·综述·

DOI：10.12449/JCH260830

极长链脂肪酸在代谢相关脂肪性肝病发病机制中的作用

孔佳琪[1]，任婷婷[1]，刘　瑞[1,2]，周贵忠[2]，朱传龙[1,2]

1 南京医科大学第一附属医院感染病科，南京 210029

2 海南医科大学第二附属医院感染病与热带病科，海口 570100

通信作者：朱传龙，zhuchuanlong@jsph.org.cn（ORCID：0000-0001-6557-1654）

摘要：代谢相关脂肪性肝病作为一种最常见的慢性肝脏疾病，已成为全球性的重大健康问题。其核心病理事件是肝脏内脂质的过度累积，继而引发脂毒性，通过介导内质网应激、氧化应激、细胞器功能障碍和铁死亡等，最终导致细胞凋亡、坏死及炎症级联反应，推动单纯性肝脂肪变性向脂肪性肝炎和纤维化进展。在此过程中，极长链脂肪酸（VLCFA）作为细胞膜和脂质代谢中的重要组成部分，其在脂毒性机制中的作用逐渐受到关注。本文综述VLCFA在脂质代谢过程及脂毒性机制中的作用，重点阐述VLCFA通过关键蛋白参与代谢调控、破坏细胞膜诱发氧化应激，及其代谢产物与衍生物驱动炎症反应，最终促进代谢相关脂肪性肝病进展的分子机制。

关键词：代谢相关脂肪性肝病；脂肪酸类；病理过程

基金项目：国家自然科学基金（82472167）；海南省临床医学研究中心项目（LCYX202204，LCYX202306，LCYX202408）；江苏自然科学基金（BK20241982）

The role of very-long-chain fatty acids in the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Kong Jiaqi[1]，*Ren Tingting*[1]，*Liu Rui*[1,2]，*Zhou Guizhong*[2]，*Zhu Chuanlong*[1,2]

1. Department of Infectious Diseases，The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University，Nanjing 210029，China；2. Department of Infectious and Tropical Diseases，The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University，Haikou 570100，China

Corresponding author：Zhu Chuanlong，zhuchuanlong@jsph.org.cn（ORCID：0000-0001-6557-1654）

Abstract：Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease（MAFLD）is the most common chronic liver disease，and it has become a major global health issue. Excessive lipid accumulation in the liver is the core pathological event of MAFLD，which triggers lipotoxicity and leads to cell apoptosis，necrosis，and inflammatory cascades by mediating endoplasmic reticulum stress，oxidative stress，organelle dysfunction，and ferroptosis，thereby promoting the progression of simple hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis. In this process，very-long-chain fatty acids（VLCFAs），as essential components of cell membranes and lipid metabolism，have attracted increasing attention for their role in lipotoxicity mechanisms. This article reviews the role of VLCFAs in lipid metabolism processes and lipotoxicity mechanisms，focusing on how VLCFAs participate in metabolic regulation through key proteins and disrupt cell membranes to induce oxidative stress，and how their metabolites and derivatives drive inflammatory responses，ultimately promoting the progression of MAFLD.

Key words：Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease；Fatty Acids；Pathologic Processes

Research funding：National Natural Science Foundation of China（82472167）；Science and Technology Plan of Hainan Province（Clinical Research Center）（LCYX202204，LCYX202306，LCYX202408）；Natural Science Foundation of Jiangsu Province（BK20241982）

代谢相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease，MAFLD）的全球患病率达30%，已成为慢性肝病的主要病因[1]，其诊断基于代谢功能障碍性脂肪肝，而不依赖饮酒史或其他肝病[2]。MAFLD的疾病

谱涵盖从单纯性脂肪变性，到代谢相关脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis，MASH）、肝纤维化，最终可发展为肝硬化乃至肝细胞癌[3]。肝脏脂肪变性源于脂质代谢失衡，产生有毒脂质并引起炎症、细胞损伤和死亡[4]。因此，阐明脂毒性诱导细胞损伤的途径，可能有助于开发新的治疗选择。目前较多的研究关注长链脂肪酸（long-chain fatty acid，LCFA）在MAFLD发病机制中的作用，而极长链脂肪酸（very long-chain fatty acids，VLCFA）的相关阐述较少[5]。LCFA和VLCFA碳链长度不同，且二者的β-氧化场所不同：LCFA主要在线粒体中进行，而VLCFA的初始氧化必须在过氧化物酶体内完成[6]。本文通过聚焦脂质代谢过程和脂毒性的关键蛋白，阐述VLCFA在其中的作用，以期为后续MAFLD诊断和治疗提供一定参考。

1 MAFLD中的VLCFA代谢

MAFLD的病理生理核心在于肝脏脂质代谢稳态失衡，导致甘油三酯在肝细胞内异常积累，从而形成特征性的肝脂肪变性。肝脏脂质代谢主要包括脂肪酸摄取、脂质从头合成、β-氧化以及脂蛋白分泌与输出等关键环节[7-8]。VLCFA作为一类特殊脂质，其代谢途径与LCFA存在显著差异，涉及特异性转运蛋白、合成酶及降解系统。

1.1 VLCFA的特异性摄取与转运 脂肪酸转运蛋白（fatty acids transport protein，FATP）家族中FATP2在肝脏中高表达，不仅介导外源性LCFA穿过质膜，还具有独特的极长链酰基辅酶A合成酶（very long-chain acyl-coenzyme A synthetases，VLACS）活性。FATP2在内质网中特异性地活化极长链多不饱和脂肪酸（n-3 polyunsaturated fatty acids，n-3 PUFA），包括花生四烯酸、二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA）和二十碳五烯酸，生成的极长链脂酰辅酶A（very long-chain acyl-coenzyme A，VLCFA-CoA）随后被引导进入磷脂酰肌醇等下游代谢途径[9]。FATP2a变体对n-3系列脂肪酸具有显著的底物偏好性[10]，这种选择性对于维持膜的流动性和抗炎脂质的合成至关重要。酵母直系同源蛋白脂肪酸转运蛋白1p的缺失同样证实，VLACS活性丧失可导致饱和VLCFA积累并诱发脂毒性[11]。由此可见，肝脏FATP2通过其VLACS的底物偏好性，影响了不同VLCFA（如n-3 PUFA与饱和VLCFA）进入特定代谢通路并被利用的效率，从而在MAFLD脂毒性中发挥调节作用。

分化群36（cluster of differentiation 36，CD36）是一种在多种细胞和组织中广泛表达的膜蛋白，其胞外结构域对多种脂肪酸表现出极强的结合亲和力[12]。在3T3-L1脂肪细胞模型中，不同碳链长度或饱和度的脂肪酸均可触发CD36的内化[13]。研究证实，高效的VLCFA吸收依赖于CD36，并在体内试验中观察到与细胞实验相似的碳链长度依赖性[14]。这种相互作用表现出蛋白质介导过程的典型特征：当底物浓度较高时表现出饱和现象，同时其活性与碳链长度存在明确的对应关系，并且与细胞膜上CD36的表达水平呈正相关。此外，小窝蛋白可以通过与CD36形成复合物，利用富含VLCFA的脂筏结构协助脂肪酸的跨膜转运。

1.2 肝脏中VLCFA的合成与延伸 脂质从头合成主要包含3个核心步骤：脂肪酸的生物合成、碳链延长与去饱和，以及甘油三酯的组装。肝脏脂质的多样性依赖于内质网中的延长机制，极长链脂肪酸延长酶（elongation of very long chain fatty acids protein，ELOVL）家族催化这一过程。在MAFLD的背景下，不同的ELOVL同工酶扮演着截然不同的角色。例如，在将棕榈酸转化为硬脂酸的过程中ELOVL6发挥着关键作用，在肥胖状态下其表达水平升高，通过调整肝脏中硬脂酸/棕榈酸的比例，促进胰岛素抵抗和炎症反应的发生。ELOVL5缺乏可致小鼠严重脂肪变性[15]，因为其是合成花生四烯酸和DHA等PUFA所必需的酶。调节性PUFA的缺乏导致固醇调节元件结合蛋白1c（sterol regulatory element-binding protein 1c，SREBP-1c）活性增加，从而导致脂质从头合成失控。ELOVL1在合成饱和VLCFA中起主导作用，与ELOVL5所合成的具有膜流动性的PUFA不同，ELOVL1合成的饱和VLCFA累积会导致细胞膜的刚性增加。正是由于这些特定的饱和VLCFA失调，驱动了内质网应激和脂毒性[16]。因此，ELOVL1活性的相对亢进与ELOVL5活性的相对不足可以被视为MAFLD进展的一个核心代谢标志。

1.3 过氧化物酶体依赖性降解与活化 ATP结合盒转运蛋白D（ATP-binding cassette transporter D，ABCD）家族分布于过氧化物酶体膜。ABCD1参与饱和、单不饱和及多不饱和VLCFA-CoA跨膜转运，但对饱和VLCFA-CoA表现出更高的底物特异性[17]。ABCD1功能缺陷不仅会损害VLCFA的降解，还可能改变不同脑区中磷脂和溶血磷脂的分布谱[18]。相比之下，ABCD2对DHA和二十四碳六烯酸等PUFA的亲和力更高。

酰基辅酶A结合结构域蛋白5是一种由含酰基辅酶A结合结构域基因编码的蛋白，在VLCFA的摄取中发挥关键作用。研究表明，酰基辅酶A结合结构域蛋白5与β-氧化密切相关，其缺失会导致β-氧化受损，进而引起VLCFA的蓄积[19-20]。

长链酰基辅酶A合成酶（long-chain acyl-coenzyme A synthase，ACSL）具有5种异构体，在脂肪酸代谢过程中扮演着特定的角色，通过多种信号传导途径及分子调控机制影响细胞的凋亡进程[21]。在底物特异性方面，不同于LCFA可以被多种ACSL活化并轻易进入线粒体，VLCFA必须依赖特定的ACSL同工酶（如酰基辅酶A合成酶泡泡糖家族成员2或ACSL6）进行活化，并严格通过ABCD转运体进入过氧化物酶体[18,21]。这种对特定酶和转运体的专性依赖，使得VLCFA代谢极易受到病理状态下酶活性波动的干扰。

正是吸收增加、ELOVL介导的过度延伸以及过氧化物酶体降解受损，使肝细胞内的VLCFA稳态被打破，导致其异常蓄积。

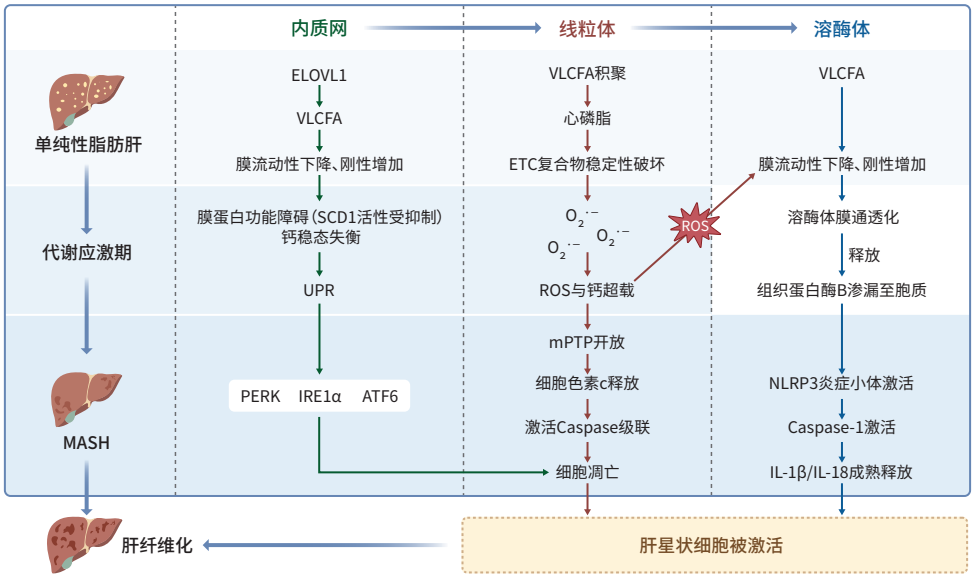
2　VLCFA介导的脂毒性机制

脂毒性是指脂质导致的细胞器功能障碍、细胞内信号通路异常激活、慢性炎症和细胞死亡。脂毒性的机制涉及多种细胞过程，如内质网应激、线粒体功能障碍和溶酶体功能障碍，最终导致细胞死亡（凋亡、坏死性凋亡或炎性细胞死亡）（图1）。

2.1　内质网与未折叠蛋白应答　内质网不仅是维持肝细胞脂质稳态的中枢，也是感知代谢应激的关键传感器[22]。内质网蛋白质稳态的破坏会导致未折叠或错误折叠蛋白在管腔内积聚，引发内质网应激[23]。研究表明，内质网应激可通过抑制脂质外流或减少脂质分解代谢，从而诱发肝脂肪变性[22,24]。

在过氧化物酶体缺陷的细胞中，VLCFA诱导细胞死亡的主要途径为细胞凋亡。通过检测此类细胞中的凋亡标志物和内质网应激反应发现，当暴露于二十二烯酸和木蜡酸环境时，剪接型X盒结合蛋白1、激活转录因子3和C/EBP同源蛋白的mRNA水平显著升高，而免疫球蛋白重链结合蛋白质和葡萄糖调节蛋白94的水平未见变化[25]。提示VLCFA诱导的细胞凋亡是由内质网应激反应所介导。超微结构分析进一步揭示，膜脂质中VLCFA的积累会破坏内质网形态，从而触发内质网应激。

关于内质网被破坏的确切机制尚未完全清楚，推测可能是木蜡酸的增多增加了膜的刚性，导致维持正常内质网结构和功能所需的灵活性降低，最终诱发内质网应激和结构破坏。含有VLCFA的磷脂酰胆碱整合入细胞内膜，可能会破坏内质网膜的流动性并改变其生物物理特性，进而损害膜结合酶（如硬脂酰辅酶A去饱和酶1/2）的功能，从而导致不饱和脂肪酸合成减少及膜饱和度增加。此外，膜特性的改变还可能干扰细胞内的膜运输和蛋白质质量控制，共同诱导内质网应激反应。在脂肪酸转运蛋白1Δ酵母突变体中，VLCFA的积累损害Δ-9脂肪酸去饱和酶的功能，导致单不饱和脂肪酸水平降低和



注：VLCFA，极长链脂肪酸；ELOVL1，极长链脂肪酸延长酶1；SCD1，硬脂酰辅酶A去饱和酶1；UPR，未折叠蛋白应答；PERK，蛋白质激酶RNA样内质网激酶；IRE1α，肌醇需求酶1α；ATF6，激活转录因子6；ETC，电子传递链；ROS，活性氧；mPTP，线粒体通透性转换孔；Caspase，胱天蛋白酶；NLRP3，核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3；IL-1β，白细胞介素1β；IL-18，白细胞介素18；MASH，代谢相关脂肪性肝炎；MAFLD，代谢相关脂肪性肝病。

图1　VLCFA通过细胞器互作网络驱动MAFLD进展的机制

Figure 1　Schematic diagram of the mechanism by which VLCFA drive MAFLD progression through organelle interaction networks

膜饱和度增加[26]，进而引发内质网应激及代偿性未折叠蛋白应答，这与上文所述观点一致。

研究发现，脂肪酸链长与内质网应激诱导之间存在显著的相关性[27]。在等摩尔浓度下，将X连锁肾上腺脑白质营养不良（X-linked adrenoleukodystrophy，X-ALD）成纤维细胞暴露于短链或中链的脂肪酸甲酯（棕榈酸甲酯、硬脂酸甲酯、花生酸甲酯）并不会引起内质网应激。然而随着链长增加，极长链的脂肪酸甲酯（山嵛酸甲酯、木蜡酸甲酯和蜡酸甲酯）可诱发内质网应激反应，且在蜡酸甲酯中观察到的反应最为强烈。由此及彼，在X-ALD模型中观察到的VLCFA链长与内质网应激的剂量效应，在MAFLD中可能也存在相同的规律。

神经酰胺作为VLCFA的衍生物，不仅促进甘油三酯的产生，还可以诱发线粒体功能障碍，最终导致细胞凋亡[28]。哺乳动物存在6种神经酰胺合成酶（ceramide synthase，CerS）同工酶，CerS2主要合成碳原子22～24个的超长链神经酰胺，而CerS5和CerS6则主要生成棕榈酸神经酰胺（长链神经酰胺）[29]。研究表明，外源性短链神经酰胺可引发内质网应激[30]，而长链神经酰胺会加剧棕榈酸诱导的内质网应激，极长链神经酰胺则对此具有保护作用[29,31]。据此推测，在MAFLD早期，CerS2的转化对诱导的内质网应激具有缓冲作用。然而，随着疾病进展，当ELOVL1介导的饱和VLCFA合成超过CerS2的缓冲上限时，未被酯化的饱和VLCFA以饱和磷脂的形式过度整合入内质网膜，破坏了维持正常内质网结构所需的膜流动性与柔韧性，导致不可逆的内质网破坏，极长链神经酰胺的保护作用失效。因此，在MAFLD进展的后期，VLCFA主要通过重新构成细胞膜脂质环境导致脂毒性，神经酰胺途径的饱和加速了此进程。此外，CerS6的过表达或CerS2的敲低会下调胰岛素诱导基因1并增加SREBP-1的裂解活化，促进脂质生成，提示内质网应激参与了CerS介导的SREBP-1激活途径[29]。

2.2 过氧化物酶体及线粒体功能障碍 VLCFA的β-氧化开始于过氧化物酶体，由于过氧化物酶体无法降解多次β-氧化VLCFA后所剩余的短链脂肪酸，所以降解过程在线粒体内完成[32]。过氧化物酶体-线粒体功能及相互作用的破坏会显著影响脂质代谢。过氧化物酶体与线粒体共同调节活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平，并且过氧化物酶体氧化还原状态的变化可能会影响线粒体的氧化还原活性[33]。MAFLD中过氧化物酶体功能衰退导致VLCFA无法被有效降解。VLCFA通过扰乱线粒体膜电位，导致ROS积累、氧化应激和细胞死亡[34]。研究发现，DHA可以抵消VLCFA的细胞毒性作用[35]，不仅减轻了质膜通透性改变、线粒体功能障碍和氧化应激，还使自噬恢复正常，反向证实了VLCFA对线粒体膜电位的损伤是引发后续ROS和氧化应激的关键诱因。

VLCFA触发的氧化应激特征表现为ROS和活性氮的过度产生，并伴随脂质过氧化、蛋白质羰基化、超氧化物歧化酶活性增加，以及过氧化氢酶活性和谷胱甘肽水平的降低。值得注意的是，即使在缺乏外源性木蜡酸和蜡酸的情况下，siRNA介导的ABCD1或酰基辅酶A氧化酶1敲低亦能增加超氧化物、过氧化氢和一氧化氮的产生，并进一步增强氧化应激反应[36]。

线粒体内膜富含心磷脂[37]。VLCFA可通过替换心磷脂分子中的侧链，破坏电子传递链复合物的稳定性，导致电子泄漏和超氧化物激增[38]。ROS累积与钙超载共同促使线粒体通透性转换孔开放，释放细胞色素c，激活胱天蛋白酶-9/3级联反应，诱导细胞凋亡。此外，三羧酸循环过载可以加速ROS的产生，加强氧化应激和炎症，推动疾病向MASH进展。虽然该过程通常归结于LCFA的涌入，但VLCFA诱导的心磷脂重塑破坏了电子传递链的完整性[38]，使得线粒体在面对这种高通量氧化时更容易发生电子泄漏和ROS爆发。

同时，线粒体面临的游离脂肪酸过载也会导致一小部分游离脂肪酸从正常的氧化途径分流，转而用于合成潜在的有毒脂质中间体（如神经酰胺和二酰甘油）。这些脂质副产物会激活多种炎症通路[如c-Jun氨基端激酶、IκB激酶/核因子κB、Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）][29]，引发脂质过氧化率升高、细胞毒性醛类生成及促炎细胞因子释放，最终导致DNA损伤和细胞死亡。例如，CerS2杂合小鼠中出现明显的甘油三酯积聚，可能是因为十六碳神经酰胺诱导电子传递链缺陷，进而导致脂质氧化受损[29]。

2.3 自噬与溶酶体功能障碍 VLCFA的异常蓄积会严重破坏溶酶体膜的完整性。VLCFA（特别是木蜡酸和蜡酸）由于其长链的疏水特性会被异常整合入溶酶体膜的磷脂双分子层中，从而降低膜流动性、增加膜刚性，使得溶酶体膜对胞内氧化应激高度敏感[39]。在MAFLD的病理环境下，线粒体功能障碍产生的ROS攻击脆弱的溶酶体膜，诱发溶酶体膜通透化（lysosomal membrane permeabilization，LMP）[40]，导致溶酶体腔内的组织蛋白酶B等酸性水解酶渗漏至细胞质中。胞质内的组织蛋白酶B作为损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern，DAMP），特异性激活核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor protein 3，NLRP3）炎症小体，进而激活胱天蛋白

酶-1，促进白细胞介素1β和白细胞介素18的剪切与成熟，释放强效促炎因子[41]。

此外，功能受损的溶酶体无法维持正常的自噬通量，导致受损线粒体堆积，进一步加剧ROS产生，形成“ROS-LMP-炎症”的恶性循环[42]。He等[43]还提出一种过氧化物酶体-溶酶体的相互作用机制：空腹状态下，过氧化物酶体β-氧化的乙酰辅酶A可通过促进哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1调节相关蛋白乙酰化及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1的激活，从而抑制脂噬作用。

2.4 细胞死亡与肝脏免疫微环境的促炎性重塑 肝细胞因脂毒性而发生的死亡推动单纯性脂肪肝进一步向MASH进展。如前文所述，VLCFA通过扰乱内质网与线粒体稳态诱导细胞凋亡。在此基础上，脂质代谢失调与氧化应激偶联，进一步加剧了细胞损伤。当ELOVL1合成的饱和VLCFA诱导线粒体产生大量ROS时，这些ROS会无差别地攻击细胞膜上的PUFA，引发广泛的脂质过氧化。当细胞内维持氧化还原平衡的抗氧化修复系统被耗竭时，将触发以脂质过氧化为核心特征的铁死亡[44-45]。

坏死性凋亡与铁死亡导致肝细胞破裂，释放出大量的DAMP及未被酯化的游离VLCFA，这些信号分子可重塑肝脏免疫微环境。研究表明，VLCFA能够与神经节苷脂形成复合物，在单核巨噬细胞系统中显著增强由DAMP（如高迁移率族蛋白B1）介导的TLR4信号通路激活[46]。这种特异性的脂质-受体相互作用进一步促使驻留的肝巨噬细胞及浸润的巨噬细胞大量合成并释放促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子α、白细胞介素6及白细胞介素12 p70等[47]。因此，VLCFA作为一种强效的促炎介质，通过“脂质过氧化-DAMP释放-巨噬细胞TLR4活化”的级联放大效应，完成了从单纯性脂肪肝向MASH的关键病理跨越。

3 总结与展望

本文综述了VLCFA在MAFLD脂质代谢紊乱及脂毒性机制中的相关作用。在代谢层面，VLCFA主要通过FATP、ABCD及ACSL家族等关键蛋白参与调控。在脂毒性方面，VLCFA能够破坏线粒体、内质网和溶酶体的膜特性，诱发氧化应激，进而触发细胞凋亡及炎症级联反应，VLCFA的衍生物亦推动单纯性脂肪肝向MASH、肝硬化乃至肝细胞癌进展。

VLCFA不仅是能量过剩的副产物，更是能够改变肝细胞物理环境的毒素。然而，目前针对VLCFA的直接研究仍然较少，许多分子机制尚不明确，有待深入探索。未来的研究应重点关注如何特异性清除饱和VLCFA，以期为阻断MAFLD进展提供新的思路。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：任婷婷负责检索文献及整理；孔佳琪负责文章撰写及图片绘制；刘瑞、周贵忠负责课题设计和文章修改；朱传龙负责拟定思路及最终定稿。

参考文献：

[1] Riazi K, Azhari H, Charette J H, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(9): 851-861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.

[2] Rinella M E, Lazarus J V, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. J Hepatol, 2023, 79(6): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.

[3] Powell E E, Wong V W, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.

[4] Iturbe-Rey S, Maccali C, Arrese M, et al. Lipotoxicity-driven metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. Atherosclerosis, 2025, 400: 119053. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.119053.

[5] Lu Q Y, Zong W C, Zhang M, et al. The overlooked transformation mechanisms of VLCFAs: Peroxisomal β-oxidation[J]. Agriculture, 2022, 12(7): 947. DOI: 10.3390/agriculture12070947.

[6] Lu D L, He A Y, Tan M, et al. Liver ACOX1 regulates levels of circulating lipids that promote metabolic health through adipose remodeling[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4214. DOI: 10.1038/s41467-024-48471-2.

[7] Badmus O O, Hillhouse S A, Anderson C D, et al. Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): Functional analysis of lipid metabolism pathways[J]. Clin Sci (Lond), 2022, 136(18): 1347-1366. DOI: 10.1042/CS20220572.

[8] Geng Y N, Faber K N, de Meijer V E, et al. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? [J]. Hepatol Int, 2021, 15(1): 21-35. DOI: 10.1007/s12072-020-10121-2.

[9] Perez V M, Gabell J, Behrens M, et al. Deletion of fatty acid transport protein 2 (FATP2) in the mouse liver changes the metabolic landscape by increasing the expression of PPARα-regulated genes[J]. J Biol Chem, 2020, 295(17): 5737-5750. DOI: 10.1074/jbc.RA120.012730.

[10] Melton E M, Cerny R L, Watkins P A, et al. Human fatty acid transport protein 2a/very long chain acyl-CoA synthetase 1 (FATP2a/Acsvl1) has a preference in mediating the channeling of exogenous n-3 fatty acids into phosphatidylinositol[J]. J Biol Chem, 2011, 286(35): 30670-30679. DOI: 10.1074/jbc.M111.226316.

[11] Zou Z Y, DiRusso C C, Ctrnacta V, et al. Fatty acid transport in Saccharomyces cerevisiae[J]. J Biol Chem, 2002, 277(34): 31062-31071. DOI: 10.1074/jbc.m205034200.

[12] Zhang X, Luo L J, Wu Y W, et al. The role of CD36 in immune function: Bridging innate and adaptive responses[J]. Front Immunol, 2026, 17: 1728509. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1728509.

[13] Hao J W, Wang J, Guo H L, et al. CD36 facilitates fatty acid uptake by dynamic palmitoylation-regulated endocytosis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4765. DOI: 10.1038/s41467-020-18565-8.

[14] Drover V A, Nguyen D V, Bastie C C, et al. CD36 mediates both cellular uptake of very long chain fatty acids and their intestinal absorption in mice[J]. J Biol Chem, 2008, 283(19): 13108-13115. DOI: 10.1074/jbc.M708086200.

[15] Moon Y A, Hammer R E, Horton J D. Deletion of ELOVL5 leads to fatty liver through activation of SREBP-1c in mice[J]. J Lipid Res, 2009, 50(3): 412-423. DOI: 10.1194/jlr.M800383-JLR200.

[16] Ferrero E, Vaz F M, Cheillan D, et al. The ELOVL proteins: Very and ultra long-chain fatty acids at the crossroads between metabolic and neurodegenerative disorders[J]. Mol Genet Metab, 2025, 144(3): 109050. DOI: 10.1016/j.ymgme.2025.109050.

[17] Morita M, Imanaka T. Peroxisomal ABC transporters: Structure, function and role in disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(9): 1387-1396. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.02.009.
[18] Wiesinger C, Kunze M, Regelsberger G, et al. Impaired very long-chain acyl-CoA β-oxidation in human X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts is a direct consequence of ABCD1 transporter dysfunction[J]. J Biol Chem, 2013, 288(26): 19269-19279. DOI: 10.1074/jbc.M112.445445.
[19] Yagita Y, Shinohara K, Abe Y, et al. Deficiency of a retinal dystrophy protein, acyl-CoA binding domain-containing 5 (ACBD5), impairs peroxisomal β-oxidation of very-long-chain fatty acids[J]. J Biol Chem, 2017, 292(2): 691-705. DOI: 10.1074/jbc.M116.760090.
[20] Ferdinandusse S, Falkenberg K D, Koster J, et al. ACBD5 deficiency causes a defect in peroxisomal very long-chain fatty acid metabolism[J]. J Med Genet, 2017, 54(5): 330-337. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104132.
[21] Deng X L, Luo Y Q, Gao Y, et al. Long-chain acyl-CoA synthetases: Biological functions, diseases and therapeutic targets[J]. Mol Biomed, 2025, 6(1): 117. DOI: 10.1186/s43556-025-00366-4.
[22] Wu L Z, Wang J Q, Wang Y W, et al. CLCC1 governs ER bilayer equilibration to maintain lipid homeostasis[J]. Nature, 2026, 652(8109): 471-480. DOI: 10.1038/s41586-026-10161-y.
[23] Stilkerich A, Schicht G, Seidemann L, et al. Cell homeostasis or cell death-the balancing act between autophagy and apoptosis caused by steatosis-induced endoplasmic reticulum (ER) stress[J]. Cells, 2025, 14(6): 449. DOI: 10.3390/cells14060449.
[24] Elsaid S, Wu X D, Hu J K, et al. Beyond fructolysis: Ketohexokinase orchestrates ER proteostasis in nutrient-stressed hepatocytes[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2025, 329(6): G708-G719. DOI: 10.1152/ajpgi.00235.2025.
[25] Ali H, Yamanishi M, Hasi R Y, et al. Different effects of Lorenzo´s oil components against very long-chain fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress in peroxisome-deficient CHO cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2025, 1870(7): 159670. DOI: 10.1016/j.bbalip.2025.159670.
[26] Micoogullari Y, Basu S S, Ang J, et al. Dysregulation of very-long-chain fatty acid metabolism causes membrane saturation and induction of the unfolded protein response[J]. Mol Biol Cell, 2020, 31(1): 7-17. DOI: 10.1091/mbc.E19-07-0392.
[27] van de Beek M C, Ofman R, Dijkstra I, et al. Lipid-induced endoplasmic reticulum stress in X-linked adrenoleukodystrophy[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(9): 2255-2265. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.06.003.
[28] Summers S A, Chaurasia B, Holland W L. Metabolic messengers: Ceramides[J]. Nat Metab, 2019, 1(11): 1051-1058. DOI: 10.1038/s42255-019-0134-8.
[29] Kim Y R, Lee E J, Shin K O, et al. Hepatic triglyceride accumulation via endoplasmic reticulum stress-induced SREBP-1 activation is regulated by ceramide synthases[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(11): 1-16. DOI: 10.1038/s12276-019-0340-1.
[30] Contreras C, González-García I, Martínez-Sánchez N, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance[J]. Cell Rep, 2014, 9(1): 366-377. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.057.
[31] McNally B D, Ashley D F, Hänschke L, et al. Long-chain ceramides are cell non-autonomous signals linking lipotoxicity to endoplasmic reticulum stress in skeletal muscle[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1748. DOI: 10.1038/s41467-022-29363-9.
[32] Tanaka H, Okazaki T, Aoyama S, et al. Peroxisomes control mitochondrial dynamics and the mitochondrion-dependent apoptosis pathway[J]. J Cell Sci, 2019, 132(11): jcs224766. DOI: 10.1242/jcs.224766.
[33] Marten L M, Lüttgens M S, Berečić B, et al. Mitochondrial dysfunction and impaired oxidative stress defense as potential trigger of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy[J]. Free Radic Biol Med, 2026, 242: 654-666. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.10.289.
[34] Zhou J, Terluk M R, Orchard P J, et al. N-acetylcysteine reverses the mitochondrial dysfunction induced by very long-chain fatty acids in murine oligodendrocyte model of adrenoleukodystrophy[J]. Biomedicines, 2021, 9(12): 1826. DOI: 10.3390/biomedicines9121826.
[35] Nury T, Doria M, Lizard G, et al. Docosahexaenoic acid attenuates mitochondrial alterations and oxidative stress leading to cell death induced by very long-chain fatty acids in a mouse oligodendrocyte model[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 641. DOI: 10.3390/ijms21020641.
[36] Han Z N, Yan Z B, Ma Z H, et al. Targeting ABCD1-ACOX1-MET/IGF1R axis suppresses multiple myeloma[J]. Leukemia, 2025, 39(3): 720-733. DOI: 10.1038/s41375-025-02522-9.
[37] Reyna-Bolaños I, Solís-García E P, Vargas-Vargas M A, et al. Polydatin prevents electron transport chain dysfunction and ROS overproduction paralleled by an improvement in lipid peroxidation and cardiolipin levels in iron-overloaded rat liver mitochondria[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(20): 11104. DOI: 10.3390/ijms252011104.
[38] Panov A V, Dikalov S I. Cardiolipin, perhydroxyl radicals, and lipid peroxidation in mitochondrial dysfunctions and aging[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1323028. DOI: 10.1155/2020/1323028.
[39] Parisi L R, Sowlati-Hashjin S, Berhane I A, et al. Membrane disruption by very long chain fatty acids during necroptosis[J]. ACS Chem Biol, 2019, 14(10): 2286-2294. DOI: 10.1021/acschembio.9b00616.
[40] Dong L W, Xiao J, Liu S, et al. Lysosomal cholesterol accumulation is commonly found in most peroxisomal disorders and reversed by 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin[J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(8): 1786-1799. DOI: 10.1007/s11427-022-2260-4.
[41] Ma C, Wang S, Dong B, et al. Metabolic reprogramming of immune cells in MASH[J]. Hepatology, 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001371. [Epub ahead of print]
[42] Raas Q, Tawbeh A, Tahri-Joutey M, et al. Peroxisomal defects in microglial cells induce a disease-associated microglial signature[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1170313. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1170313.
[43] He A Y, Chen X W, Tan M, et al. Acetyl-CoA derived from hepatic peroxisomal β-oxidation inhibits autophagy and promotes steatosis via mTORC1 activation[J]. Mol Cell, 2020, 79(1): 30-42. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.05.007.
[44] Ross D, Siegel D. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control[J]. Redox Biol, 2021, 41: 101950. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101950.
[45] Petrillo S, D'Amico J, Nicita F, et al. Antioxidant response in human X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(11): 2125. DOI: 10.3390/antiox11112125.
[46] Kanoh H, Nitta T, Go S, et al. Homeostatic and pathogenic roles of GM3 ganglioside molecular species in TLR4 signaling in obesity[J]. EMBO J, 2020, 39(12): e101732. DOI: 10.15252/embj.2019101732.
[47] Yanagisawa N, Shimada K, Miyazaki T, et al. Enhanced production of nitric oxide, reactive oxygen species, and pro-inflammatory cytokines in very long chain saturated fatty acid-accumulated macrophages[J]. Lipids Health Dis, 2008, 7: 48. DOI: 10.1186/1476-511X-7-48.

收稿日期：2026-01-21；**录用日期**：2026-03-16
本文编辑：葛俊

引证本文：孔佳琪, 任婷婷, 刘瑞, 等. 极长链脂肪酸在代谢相关脂肪性肝病发病机制中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(8): 1946-1951.
Kong Jiaqi, Ren Tingting, Liu Rui, et al. The role of very-long-chain fatty acids in the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(8): 1946-1951.