

细胞衰老在非酒精性脂肪肝中的发病机制研究

黄丽媛¹, 陈兆斌¹, 张晶^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年1月8日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月14日

摘要

衰老是生物界的普遍规律, 细胞衰老是细胞的一种最基本的生物学行为, 也是一个应激导致细胞生长停滞的生理过程。近年来, 基础和临床研究均发现衰老肝脏细胞和年轻肝脏细胞具有在代谢活性、基因分子及免疫分子等都具有明显差异, 并显示出与该差异相关的特征性形态和生理变化, 参与慢性肝病的发生发展。本文关于细胞衰老与NAFLD的关系及衰老诱发肝脏相关代谢性系列疾病的发生发展机制进行综述, 为防治非酒精性脂肪肝提供新的研究思路。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, 代谢性疾病, 细胞衰老, 机制

Study on the Pathogenesis of Cell Senescence in Non-Alcoholic Fatty Liver

Liyuan Huang¹, Zhaobin Chen¹, Jing Zhang^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jan. 8th, 2024; accepted: Mar. 8th, 2024; published: Mar. 14th, 2024

Abstract

Senescence is a universal law in the biological world. Cell senescence is not only one of the most basic biological behaviors of cells, but also a physiological process in which stress leads to cell growth stagnation. In recent years, basic and clinical studies have found that there are significant differences in metabolic activity, gene molecules and immune molecules between aging liver cells and young liver cells, and show characteristic morphological and physiological changes related to

*通讯作者。

this difference. Participate in the occurrence and development of chronic liver disease. This article reviews the relationship between cell senescence and NAFLD and the mechanism of occurrence and development of liver-related metabolic diseases induced by aging, in order to provide new research ideas for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver.

Keywords

Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic Disease, Cell Senescence, Mechanism

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确肝损伤因素所致的,以肝脏脂肪变性为主要特征的临床病理综合征。由于肥胖症和2型糖尿病(type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)的大流行,NAFLD已成为全球范围内最常见的肝脏病因,全球范围内约有10亿人患病,我国NAFLD的患病率约29.2%,目前,NAFLD已成为全球第一大慢性肝病、肝移植第二大原因,由其导致的死亡病例逐年增加,成为严重危害人类健康的疾病[1][2]。近几年研究发现,肝细胞衰老与肝病的发生密切相关,通过调控肝细胞的衰老机制,可以发现相关的肝脏衰老指标与肝脏代谢功能出现明显差异,进而导致NAFLD等一系列相关疾病[3][4]。同时我们还发现细胞衰老不仅导致肝脏疾病,还与其他糖尿病、高血脂等代谢类疾病密不可分。开发靶向衰老的药物或衰老途径的分子靶点,有助于快速解决全球细胞衰老相关疾病的医疗负担。本文通过细胞衰老的发病机制进行综述,为防治非酒精性脂肪肝提供新的研究思路。

2. 细胞衰老与 NAFLD 的关系

衰老的肝脏会发生一系列生理变化,包括肝脏体积下降、肝脏致密体室(脂褐素)增加、某些药物的I期代谢中度下降、多种蛋白质表达的变化和、肝胆功能减弱。以及在胰岛素抵抗、氧化应激、细胞凋亡、细胞因子和脂肪因子等刺激下可能导致衰老的肝脏再生能力下降、NAFLD的发生和进展[5]。1986年,波普尔首次研究了肝脏与年龄相关的变化,发现在衰老的肝细胞中脂褐素增加[6]。由此国内外开始研究肝细胞衰老与肝脏疾病的关系。

近几年研究发现,NAFLD与肝脏的细胞衰老密切相关。衰老的肝脏细胞比年轻的肝脏细胞表现出更严重的生化、血液学和组织学变化。而NAFLD与内脏肥胖、胰岛素抵抗、高血压和血脂异常有关,被认为是代谢综合征的肝脏表现[7]。目前已有相关研究证实,高血糖、冠心病、血脂异常等代谢综合征患病原因与细胞衰老有关[8][9][10],因而我们考虑,NAFLD与其他相关代谢综合征一样,均与细胞衰老有关。针对代谢综合征,它具有可改变的风险因素和成功的生活方式干预,近期也有相关研究发现,运动和饮食干预都减轻了衰老相关标志物SASP(SA- β -gal染色、SA- β -gal活性、唇褐黄素、P53、p16和p21等)所示的肝脏衰老,SASP活性主要通过NF- κ B和CCAAT/增强子结合蛋白-b(C/EBPb)在转录水平上调控制[11]。Yu Gao等人发现运动刺激肌肉产生FGF21并分泌到循环中,从而远程调节肝脏脂肪吞噬,从而改善NAFLD和肝脏衰老。并发现FFA抑制AMPK/ULK1通路,抑制自噬和脂溶性,外源性FGF21的调节可改善AMPK/ULK1通路[12]。陈茗通过研究证实了D-半乳糖诱导的衰老模型小鼠肝脏组织中氧化

应激水平升高, 抗氧化能力降低。褐藻胶寡糖可以显著改善 D-半乳糖诱导的衰老模型, 小鼠肝脏损伤, 其机制可能与褐藻胶寡糖激活肝脏细胞中 Nrf2/HO-1 信号通路, 从而增强肝脏组织的抗氧化能力并抑制氧化应激水平有关[13]。近几年国内外很多研究发现细胞衰老会使 NAFLD 易感, 但具体的通路和分子仍待研究。

3. 细胞衰老在肝脏相关疾病中的作用

1) 肝纤维化。肝纤维化的特征是细胞外基质(ECM)的过度积累, 被认为是介于普通肝病与终末期肝病的中间阶段, 造成肝纤维化的病因有很多, 目前了解的包括病毒感染、自身免疫相关、酒精损伤、毒性损伤、代谢紊乱及遗传等, 晚期的肝纤维化也认为是可逆转的[14]。目前研究证实, 逆转肝纤维化命运的策略主要包括促使肝脏星形细胞(HSC)的细胞衰老与细胞凋亡。例如 IL-22、IL-10 可通过 STAT3 诱导 HSC 的细胞衰老并可缓解甚至逆转肝纤维化[15] [16] [17], 然而 HSC 细胞衰老与肝脏整体细胞衰老无关, 在对比老年小鼠与年轻小鼠中的肝纤维化程度得出, 肝细胞衰老不仅对肝纤维化的逆转毫无帮助, 甚至会加速促进肝脏的纤维化[16]。研究发现, 通过慢性应激小鼠的肝脏纤维化程度进一步加重, 其衰老相关标志物, β -半乳糖苷酶、p21 也随之升高, IGF-1 (IGF-1 是胰岛素样生长因子家族中的一员, 具有改善细胞衰老及功能)相对降低[18]。另有研究发现, 衰老的肝细胞会诱导基因应激产生大量 IL-6, 而 IL-6 进一步激活癌基因诱导的细胞衰老, 从而形成反馈机制促进肝纤维化的发生发展, 这被称为“衰老传染”[19]。参与胆汁淤积性肝纤维化的始发与中心环节为胆管上皮细胞, 研究发现, 在肝纤维化的肝样本中, 衰老的胆管上皮细胞一系列趋化因子和内环境的改变, 会在衰老胆管细胞的导管反应中促进肝纤维化的发展[20], 此外, 有研究发现, IL-6 通过 JAK-STAT3-SNAIL 信号通路, 可使胆管上皮细胞中的衰老指标 SA- β -gal 表达降低, 意味着 IL-6 参与抑制胆管上皮细胞衰老, 反而促进胆汁淤积性肝纤维化的发生发展[21]。

2) 肝硬化。肝硬化为肝纤维化的晚期表现, 是各种慢性肝病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段[22]。晚期肝硬化一般情况下不可逆转, 并有进展为肝细胞癌的趋势。研究发现, 在肝硬化的标本中, 会出现明显的端粒缩短的征象, 并与肝纤维化及肝细胞癌有明显的关系[23]。在小鼠中, 建立了端粒酶敲除模型中发现, 通过诱导临界短端粒可以导致细胞衰老[24], 因此肝硬化中存在明显的细胞衰老现象。此外, 在纵向研究中发现, 衰老与肝硬化的发生发展有关[25]。然而, 目前对于衰老影响肝硬化进展的具体机制仍不明确。

3) 肝细胞癌。肝细胞癌是目前中国排名第四的癌症和第二大癌症相关死亡原因[26]。目前研究证实, 肝细胞衰老与肝细胞癌疾病进展有明显相关性。研究数据证实, 在小鼠模型在没有衰老细胞免疫监视的情况下, 衰老的肝细胞会发展成肝癌[27]。一组特殊的含有 Jumonji (JmjC)结构域的组蛋白去甲基酶被证明在衰老过程中通过影响衰老相关细胞周期及影响 SAHF (衰老相关的异染色质焦点, 导致促进增殖的基因沉默, 如 E2F)和 SASP (衰老相关分泌表型), 并可能促进肿瘤的发生[28]。此外, 研究发现, 衰老细胞可以分泌相关 SASP (如 IL-6、IL-8 等)诱导上皮-间充质转变(EMT)及微环境的改变, 促进肿瘤细胞的产生及多阶段进化[29]。此外, 研究发现, NAFLD 导致的肝细胞癌, 有近一半没有出现肝硬化的情况, 在人类 NAFLD 相关的肝细胞癌中, 癌相关的成纤维细胞和非肿瘤性肝星状细胞显示出与来自常规 HCC 的那些相比, 衰老和 SASP 标记物的表达增加, 这表示除常规相关通路导致肝细胞癌以外, 还有其他的通路会导致肝细胞癌的产生, 这个通路可能与细胞衰老的通路有关[30]。

4. 细胞衰老在肝脏疾病中的机制研究

1) miRNAs 与细胞衰老。miRNA 是在一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA, 长约 20~25 个核苷酸。miRNA 的合成是由 RNA 聚合酶 II 从 miRNA 基因转录形成初级 miRNA (pri-miRNA)开始的。近

年, microRNA (miRNA)的发现和解析揭示了一种新的基因调控机制[31]。Judith Campisi 等人发现 p53 和视网膜母细胞瘤(Rb)肿瘤抑制途径对于衰老过程中生长停滞的建立和维持至关重要[32]。此后研究发现,在细胞衰老过程中,多种 miRNAs 参与调节 p53 途径。从而调节相关的肝脏疾病的发生和进展。2003 年, Beausejour 等人发现, p16/pRB 途径对于确保衰老生长停滞基本上是不可逆的, 并且对随后的 p53, pRB 或两者的失活无效似乎特别重要[33]。尽管 pRB 途径对于衰老细胞中基因的转录抑制至关重要, 但其在衰老时诱导基因表达的作用尚不清楚。2010 年, Hamrick 等在小鼠骨骼肌衰老过程中发现 57 个差异表达的 miRNA, 其中 miR-7、miR-468、miR-542 和 miR-698 表达量显著升高, miR-124a、miR-181a、miR-221、miR-382、miR-434 和 miR-455 表达下调。Li 等在衰老小鼠脑组织中找出 70 个表达上调的 miRNA, 显示出这些 miRNA 特有的组织表达特异性[34] [35] [36]。2012 年, 张玉浩发现, LPK (L 型丙酮酸激酶)基因通过 DNA 甲基化可以调控糖脂代谢, 并且在 NAFLD 模型中表达下调[37]。2020 年, 谢益文等人发现, SIRT6 在疾病进展中出现与 NAFLD 疾病的发展机制相一致的趋势, 推断出 SIRT6 基因在肝细胞衰老过程中起着重要作用[38]。目前关于具体的 miRNAs 在肝脏衰老中的机制和途径, 仍待继续研究。

2) 细胞衰老与免疫反应。研究发现许多肝病的发病机制是免疫介导的, 免疫系统也会随着年龄的增长而改变, 影响肝病的临床表现。2008 年, Valery Krizhanovsky 等人提出, 衰老细胞主要来自活化的肝星状细胞, 其最初在响应肝损伤时增殖并产生沉积在纤维化疤痕中的细胞外基质。这些数据表明, 与年轻组相比, 老年大鼠的肝脏可能含有更少、更大的星状细胞[39]。近年德比约蒂昆杜等人发现, 肥大细胞在肝损伤和疾病进展中的一些作用; 且肥大细胞诱导的肝脏衰老主要是通过激活胆管细胞中 P16INK4a 来实现的[40]。2018 年, 何玉廷等人发现, 肝脏衰老过程中, 肝脏通过应激反应激活, 炎性小体激活诱导的白介素释放增加, 启动炎症反应, 在衰老早期能一定程度上保护肝脏免受有害因子的侵袭, 然而炎性小体持续激活, 可打破肝脏促炎和抗炎的动态平衡, 慢性炎症造成肝微环境改变[12]。同样研究发现, p53 通过直接和间接机制调控肝脏内微环境影响肝脏细胞衰老, 比如, 由 p53 触发衰老的细胞可以将 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞募集到炎症部位, 增强免疫功能, 限制新生血管产生[27] [39] [41]。

3) 细胞衰老与胰岛素抵抗。研究表明, 细胞衰老分别或者同时在肝脏的脂质代谢、胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)等中发挥特有的调控作用。近年, 细胞衰老通过调控 miRNA 的变化进而在糖类代谢等方面的作用受到越来越广泛的重视, 并且目前还没有确定或统一的 miRNA 集来表征代谢疾病的各种亚表型[42]。研究较多的相关通路主要有: miR-155、miR-21、miR-34a、miR-122 [43]等, 这些 miRNA 在人类 NAFLD 以及高脂饮食诱导构建的小鼠 NAFLD 模型肝组织中表达异常, 认为可能通过对肝脏胰岛素代谢的调控以及胆固醇和脂肪酸之间的平衡调节, 直接参与了 NAFLD 的形成过程[36]。2019 年, Allyson K 发现, 衰老细胞清除可能是减轻肥胖相关代谢功能障碍的有效策略, 衰老细胞不仅通过衰老相关分泌表型(SASP)直接驱动胰岛素抵抗, 而且促进脂肪组织免疫细胞浸润, 损害祖细胞功能[44]。SASP 蛋白的分泌被认为通过炎性细胞募集来诱导衰老细胞的清除, 从而促进愈合和恢复组织的稳态。然而, 未被免疫系统清除的存活的衰老细胞继续分泌 SASP 蛋白, 并导致器官功能障碍[45]。Liangshuai Yuan 通过研究结果表明, 线粒体损伤和胞质 DNA 传感器 c GAS-STING-IRF3 信号在棕榈酸诱导的 YAP 失调和血管生成抑制中起重要作用。表示这一机制与胰岛素抵抗中的细胞衰老有一定意义[46]。胰岛素抵抗是 NAFLD 最重要的病因, YasarColak 等人发现, SIRT1 的激活通过血糖血脂调节、细胞衰老等与 NAFLD 病理生理相关的代谢活动中显示出积极的作用, 有望进一步成为控制 NAFLD 的具体靶点[47]。

5. 总结与展望

国内外研究均证实, 通过细胞衰老途径会诱导 NAFLD、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌等肝相关疾病发生发展, 而代谢性疾病与肝脏疾病密不可分。关于细胞衰老的研究与应用虽然证实与代谢性疾病有明

确的相关,并已经取得了很大的进展,但是在 NAFLD、肝细胞衰老等相关的研究领域仍然待研究及探讨,并且目前大多数研究存在于动物实验模型中,这就需要有更多更深入的生物基础研究和临床研究进行更进一步探讨和分析,为 NAFLD 患者尤其是合并代谢性疾病预防和早期干预提供理论及科学依据。

参考文献

- [1] 曹巍, 孟宪红. 新型降糖药在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2022, 31(6): 705-709.
- [2] 金玉, 武晓旭, 李秋娟, 关怀. 非酒精性脂肪性肝病流行现状调查[J]. 人民军医, 2021, 64(5): 425-428.
- [3] He, Y., Su, Y., Duan, C., *et al.* (2023) Emerging Role of Aging in the Progression of NAFLD to HCC. *Ageing Research Reviews*, **84**, Article ID: 101833. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101833>
- [4] Ge, T., Shao, Y., Bao, X., Xu, W. and Lu, C. (2023) Cellular Senescence in Liver Diseases: From Mechanisms to Therapies. *International Immunopharmacology*, **121**, Article ID: 110522. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110522>
- [5] Baboota, R.K., Rawshani, A., Bonnet, L., *et al.* (2022) BMP4 and Gremlin 1 Regulate Hepatic Cell Senescence during Clinical Progression of NAFLD/NASH. *Nature Metabolism*, **4**, 1007-1021. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00620-x>
- [6] Popper, H. (1986) Aging and the Liver. *Progress in Liver Diseases*, **8**, 659-683.
- [7] Bril, F., Sanyal, A. and Cusi, K. (2023) Metabolic Syndrome and Its Association with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, **27**, 187-210. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.01.002>
- [8] Booth, L.K., Redgrave, R.E., Tual-Chalot, S., Spyridopoulos, I., Phillips, H.M. and Richardson, G.D. (2023) Heart Disease and Ageing: The Roles of Senescence, Mitochondria, and Telomerase in Cardiovascular Disease. *Subcellular Biochemistry*, **103**, 45-78. https://doi.org/10.1007/978-3-031-26576-1_4
- [9] Iwasaki, K., Abarca, C. and Aguayo-Mazzucato, C. (2023) Regulation of Cellular Senescence in Type 2 Diabetes Mellitus: From Mechanisms to Clinical Applications. *Diabetes & Metabolism Journal*, **47**, 441-453. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0416>
- [10] Xiang, Q., Tian, F., Xu, J., Du, X., Zhang, S. and Liu, L. (2022) New Insight into Dyslipidemia-Induced Cellular Senescence in Atherosclerosis. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, **97**, 1844-1867. <https://doi.org/10.1111/brv.12866>
- [11] Engelmann, C. and Tacke, F. (2022) The Potential Role of Cellular Senescence in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 652. <https://doi.org/10.3390/ijms23020652>
- [12] Gao, Y., Zhang, W., Zeng, L.Q., *et al.* (2020) Exercise and Dietary Intervention Ameliorate High-Fat Diet-Induced NAFLD and Liver Aging by Inducing Lipophagy. *Redox Biology*, **36**, Article ID: 101635. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101635>
- [13] 陈茗, 冯文静, 胡松, 刘佳, 王珊, 毛拥军. 褐藻胶寡糖对 D-半乳糖诱导的衰老模型小鼠肝脏损伤的保护作用及其机制[J]. 精准医学杂志, 2022, 37(3): 217-221. <https://doi.org/10.13362/J.Jpmed.202203007>
- [14] Zoubek, M.E., Trautwein, C. and Strnad, P. (2017) Reversal of Liver Fibrosis: From Fiction to Reality. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **31**, 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.005>
- [15] Kong, X., Feng, D., Wang, H., *et al.* (2012) Interleukin-22 Induces Hepatic Stellate Cell Senescence and Restricts Liver Fibrosis in Mice. *Hepatology*, **56**, 1150-1159. <https://doi.org/10.1002/hep.25744>
- [16] Delire, B., Lebrun, V., Selvais, C., *et al.* (2016) Aging Enhances Liver Fibrotic Response in Mice through Hampering Extracellular Matrix Remodeling. *Ageing (Albany NY)*, **9**, 98-113. <https://doi.org/10.18632/aging.101124>
- [17] 陈明华. IL-10 通过 STAT3/P53/P21 信号通路促进活化的肝星状细胞衰老[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2019. <https://doi.org/10.27020/D.Cnki.Gfjyu.2019.000889>
- [18] 王菲. 慢性应激促进大鼠肝细胞衰老在肝纤维化中的作用[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [19] Kuilman, T., Michaloglou, C., Vredeveld, L.C., *et al.* (2008) Oncogene-Induced Senescence Relayed by an Interleukin-Dependent Inflammatory Network. *Cell*, **133**, 1019-1031. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.039>
- [20] Sasaki, M., Sato, Y. and Nakanuma, Y. (2020) Increased P16INK4a-Expressing Senescent Bile Ductular Cells Are Associated with Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Autoimmunity*, **107**, Article ID: 102377. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102377>
- [21] Jiang, G.X., Zhong, X.Y., Cui, Y.F., *et al.* (2010) IL-6/STAT3/TFF3 Signaling Regulates Human Biliary Epithelial Cell Migration and Wound Healing *In Vitro*. *Molecular Biology Reports*, **37**, 3813-3818. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0036-z>

- [22] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 徐京杭, 韩莹, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [23] Hoare, M., Das, T. and Alexander, G. (2010) Ageing, Telomeres, Senescence, and Liver Injury. *Journal of Hepatology*, **53**, 950-961. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.009>
- [24] Blasco, M.A., Lee, H.W., Hande, M.P., Samper, E., Lansdorp, P.M., De Pinho, R.A., *et al.* (1997) Telomere Shortening and Tumor Formation by Mouse Cells Lacking Telomerase RNA. *Cell*, **91**, 25-34. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)80006-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)80006-4)
- [25] FGe, T., Shao, Y., Bao, X., Xu, W. and Lu, C. (2023) Cellular Senescence in Liver Diseases: From Mechanisms to Therapies. *International Immunopharmacology*, **121**, Article ID: 110522. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110522>
- [26] 夏长发, 董学思, 何丽, 等. 中国和美国的癌症统计数据(2022年): 概况、趋势和决定因素[J]. 中华医学杂志, 2022, 135(5): 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [27] Kang, T.W., Yevsa, T., Woller, N., *et al.* (2011) Senescence Surveillance of Pre-Malignant Hepatocytes Limits Liver Cancer Development. *Nature*, **479**, 547-551. <https://doi.org/10.1038/nature10599>
- [28] Leon, K.E. and Aird, K.M. (2019) Jumonji C Demethylases in Cellular Senescence. *Genes*, **10**, Article No. 33. <https://doi.org/10.3390/genes10010033>
- [29] Coppé, J.P., Patil, C.K., *et al.* (2008) Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the P53 Tumor Suppressor. *PLOS Biology*, **6**, 2853-2868. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301>
- [30] Papatheodoridi, A.M., Chrysavgis, L., Koutsilieris, M. and Chatzigeorgiou, A. (2020) The Role of Senescence in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, **71**, 363-374. <https://doi.org/10.1002/hep.30834>
- [31] Byrne, C.D. and Targher, G. (2015) NAFLD: A Multisystem Disease. *Journal of Hepatology*, **62**, S47-S64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
- [32] Campisi, J. (2005) Senescent Cells, Tumor Suppression, and Organismal Aging: Good Citizens, Bad Neighbors. *Cell*, **120**, 513-522. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.003>
- [33] Beauséjour, C.M., Krtolica, A., Galimi, F., *et al.* (2003) Reversal of Human Cellular Senescence: Roles of the P53 and P16 Pathways. *EMBO Journal*, **22**, 4212-4222. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg417>
- [34] Hamrick, M.W., Herberg, S., Arounleut, P., *et al.* (2010) The Adipokine leptin Increases Skeletal Muscle Mass and Significantly Alters Skeletal Muscle miRNA Expression Profile in Aged Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **400**, 379-383. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.08.079>
- [35] Li, N., Muthusamy, S., Liang, R., Sarojini, H. and Wang, E. (2011) Increased Expression of miR-34a and miR-93 in Rat Liver during Aging, and Their Impact on the Expression of Mgst1 and Sirt1. *Mechanisms of Ageing and Development*, **132**, 75-85. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2010.12.004>
- [36] 张颖, 保志军. MicroRNA 在肝脏胰岛素抵抗以及衰老中的研究进展[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(6): 746-749.
- [37] 张玉皓. LPK 基因在非酒精性脂肪肝中的表观遗传学研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [38] 谢益文, 徐素美, 陈芝芸, 杨晴柔, 何蓓晖. 非酒精性脂肪性肝病进展中肝组织细胞衰老相关基因 P21、SIRT6 和 NF- κ B mRNA 表达[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(8): 631-633.
- [39] Kakuda, T., Suzuki, J., Matsuoka, Y., Kikugawa, T., Saika, T. and Yamashita, M. (2023) Senescent CD8⁺ T Cells Acquire NK Cell-Like Innate Functions to Promote Antitumor Immunity. *Cancer Science*, **114**, 2810-2820. <https://doi.org/10.1111/cas.15824>
- [40] Kundu, D., Kennedy, L., Meadows, V., Baiocchi, L., Alpini, G. and Francis, H. (2020) The Dynamic Interplay between Mast Cells, Aging/Cellular Senescence, and Liver Disease. *Gene Expression*, **20**, 77-88. <https://doi.org/10.3727/105221620X15960509906371>
- [41] Lujambio, A., Akkari, L., *et al.* (2013) Non-Cell-Autonomous Tumor Suppression by P53. *Cell*, **153**, 449-460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.020>
- [42] Vienberg, S., Geiger, J., Madsen, S. and Dalgaard, L.T. (2017) MicroRNAs in Metabolism. *Acta Physiologica (Oxford)*, **219**, 346-361. <https://doi.org/10.1111/apha.12681>
- [43] Ghafouri-Fard, S., Abak, A., Talebi, S.F., *et al.* (2021) Role of miRNA and lncRNAs in Organ Fibrosis and Aging. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **143**, Article ID: 112132. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112132>
- [44] Palmer, A.K., Xu, M., Zhu, Y., *et al.* (2019) Targeting Senescent Cells Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction. *Ageing Cell*, **18**, E12950. <https://doi.org/10.1111/acel.12950>
- [45] Munoz-Espin, D. and Serrano, M. (2014) Cellular Senescence: From Physiology to Pathology. *Nature Reviews Mole-*

- cular Cell Biology*, **15**, 482-496. <https://doi.org/10.1038/nrm3823>
- [46] Yuan, L., Mao, Y., Luo, W., *et al.* (2017) Palmitic Acid Dysregulates the Hippo-YAP Pathway and Inhibits Angiogenesis by Inducing Mitochondrial Damage and Activating the Cytosolic DNA Sensor CGAS-STING-IRF3 Signaling Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 15002-15015. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.804005>
- [47] Zhang, C.Y., Tan, X.H., Yang, H.H., *et al.* (2022) COX-2/SEH Dual Inhibitor Alleviates Hepatocyte Senescence in NAFLD Mice by Restoring Autophagy through Sirt1/PI3K/AKT/MTOR. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 8267. <https://doi.org/10.3390/ijms23158267>