



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Novel targets in the liver to treat cardiometabolic diseases

Ge, X.

Citation

Ge, X. (2026, January 15). *Novel targets in the liver to treat cardiometabolic diseases*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4286936>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4286936>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

摘要

肥胖已成为全球范围内日益严重的流行病。截至 2022 年，全球肥胖成年人已超过 8.9 亿人，预计到 2035 年将进一步增长近 70%。因此，肥胖引发的心脏代谢性疾病发病率显著上升，已成为严重影响生活质量并威胁长期健康结局的重大公共卫生问题。尽管目前已有多种治疗策略，但疗效仍有限，这凸显了开发新型治疗手段的迫切性。基于此，本论文旨在探索针对心脏代谢性疾病，尤其是代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD）和动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）的新型治疗靶点。

在**第一章**中，我系统介绍了肥胖与心脏代谢性疾病的关系，以及 MASLD 和 ASCVD 的病理机制。同时，对现有治疗策略，包括生活方式干预和药物治疗的疗效及其局限性进行了综述，并提出了若干具有潜力的新型治疗靶点。由于肝脏在脂质代谢和炎症调控中起核心作用，并显著影响 MASLD 和 ASCVD 的发生发展，本论文的主要研究靶点集中于肝脏，包括肝 X 受体（liver X receptor, LXR）、肝脂酶（hepatic lipase, HL）以及 ATP 结合盒转运蛋白 A6（ATP-binding cassette transporter A6, ABCA6）。

肝 X 受体（LXR）激活被认为是防治 MASLD 和 ASCVD 的潜在策略，其机制在于增强巨噬细胞胆固醇外排并抑制炎症。然而，合成 LXR 激动剂常会诱导肝细胞脂质合成，导致脂肪肝和高脂血症等副作用。去甲胆甾醇（desmosterol）是通过 $\Delta 24$ -脱氢胆固醇还原酶（DHCR24）转化为胆固醇的内源性 LXR 配体，在巨噬细胞中活性强，但在肝细胞中作用有限。在**第二章**中，我们探讨了通过抑制 DHCR24 提高去甲胆甾醇水平对 MASLD 的影响。利用 APOE*3-Leiden.CETP 小鼠（人源化脂蛋白代谢模型，能在高脂高胆固醇饮食下产生类似人类的 MASLD 特征），结果显示，8 周 SH42（DHCR24 特异性抑制剂）治疗可显著提高肝脏及血浆去甲胆甾醇水平，降低肝脏脂质含量及脂肪变性评分，同时减少血浆脂肪酸和胆固醇酯浓度。流式细胞分析显示，SH42 可通过抑制 Kupffer 细胞活化和单核细胞浸润来减轻肝脏炎症。LXR 缺失完全消除了 SH42 的这些有益作用。此外，SH42 还降低了肝脏胶原含量和血浆丙氨酸转氨酶水平。综上，DHCR24 抑制通过严格依赖 LXR 的机制预防饮食诱导的肝脂肪变性与炎症，同时不会引起高脂血症，提示其可能成为 MASLD 的潜在新型治疗策略。

鉴于 DHCR24 抑制通过 SH42 处理对预防 MASLD 的抗炎作用具有潜力，**第三章**进一步评估了 SH42 对动脉粥样硬化发展的保护作用。在 APOE*3-Leiden.CETP 小鼠和 LDL 受体缺失（*Ldlr*^{-/-}）小鼠（分别为脂质驱动和炎症驱动的动脉粥样硬化模型）中进行研究。结果显示，SH42 在两种模型中均提高肝脏和血浆去甲胆甾醇水平，而不影响血浆脂质。在 APOE*3-Leiden.CETP 小鼠中，SH42 可降低肝脏脂质含量；在 *Ldlr*^{-/-} 小鼠中，可调节循环单核细胞群体。然而，持续 13–15 周治疗未能减轻动脉粥样硬化病变，这可能与系统给药后 SH42 在斑块巨噬细胞内的积累量不足有关，提示未来可开发靶向病变巨噬细胞的 DHCR24 抑制策略以优化疗效。

第四章探讨了通过加速脂蛋白甘油三酯（TG）和/或磷脂（PL）水解实现脂蛋白重塑的新型 ASCVD 治疗策略。肝脂酶（HL）是一种肝结合蛋白，具有磷脂酶和 TG 水解活性，参与循环脂

蛋白的代谢。在一法国家系中发现的 HL 获得性功能突变体 HL-E97G 表现出选择性增强的磷脂酶活性，其携带者血脂水平极低。本研究通过 AAV8 介导肝靶向基因转导，在 APOE*3-Leiden.CETP 小鼠和 *Ldlr*^{-/-} 小鼠中分别表达 HL-WT 或 HL-E97G。结果显示，HL-E97G 在 APOE*3-Leiden.CETP 小鼠中显著降低血浆总胆固醇水平，部分机制为增强肝脏对 (V) LDL 的摄取，同时伴随主动脉根部粥样斑块明显减少。HL-E97G 在 *Ldlr*^{-/-} 小鼠中同样可显著降低血浆胆固醇水平，并减轻主动脉根部和主动脉弓的动脉粥样硬化病变，提示增强 HL 磷脂酶活性可独立于 LDLR 途径促进血浆 (V) LDL 清除，在家族性高胆固醇血症患者中具有潜在治疗价值。

脂质在细胞与器官之间的运输对于维持细胞和器官功能至关重要，并且对心脏代谢性疾病的发展具有重要影响，其中 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白起着关键作用。ABCA1、ABCG1 以及 ABCG5/ABCG8 在调控胆固醇运输与代谢及防治心脏代谢性疾病中的作用已被广泛研究。除了这些被深入研究的 ABC 转运蛋白外，新兴证据表明还有其他 ABC 转运蛋白参与胆固醇的运输。其中，ABCA6 被认为是调控胆固醇代谢及相关疾病的潜在新型靶点。ABCA6 主要在肝细胞中表达，其错义变异 rs77542162 在荷兰人群中已被发现与血胆固醇升高相关。在第五章中，我们旨在阐明 ABCA6 错义变异与高胆固醇血症相关的潜在机制，并评估其对动脉粥样硬化的影响。为此，我们利用 UK Biobank 不仅验证了这些发现，还揭示 rs77542162 与循环非高密度脂蛋白胆固醇及 ApoB 水平升高相关。此外，在使用联合队列进行的双样本孟德尔随机化分析中，我们发现该变异与缺血性心脏病风险呈方向一致但不显著的增加趋势。进一步分析显示，肝脏 ABCA6 基因表达与人体循环中极低密度脂蛋白 (VLDL) 残余胆固醇水平呈负相关，提示肝脏在 ABCA6 对胆固醇代谢影响中具有核心作用。因此，我们在 APOE*3-Leiden.CETP 小鼠 (西式高脂饮食饲喂) 中，通过 AAV-CRISPR 技术实现了肝细胞特异性 *Abca6* 敲除。结果显示，*Abca6* 敲除导致肝细胞质膜胆固醇积聚，并降低 LDL 受体 (LDLR) 丰度，从而减少肝脏对残余 VLDL 的摄取，增加血浆非高密度脂蛋白胆固醇水平，并加重动脉粥样硬化发展。在 *Ldlr*^{-/-} 小鼠中，*Abca6* 敲除未影响非高密度脂蛋白胆固醇水平，证实其升高胆固醇的作用依赖于 LDLR 的减少。综上所述，ABCA6 通过促进肝脏 LDLR 介导的脂蛋白清除发挥作用，因此是治疗高胆固醇血症并防护动脉粥样硬化的潜在治疗靶点。

第六章 总结并讨论了本论文的研究成果。总体而言，本研究发现了三种具有潜力的新型治疗靶点，即 LXR、HL 和 ABCA6，用于防治心脏代谢性疾病，尤其是 MASLD 和 ASCVD。具体而言，研究表明：通过 DHCR24 抑制诱导去甲胆固醇介导的 LXR 激活可抑制炎症并预防 MASLD；增强 HL 磷脂酶活性以及上调肝脏 ABCA6 的表达或功能可降低动脉粥样硬化相关脂质水平，从而减轻 ASCVD 风险。本论文为这些新型靶点的治疗潜力提供了重要实验依据，并为进一步阐明其作用机制及推动临床转化应用奠定了基础。