

管敏团队在非酒精性脂肪肝疾病机制的研究取得进展

中国科学院深圳先进技术研究院人体组织与器官退化性研究中心管敏团队在非酒精性脂肪肝/非酒精性脂肪肝炎疾病发生的机理取得进展。相应成果“Dysfunction of estrogen-related receptor alpha-dependent hepatic VLDL secretion contributes to sex disparity in NAFLD/NASH development (ERR α 调控的 VLDL 分泌紊乱是 NAFLD/NASH 发生性别差异的关键因素)”于 2020 年 8 月 29 日发表在 *Theranostics* 上。

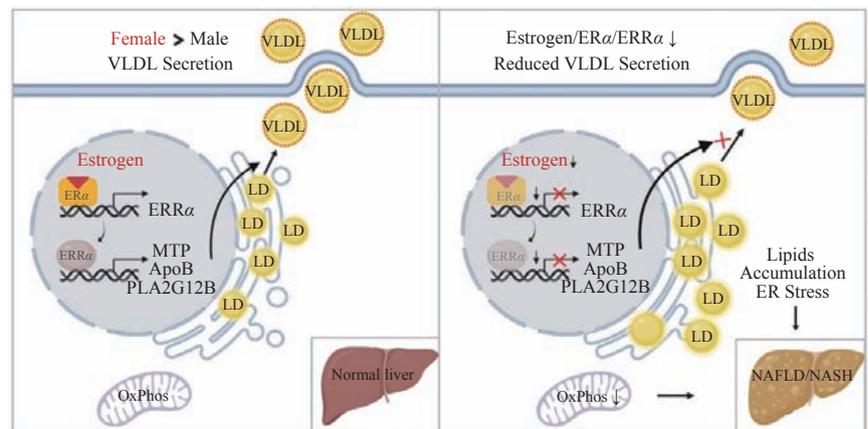
经济水平的提高和生活方式的改变导致非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 日趋严重, 已成为第一大慢性肝病。NAFLD 进一步加重可发展为非酒精性脂肪肝炎 (NASH)、肝硬化甚至肝癌, 严重威胁人们的健康。NAFLD 的患病率和严重程度在不同生理病理条件下也存在性别差异, 如男性比绝经前的女性易发生 NAFLD。临床数据显示, 抗雌激素药物治疗的乳腺癌患者更容易罹患 NAFLD/NASH。这些提示性激素调控的脂代谢是 NAFLD 患病率发生性别差异的重要因素。目前国际上尚无有效的治疗药物, 阐明 NAFLD/NASH 发生和发展的分子机制成为亟待解决的问题。

该研究构建肝脏条件性基因敲除小鼠和高糖高胆固醇饮食诱导的代谢紊乱模型, 卵巢切除、乳腺癌药物他莫昔芬处理的雌鼠模型等揭示雌激素相关受体 α (ERR α) 的生理功能

和临床意义。通过双荧光报告系统、染色质免疫共沉淀实验探索 ERR α 调控极低密度脂蛋白 (VLDL) 包装和分泌的分子机制。

研究团队发现 ERR α 是调控肝脏 VLDL 颗粒包装和分泌基因 *Pla2g12b/Mttp/ApoB* 的关键转录因子, 并介导了性别差异性的肝脏脂质输出。该研究明确肝脏 ERR α 缺失可引起 VLDL 分泌紊乱、导致 NAFLD/NASH 发生, 并具有显著的性别差异, 揭示 ERR α 是雌激素缺乏以及抗雌激素药物他莫昔芬引起 NAFLD 的关键调节基因。

该研究阐明了关键信号通路 Estrogen/ER α /ERR α 调控下游靶基因 *Pla2g12b/Mttp/ApoB* 的分子新机制, 揭示了 NAFLD/NASH 疾病发生的新机理, 为 NAFLD/NASH 的临床诊断和防治提供了重要的理论支持。



ERR α 介导肝脏极低密度脂蛋白分泌的稳态失衡是 NAFLD/NASH 疾病发生性别差异的关键因素^[1]

- [1] Yang M, Liu QL, Huang TL, et al. Dysfunction of ERR α -dependent hepatic VLDL secretion contributes to sex disparity in NAFLD/NASH development [J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 10874-10891.