI: 10.1007/s11684-025-1133-7.
- [24] GU L, ZHU YH, NANDI SP, et al. FBP1 controls liver cancer evolution from senescent MASH hepatocytes[J]. *Nature*, 2025, 637(8045): 461-469. DOI: 10.1038/s41586-024-08317-9.
- [25] SUNG JY, KIM JH. Telomere-metabolism-immunity axis in sarcoma: Immune evasion mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(10): e70504. DOI: 10.1002/ctm2.70504.
- [26] BAHAT A, MILENKOVIC D, CORS E, et al. Ribonucleotide incorporation into mitochondrial DNA drives inflammation[J]. *Nature*, 2025, 647(8090): 726-734. DOI: 10.1038/s41586-025-09541-7.
- [27] PETERSEN MB, CHHETRI G, SOMYAJIT K. Metabolic control of replisome plasticity in genome surveillance[J]. *Trends Cell Biol*, 2025, 35(10): 880-892. DOI: 10.1016/j.tcb.2025.01.006.
- [28] LI C, STOMA S, LOTTA LA, et al. Genome-wide association analysis in humans links nucleotide metabolism to leukocyte telomere length[J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 106(3): 389-404. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.02.006.
- [29] TUMMALA H, WALNE A, BUCCAFUSCA R, et al. Germline thymidylate synthase deficiency impacts nucleotide metabolism and causes dyskeratosis congenita[J]. *Am J Hum Genet*, 2022, 109(8): 1472-1483. DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.06.014.
- [30] MANNHERZ W, AGARWAL S. Thymidine nucleotide metabolism controls human telomere length[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(4): 568-580. DOI: 10.1038/s41588-023-01339-5.
- [31] MANNHERZ W, CROMPTON A, LAMPL N, et al. Metabolic constraint of human telomere length by nucleotide salvage efficiency[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3000. DOI: 10.1038/s41467-025-58221-7.
- [32] DONNE R, SAROUL-AINAMA M, CORDIER P, et al. Replication stress triggered by nucleotide pool imbalance drives DNA damage and cGAS-STING pathway activation in NAFLD[J]. *Dev Cell*, 2022, 57(14): 1728-1741. e6. DOI: 10.1016/j.devcel.2022.06.003.
- [33] YANG HQ, CHEN LL, LIU YH. Association of leukocyte telomere length with the risk of digestive diseases: A large-scale cohort study[J]. *Chin Med J*, 2025, 138(1): 60-67. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002994.
- [34] ZHANG B, HUANG Y, LI XD. Diets with higher inflammatory and insulinemic potential are associated with shorter relative telomere length[J]. *Nutr Res Pract*, 2025, 19(4): 621-634. DOI: 10.4162/nrp.2025.19.4.621.
- [35] IQBAL MJ, KABEER A, ABBAS Z, et al. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 7. DOI: 10.1186/s12964-023-01398-5.
- [36] HUO ZY, CHEN YJ, HUANG YT, et al. Long-term prognosis of lean MASLD: Evidence from three population-based prospective cohorts[J]. *Gut*, 2025: gutjnl-gu2025-336127. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-336127.
- [37] CASAGRANDE S, HAU M. Telomere attrition: Metabolic regulation and signalling function?[J]. *Biol Lett*, 2019, 15(3): 20180885. DOI: 10.1098/rsbl.2018.0885.
- [38] KAWANISHI S, OIKAWA S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1019: 278-284. DOI: 10.1196/annals.1297.047.
- [39] KENDELLEN MF, BARRIENTOS KS, COUNTER CM. POT1 association with TRF2 regulates telomere length[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(20): 5611-5619. DOI: 10.1128/MCB.00286-09.
- [40] LI YL, CHANG JT, LEE LY, et al. GDF15 contributes to radioresistance and cancer stemness of head and neck cancer by regulating cellular reactive oxygen species via a SMAD-associated signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1508-1528. DOI: 10.18632/oncotarget.13649.
- [41] BARNES RP, de ROSA M, THOSAR SA, et al. Telomeric 8-oxoguanine drives rapid premature senescence in the absence of telomere shortening[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2022, 29(7): 639-652. DOI: 10.1038/s41594-022-00790-y.
- [42] SAHIN E, COLLA S, LIESA M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise[J]. *Nature*, 2011, 470(7334): 359-365. DOI: 10.1038/nature09787.
- [43] YOUNOSSI Z, ANSTEE QM, MARIETTI M, et al. Global burden of

- NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(1): 11-20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.
- [44] LI YY. Modern epigenetics methods in biological research[J]. *Methods*, 2021, 187: 104-113. DOI: 10.1016/j.ymeth.2020.06.022.
- [45] LU SC, MATO JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4): 1515-1542. DOI: 10.1152/physrev.00047.2011.
- [46] HERNANDEZ-MEZA G, von FELDEN J, GONZALEZ-KOZLOVA EE, et al. DNA methylation profiling of human hepatocarcinogenesis[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 183-199. DOI: 10.1002/hep.31659.
- [47] ESOP I D, GRAHAM MK, BROSNAN-CASHMAN JA, et al. Pervasive promoter hypermethylation of silenced TERT alleles in human cancers[J]. *Cell Oncol*, 2020, 43(5): 847-861. DOI: 10.1007/s13402-020-00531-7.
- [48] YU F, THIESEN J, STRÄTLING WH. Histone deacetylase-independent transcriptional repression by methyl-CpG-binding protein 2[J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(10): 2201-2206. DOI: 10.1093/nar/28.10.2201.
- [49] LEWIS KA, TOLLEFSBOL TO. Regulation of the telomerase reverse transcriptase subunit through epigenetic mechanisms[J]. *Front Genet*, 2016, 7: 83. DOI: 10.3389/fgene.2016.00083.
- [50] FERNÁNDEZ-RAMOS D, LOPITZ-OTSOA F, LU SC, et al. S-adenosylmethionine: A multifaceted regulator in cancer pathogenesis and therapy[J]. *Cancers*, 2025, 17(3): 535. DOI: 10.3390/cancers17030535.
- [51] CHEN Z, ZHANG XM, DENG MX, et al. Epigenetic reprogramming induced by key metabolite depletion is an evolutionarily ancient path to tumorigenesis[J]. *Dis Model Mech*, 2025, 18(6): dmm052313. DOI: 10.1242/dmm.052313.
- [52] HUANG BL, HU XW. Causality of aging hallmarks[J]. *Aging Dis*, 2025. DOI: 10.14336/AD.2025.0541. [Epub ahead of print]
- [53] YANG Y, JN-SIMON N, HE YH, et al. A BCL-xL/BCL-2 PROTAC effectively clears senescent cells in the liver and reduces MASH-driven hepatocellular carcinoma in mice[J]. *Nat Aging*, 2025, 5(3): 386-400. DOI: 10.1038/s43587-025-00811-7.
- [54] DU K, WANG LY, JUN JH, et al. Aging promotes metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by inducing ferroptotic stress[J]. *Nat Aging*, 2024, 4(7): 949-968. DOI: 10.1038/s43587-024-00652-w.
- [55] DU K, UMBACH DS, REN NS, et al. Cellular senescence in liver diseases: From molecular drivers to therapeutic targeting[J]. *J Hepatol*, 2026, 84(1): 194-212. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.08.021.
- [56] SANFELIU-REDONDO D, GIBERT-RAMOS A, GRACIA-SANCHO J. Cell senescence in liver diseases: Pathological mechanism and therapeutic opportunity[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(7): 477-492. DOI: 10.1038/s41575-024-00913-4.
- [57] KIM D, DANPANICHKUL P, WIJARNPREETCHA K, et al. Leukocyte telomere shortening in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and all-cause/cause-specific mortality[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30(4): 982-986. DOI: 10.3350/cmh.2024.0691.
- [58] JURK D, WILSON C, PASSOS JF, et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice[J]. *Nat Commun*, 2014, 2: 4172. DOI: 10.1038/ncomms5172.
- [59] SCHAFER MJ, WHITE TA, IJIMA K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14532. DOI: 10.1038/ncomms14532.
- [60] TANG LX, LI DK, MA Y, et al. The association between telomere length and non-alcoholic fatty liver disease: A prospective study[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 427. DOI: 10.1186/s12916-023-03136-7.
- [61] WANG HL, LIU ZQ, FAN H, et al. Association between advanced fibrosis and epigenetic age acceleration among individuals with MASLD[J]. *J Gastroenterol*, 2025, 60(3): 306-314. DOI: 10.1007/s00535-024-02181-0.
- [62] TORRES-OTEROS D, PARILLI-MOSER I, LAVERIANO SANTOS EP, et al. Unveiling the impact of peanut consumption on telomere length in young and healthy individuals: Insights from the ARISTOTLE study: A randomized clinical trial[J]. *Antioxidants*, 2025, 14(4): 467. DOI: 10.3390/antiox14040467.
- [63] KIRKLAND JL, TCHKONIA T. Senolytic drugs: From discovery to translation[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(5): 518-536. DOI: 10.1111/joim.13141.
- [64] BLAGOSKLONNY MV. Rapamycin for longevity: Opinion article[J]. *Aging*, 2019, 11(19): 8048-8067. DOI: 10.18632/aging.102355.
- [65] KULKARNI AS, GUBBI S, BARZILAI N. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1): 15-30. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.001.
- [66] GORGOLIS V, ADAMS PD, ALIMONTI A, et al. Cellular senescence: Defining a path forward[J]. *Cell*, 2019, 179(4): 813-827. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.005.
- [67] BERNARDES DE JESUS B, SCHNEEBERGER K, VERA E, et al. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence[J]. *Aging Cell*, 2011, 10(4): 604-621. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00700.x.
- [68] RUDOLPH KL, CHANG S, LEE HW, et al. Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice[J]. *Cell*, 1999, 96(5): 701-712. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80580-2.

收稿日期: 2025-11-02; 录用日期: 2025-12-09

本文编辑: 王莹

引证本文: ZHAO YM, WU XM, HUANG J, et al. Regulatory mechanism of telomere in metabolic associated fatty liver disease and related targeted therapies[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(6): 1411-1418.

赵一鸣, 吴小梅, 黄敬, 等. 端粒对代谢相关脂肪性肝病的调控作用机制及相关靶向治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(6): 1411-1418.