

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.022

综 述

酮体代谢在肝脏疾病中的作用及其机制研究进展

沈起艳, 罗轲, 郭金, 张小雅综述 龚作炯审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82270627)

作者单位: 430060 湖北武汉, 武汉大学人民医院感染科

通信作者: 龚作炯, E-mail: zjgong@163.com

【摘 要】 酮体作为肝脏脂肪酸 β 氧化代谢的终产物, 不仅是维持能量稳态的重要介质, 更是具有多重生物学效应的信号分子, 可通过表观遗传修饰和免疫调节网络参与机体的生理病理过程。而肝脏作为机体代谢中枢, 可通过复杂的调控机制维持酮体生成与代谢的动态平衡。近年研究证据表明, 酮体代谢紊乱与酒精性肝病(ALD)、急性肝衰竭、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) 等肝脏疾病的病理进程存在显著相关性。文章系统阐述酮体代谢在肝脏疾病中的调控机制, 重点解析其不同疾病阶段中兼具细胞保护与病理损伤的双重特性, 并基于当前研究进展探讨其作为新型治疗靶点的潜在可能性及临床应用价值。

【关键词】 肝脏疾病; 酮体; 作用机制**【中图分类号】** R575**【文献标识码】** A

Research progress on the role of ketone metabolism in liver diseases and its mechanism Shen Qiyan, Luo Ke, Guo Jin, Zhang Xiaoya, Gong Zuojiong. Department of Infectious Disease, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei, Wuhan 430060, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82270627)

Corresponding author: Gong Zuojiong, E-mail: zjgong@163.com

【Abstract】 Ketone bodies, as terminal products of hepatic fatty acid β -oxidation, serve not only as crucial mediators in maintaining energy homeostasis but also as pleiotropic signaling molecules that participate in physiological and pathological processes through epigenetic modifications and immune regulatory networks. As the metabolic hub of the organism, the liver maintains the dynamic equilibrium of ketone body production and metabolism through sophisticated regulatory mechanisms. Emerging evidence indicates that dysregulated ketone body metabolism significantly correlates with the pathological progression of various hepatic disorders, including alcoholic liver disease (ALD), acute liver failure, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This review systematically elucidates the regulatory mechanisms of ketone body metabolism in liver diseases, with particular emphasis on its dual role in cytoprotection and pathological injury manifestation during different disease stages. Furthermore, we critically evaluate the translational potential and clinical applicability of targeting ketone metabolism as a novel therapeutic strategy based on current research advancements.

【Key words】 Liver disease; Ketone body; Mechanism

酮体为肝脏脂肪酸 β 氧化的终末代谢产物, 主要包括 β -羟丁酸(β -hydroxybutyrate, β -HB)、乙酰乙酸和丙酮等 3 种分子形式, 其中 β -HB 占总酮体含量的 70% 以上, 不仅是主要的循环代谢物, 更是酮体发挥调控功能的核心活性分子^[1]。酮体在肝细胞线粒体中通过 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 合成酶催化生成后, 通过单羧酸转运蛋白扩散至肝外组织发挥作用。近年来研究揭示, 酮体不仅可作为替代性能量底物在大脑、心肌及神经组织等肝外场所发挥作用, 还可作为代谢-免疫调控网络的信号因子, 参与调控表观遗传、氧化应激、脂质代谢、衰老应激等一系列过程^[2]。肝脏作为机体代谢工厂, 对酮体的循环起着至关重要的作用。酮体

在肝脏疾病中的作用也逐渐被人们所认识, 作为一种信号代谢物, 酮体可通过参与组蛋白修饰调控脂质代谢相关基因的表达, 还可通过多种信号通路激活氧化应激, 还可偶联免疫-炎症反应网络参与调节免疫及炎症反应。此外, 酮体还可通过肠道菌群-肝脏代谢轴形成肝脏与肠道微环境之间的双向调控环路。本文系统综述近年来酮体代谢在不同肝脏疾病中的研究进展, 通过整合其参与表观遗传重编程、炎症信号通路及肠道-肝脏轴等相关过程的机制, 并分析外源性酮体补充、内源性酮症、菌群干预等靶点, 为理解及干预肝脏疾病的发生发展机制提供新的思路。

1 酮体代谢的生理基础

酮体的生成主要在肝细胞的线粒体中进行, 当机体处于葡

葡萄糖供应不足状态(如饥饿、禁食、长时间运动)时,脂解激素如胰高血糖素水平升高,并与脂肪细胞膜上的 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)结合,触发环磷酸腺苷/蛋白激酶 A(cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, cAMP/PKA)信号通路,磷酸化激素敏感性甘油三酯酶及脂滴包被蛋白,使甘油三酯失去保护并裸露,实现脂肪水解,其中,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 2(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2, HMGCS2)释放游离脂肪酸和甘油入血。上述过程还会受到抗脂解激素的调控,如肥胖或糖尿病等病理状态下,胰岛素可激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路,使脂肪持续分解,游离脂肪酸蓄积,甚至导致酮症的发生。释放的游离脂肪酸可经白蛋白运输到肝脏线粒体,经进一步 β -氧化,生成大量乙酰辅酶 A,在肝线粒体内以乙酰辅酶 A 为原料,在酮体合成酶系的催化下生成乙酰乙酸,乙酰乙酸可进一步转化为 β -羟丁酸与丙酮,其中,在 β -羟丁酸脱氢酶(β -hydroxybutyrate dehydrogenase 1, BDH1)的催化下可实现乙酰乙酸与 β -HB 的双向可逆转化,这也是酮体合成的限速反应。丙酮可经肺呼出,乙酰乙酸和 β -HB 则可通过单羧酸转运蛋白实现跨质膜转运。由于缺乏酮体分解的关键酶——3-酮酸转移酶 1(recombinant 3-oxoacid coenzyme A transferase 1, OXCT 1),酮体无法在肝内分解,因此肝内合成的酮体经血液运输至心、脑等肝外组织氧化利用。尽管肝脏是禁食状态下的主要生酮器官,但研究发现,在某些特定条件下,其他器官也可生成少量酮体。如长期生酮饮食时,肾脏可代偿性生酮,维持基础酮体水平,这主要与 HMGCS2 表达上调有关^[3]。这一代偿性机制在 BDH1 敲除动物尤为重要,也为糖尿病肾病的治疗提供了新的视野。除肾脏外,肠上皮细胞、星形胶质细胞也是体内酮体的来源^[4-6]。肝脏在酮体的生成与转化中发挥着重要作用,肝脏不仅是酮体的来源池,还是调控酮体代谢的核心枢纽。因此,当肝脏功能受损时,可导致线粒体氧化磷酸化障碍、触发氧化应激级联反应、炎症因子大量释放,酮体代谢网络失衡。值得注意的是,这种代谢网络与肝脏疾病发展之间存在着双向互作,正常生理状态下,酮体的及时清除与转化有利于肝脏自我净化并维持内环境稳态,酮体代谢异常可激活炎症反应—脂质代谢轴,参与肝脏疾病的发生发展。

2 酮体功能概述

酮体作为能量底物具有高效产能、快速供能、优先供应心脑等特点,在生理和病理状态下均扮演“代谢缓冲剂”角色。长期饥饿或低碳水饮食中,酮体为大脑的主要能量来源,可通过减少活性氧的产生、维持线粒体膜电位稳态、延缓神经退行性病变,从而发挥神经保护作用^[7]。心肌细胞在机体能量匮乏时,优先利用酮体而非脂肪酸,在心力衰竭等失稳态时保护心脏^[8]。酮体还可通过骨骼肌的氧化作用,参与维持机体运动稳态,如耐力运动时,酮体氧化比例增加,乳酸蓄积减少,此效应可有效延缓机体疲劳^[9]。酮体与其他能量底物之间还具有交互作用,如酮体升高可抑制肝脏糖异生,减少葡萄糖消耗。

酮体尤其是 β -HB 不仅是能量底物,还可通过表观遗传修

饰调控基因表达。 β -HB 作为内源性组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂,可增加组蛋白乙酰化水平,维持记忆性 T 细胞的发育与代谢^[10-11]。 β -HB 还可上调超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)、沉默调节蛋白 2(silence information regulator protein 2, SIRT2)、人叉头框蛋白 O3(forkhead box O3, FoxO3)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α , PGC1 α)等核心转录因子的表达^[12],并通过调节 SIRT2 介导的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺/NADH)动态平衡,降低线粒体活性氧水平,激活线粒体自噬,维持线粒体功能稳态。

酮体可通过多种机制调控机体脂质代谢及炎症反应。如 β -HB 可直接与核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NACHT, LRR and PYD domain-containing protein 3, NLRP3)结合,阻断炎症介质的成熟与释放,降低线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,减轻心肌缺血再灌注损伤,并减少致病蛋白沉积,延缓神经退行性病变进展^[13-14]。 β -HB 作为 G 蛋白偶联受体 109A(G protein coupled receptor 109 A, GPR109A)的内源性配体,可阻断核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)核转位,减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6 等促炎因子的释放,诱导巨噬细胞向 M2 抗炎型分化,减轻机体炎症反应^[15]。 β -HB 可激活脂肪细胞 GPR109A,抑制激素敏感性甘油三酯酶,阻断游离脂肪酸释放入血,减少肝脏脂质沉积并降低脂毒性^[16]。 β -HB 还可通过 GPR109A 作用于巨噬细胞,抑制 M1 促炎型巨噬细胞的极化并降低其水平,促进胆固醇外流,延缓动脉粥样硬化的进展^[17]。研究发现,高浓度乙酰乙酸可通过 ROS-p38 MAPK 轴上调整整合素 LFA-1 水平,增加糖尿病患者的心血管病风险^[18]。

研究发现,酮体代谢与肠道微生物群及肠道屏障之间具有双向调节作用。生酮饮食可选择性抑制肠道特定菌群来改变肠道微生物环境,如将人类微生物移植到无菌小鼠可有效降低肠道促炎性 T 细胞的水平,减少炎症因子的释放,缓解肠道炎症反应^[19]。肠道菌群也可反向参与肝脏胆汁酸代谢,如拟杆菌属可促进脂肪酸氧化,肝脏生酮增加,它还可与游离胆汁酸结合并激活肠道法尼醇 X 受体(Farnesoid X receptor, FXR)及其下游靶标成纤维细胞生长因子 15(fibroblast growth factor 15, FGF-15),继而参与鸟氨酸代谢诱导缓解酒精性肝损伤^[20]。通过调节肠道—肝脏轴的各个靶点,可有效调控肠—肝代谢,为干预肝脏疾病及肠道疾病提供了新的思路。

3 酮体代谢与肝病

3.1 酒精性肝病

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒所造成的肝损伤,其主要病理特征包括线粒体功能障碍、脂肪酸氧化受抑、脂肪堆积、脂肪变性和肝纤维化。慢性酒精暴露可下调肉毒碱棕榈酰转移酶-1A 和 HMGCS2,导致脂肪酸 β -氧化受抑、线粒体功能障碍,继而引起酮体合成不足,因此在 ALD 患者中,可观察到血清 β -HB 水平显著降低的现象^[21],且酮体严重缺乏会反过来加剧 ALD 的发生,这可能与 β -HB 作用于羧酸受体 2(hydroxycarboxylic acid

receptor 2, HCAR2) 有关。 β -HB 还可作为一种还原剂中和乙醇代谢产生的 ROS, 减少乙醇造成的脂质过氧化和线粒体损伤。如 β -HB 可通过激活核因子-红细胞因子 2-相关因子 2 (nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2, Nrf2) / 雄激素反应元件 (androgen response element, ARE) 通路, 上调 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (recombinant glutathione peroxidase 4, GPX4) 等抗氧化酶的表达, 增强机体对乙醇诱导所致氧化应激的抵抗性^[22]。然而, 还有研究发现生酮饮食甚至可有效缓解酒精戒断症状^[23]。

3.2 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是遗传易感个体由于营养过剩和胰岛素抵抗导致脂肪分解增加的一种慢性进展性肝病, 包括非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 及其相关性纤维化和肝硬化。研究发现, 酮体代谢在 NAFLD 中呈现出双向性变化, 且表现出时间依赖性和浓度依赖性。在 NAFL 疾病早期, 胰岛素抵抗促进脂肪水解^[24], 游离脂肪酸大量释放入血且涌入肝脏, 肝内线粒体脂肪酸 β 氧化代偿性增强, 酮体生成增多。当疾病进展至后期时, HMGCS2 表达下调, 肝脏线粒体功能障碍, 脂肪酸氧化效率下降, 酮体生成反而受抑, 同时脂毒性加剧^[25-26]。研究发现, 酮体在 NAFLD 中的作用与酮体浓度及疾病发展阶段有关。生理浓度下, 酮体会转运至肝外组织作为替代性能源供能, 减少肝脏和外周组织对游离脂肪酸的依赖, 防止脂质过度沉积, 减轻脂毒性。 β -HB 可激活 PPAR α 促进脂肪酸氧化, 抑制脂肪生成。除此之外, 有研究证据显示血清 β -HB 可作为 NAFLD 期间肝脏脂肪酸氧化和肝损伤的潜在标志物^[27]。 β -HB 还可作为 HDAC 抑制剂, 可抑制 NLRP3 炎性小体, 阻碍 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放, 减轻肝脏炎症反应^[28]。不仅如此, β -HB 还可上调抗氧化基因如 Foxo3a, 减轻氧化应激所致的肝损伤。生酮饮食以产生低碳水化合物为特征, 吸引了很多减肥人士的关注, 尽管可增加血液循环中的 FFA 含量, 但可有效逆转 NAFLD 和胰岛素抵抗, 为干预 NAFLD 的发生发展提供了新的靶点^[29]。有临床证据表明, 极低热量的生酮饮食较标准低热量饮食, 可降低 NAFLD 患者肝脏脂肪分数, 促进脂肪动员, 是治疗 NAFLD 的新型替代方案^[30]。

3.3 肝衰竭 肝衰竭 (liver failure, LF) 是一种由于各种致病因素导致肝细胞坏死、肝细胞功能严重受损的临床综合征。其主要生理病理特点为能量代谢紊乱、各种毒素蓄积、多器官功能障碍。酮体代谢在肝衰竭中呈现生成减少与能量代偿需求激增的矛盾效应。肝衰竭时, 糖代谢与脂质代谢异常, 糖异生受阻, 血糖水平下降, 肝细胞大量坏死导致脂肪酸 β -氧化能力下降^[31], 酮体合成减少, 在 HMGCS2 缺乏小鼠中可观察到此现象, 同时线粒体功能障碍会进一步抑制 CoA 转化为酮体。残余肝细胞为延缓机体能量崩溃可代偿性上调脂肪酸氧化, 短暂增加酮体生成, 但仍低于正常水平。与 NAFLD 类似, 低浓度 β -HB 可通过抑制 NLRP3 延缓因炎症反应造成的肝内外组织损伤。但酮体严重不足时可解除对 NLRP3 的抑制, 促进 IL-1 β 和 IL-18 释放, 驱动全身炎症反应, 并可驱动巨噬细胞向促炎型转化, 加

剧全身炎症反应。酮体可作为临床中提示肝衰竭预后的一种标志物, 有研究报道, 动脉血中乙酰乙酸与 β -HB 的比例可反映肝细胞的细胞能量电荷^[32], 可能与酮体竞争血脑屏障转运载体, 改变血脑屏障通透性, 增加氨及其他神经毒素入脑风险有关, 但具体机制尚未明确。除此之外, 血清乙酰乙酸/ β -HB 比值降低可提示肝脏能量代谢, 对肝性脑病严重程度及病死率具有一定提示意义^[33]。酮体生成减少还会导致脑组织依赖葡萄糖供能, 但肝衰竭时糖异生能力丧失, 容易诱发低血糖及肝性脑病, 加重脑功能障碍。因此, 动态监测血酮体水平对临床肝衰竭患者的预后具有重要意义。外源性酮体补充也是改善肝衰竭的有效靶点, 研究发现, 补充 β -HB 可减少肝内 ROS 沉积, 减轻肝脏氧化应激和脂质过氧化造成的肝脏损伤, 一定程度上诱导缓解 PPAR α 缺陷小鼠的 ALF^[34]。

3.4 肝硬化与肝细胞癌 肝硬化是慢性肝损伤的终末期表现, 伴随广泛纤维化及代谢重编程。随着研究的深入, 人们对酮体代谢与肝脏疾病之间的联系及酮体在肝脏疾病中的作用有了更深层次的理解。研究发现, 酮体可上调紧密连接蛋白 (zonula occludens-1, ZO-1) 增强肠屏障功能, 通过调控脂质代谢增强机体生物转化作用^[35]。外源性补充酮体代谢物成为干预肝脏疾病发生发展的新方向。如有研究探究了肝细胞-巨噬细胞乙酰乙酸穿梭机制, 发现是乙酰乙酸而非 β -HB 可保护肝脏瘢痕形成, 减缓肝脏纤维化进程^[36]。还有研究提出了一种由 β -HB 包埋的聚多巴胺纳米颗粒微胶囊, 学者们发现这种新型联合药物不仅可以减轻肝脏炎症反应及氧化应激, 还可以防止肝星状细胞的活化、缓解肝小叶的损伤, 为治疗肝纤维化开辟了药物递送新视野^[37]。生酮饮食已被发现可用于保护肾脏免受缺血和再灌注损伤^[38], 但也有研究发现酮体过载反而有可能会促进肝硬化的发展, 如高脂肪生酮饮食反而会增加肝脏中的胆固醇积累, 促进四氯化碳和硫代乙酰胺诱导的肝纤维化^[39]。

酮体代谢在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中的作用呈现出独特的促进肿瘤进展-抑制肿瘤生长双重效应。研究发现, 在肝细胞癌患者中可发生酮体利用重编程, 即癌变肝细胞通过上调酮体氧化酶如 OXCT1 重新利用酮体, 支持肿瘤增殖, 这也被称为“逆向 Warburg 效应”^[40-41]。酮体还可通过代谢竞争及表观遗传修饰抑制肿瘤生长。有研究发现, 通过去除或过表达肝细胞中 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase, HMGCL) 可调控 β -HB 介导的组蛋白 H3K9 乙酰化, 并以剂量依赖性方式调节二肽基肽酶-4 的表达, 增加 HCC 细胞的铁死亡易感性^[42]。生酮饮食还可增加 HCC 患者 HMGCS2 表达量, 发挥抑制肝细胞癌增殖、迁移和异种移植瘤生长的作用^[43]。这主要与 HMGCS2 可上调原癌基因表达、调控上皮间质转化及抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶依赖性细胞凋亡途径来促进细胞增殖、细胞迁移和异种移植瘤发生有关。除此之外, 酮体与 HCC 的预后具有相关性, 可作为经导管动脉化疗栓塞术后 HCC 患者预后的一种新型预测因子^[44]。由于酮体在肝细胞癌中具有双向作用, 通过干预酮体代谢来干预肝细胞癌的疾病进程是一个亟待克服的难题。抑制酮解酶或阻断酮体受体、低剂量 β -HB 与 HDAC 抑制剂联

用及外源性酮体补充也许可作为未来治疗 HCC 的新靶点。

4 小结与展望

酮体作为高效、多功能的能量底物,在生理和病理状态下均扮演“代谢缓冲剂”角色。除维持能量稳态外,酮体作为一类具有代谢—信号双重属性的分子,可参与表观遗传调控、炎症级联反应、氧化应激等一系列过程,对肝脏疾病的发生发展起着动态、多面的作用。值得注意的是,酮体在肝脏疾病中呈现显著的时空特异性效应和浓度依赖性效应。生理浓度下,酮体可抑制肝内脂质过氧化、抗氧化应激和调节炎症反应。但酮体长期积累会通过线粒体超载、电子传递链失衡等机制,反向促进 ROS 爆发,加速肝细胞死亡。酮体超载还可诱导促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 释放,推动纤维化或癌变进程。酮体还可干扰正常脂质—糖代谢网络,加重酸中毒或胰岛素抵抗,形成代谢毒性的恶性循环。在慢性肝病早期,代偿性酮体生成增加可部分弥补糖代谢缺陷,维持全身能量供应。严重肝衰竭或终末期肝病中,酮体生成能力崩溃,加剧能量危机与多器官衰竭。在 HCC 进展期,酮体还可作为增殖燃料,同时抑制免疫监视,促进转移。通过外源性补充酮剂和发生内源性酮症,包括禁食、生酮饮食可能是治疗肝脏疾病,特别是 NAFLD 和 HCC 的有效策略,由于酮体的治疗窗狭窄,如何界定病理/生理酮体浓度及如何结合肝脏疾病差异化,仍需进一步研究。肠道菌群—酮体代谢交互网络也可能为未来干预肝脏疾病提供新的方向。

参考文献

- [1] Wei S, Binbin L, Yuan W, et al. β -Hydroxybutyrate in cardiovascular diseases: A minor metabolite of great expectations [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 823602. DOI: 10.3389/fmolb.2022.823602.
- [2] Wang L, Chen P, Xiao W. β -hydroxybutyrate as an anti-aging metabolite [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10): 3420. DOI: 10.3390/nu13103420.
- [3] Nasser S, Solé T, Vega N, et al. Ketogenic diet administration to mice after a high-fat-diet regimen promotes weight loss, glycemic normalization and induces adaptations of ketogenic pathways in liver and kidney [J]. *Mol Metab*, 2022, 65: 101578. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101578.
- [4] Wan SR, Teng FY, Fan W, et al. BDH1-mediated β OHB metabolism ameliorates diabetic kidney disease by activation of NRF2-mediated antioxidative pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15 (22): 13384–13410. DOI: 10.18632/aging.205248.
- [5] Cheng CW, Biton M, Haber AL, et al. Ketone body signaling mediates intestinal stem cell homeostasis and adaptation to diet [J]. *Cell*, 2019, 178 (5): 1115–1131. DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.048.
- [6] Takahashi S, Iizumi T, Mashima K, et al. Roles and regulation of ketogenesis in cultured astroglia and neurons under hypoxia and hypoglycemia [J]. *ASN Neuro*, 2014, 6 (5): 1759091414550997. DOI: 10.1177/1759091414550997.
- [7] Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (22): 8767. DOI: 10.3390/ijms21228767.
- [8] Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (10): 1487–1513. DOI: 10.1161/circresaha.121.318241.
- [9] Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (2): 256–268. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.010.
- [10] Luda KM, Longo J, Kitchen-Goosen SM, et al. Ketolysis drives CD8 (+) T cell effector function through effects on histone acetylation [J]. *Immunity*, 2023, 56 (9): 2021–2035. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.07.002.
- [11] Zhang H, Tang K, Ma J, et al. Ketogenesis-generated β -hydroxybutyrate is an epigenetic regulator of CD8 (+) T-cell memory development [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22 (1): 18–25. DOI: 10.1038/s41556-019-0440-0.
- [12] Gómora-García JC, Montiel T, Hüttenrauch M, et al. Effect of the ketone body, D- β -Hydroxybutyrate, on Sirtuin2-mediated regulation of mitochondrial quality control and the autophagy-lysosomal pathway [J]. *Cells*, 2023, 12 (3): 486. DOI: 10.3390/cells12030486.
- [13] Deng Y, Xie M, Li Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (2): 232–245. DOI: 10.1161/circresaha.120.317933.
- [14] Shippy DC, Wilhelm C, Viharkumar PA, et al. β -Hydroxybutyrate inhibits inflammasome activation to attenuate Alzheimer's disease pathology [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 280. DOI: 10.1186/s12974-020-01948-5.
- [15] Qi J, Yang Q, Xia Q, et al. Low glucose plus β -hydroxybutyrate induces an enhanced inflammatory response in Yak alveolar macrophages via activating the GPR109A/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (14): 11331. DOI: 10.3390/ijms241411331.
- [16] Lee AK, Kim DH, Bang E, et al. β -Hydroxybutyrate suppresses lipid accumulation in aged liver through gpr109a-mediated signaling [J]. *Aging Dis*, 2020, 11 (4): 777–790. DOI: 10.14336/ad.2019.0926.
- [17] Zhang SJ, Li ZH, Zhang YD, et al. Ketone body 3-hydroxybutyrate ameliorates atherosclerosis via receptor Gpr109a-mediated calcium influx [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8 (9): 2003410. DOI: 10.1002/advs.202003410.
- [18] Rains JL, Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia induces up-regulation of LFA-1 in monocytes, which is mediated by ROS and P38 MAPK activation [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90 (12): 1642–1646. DOI: 10.1139/y2012-131.
- [19] Ang QY, Alexander M, Newman JC, et al. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 Cells [J]. *Cell*, 2020, 181 (6): 1263–1275. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.027.
- [20] Shen H, Zhou L, Zhang H, et al. Dietary fiber alleviates alcoholic liver injury via Bacteroides acidifaciens and subsequent ammonia detoxification [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32 (8): 1331–1346. DOI: 10.1016/j.chom.2024.06.008.
- [21] Chen Y, Ouyang X, Hoque R, et al. β -Hydroxybutyrate protects from alcohol-induced liver injury via a Hcar2-cAMP dependent pathway [J]. *J Hepatol*, 2018, 69 (3): 687–696. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.04.004.
- [22] Panico G, Fasciolo G, Migliaccio V, et al. 1,3-Butanediol administration increases β -Hydroxybutyrate plasma levels and affects redox

- homeostasis, endoplasmic reticulum stress, and adipokine production in rat gonadal adipose tissue [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (7): 1471. DOI: 10.3390/antiox12071471.
- [23] Li X, Shi Z, Todaro DR, et al. Ketone supplementation dampens subjective and objective responses to alcohol: Evidence from a pre-clinical rat study and a randomized, cross-over trial in healthy volunteers [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2024, 27 (2): pyae009. DOI: 10.1093/ijnp/pyae009.
- [24] Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: Sites and mechanisms [J]. *Diabetologia*, 2005, 48 (4): 634-642. DOI: 10.1007/s00125-005-1682-x.
- [25] Asif S, Kim RY, Fatica T, et al. Hmgs2-mediated ketogenesis modulates high-fat diet-induced hepatosteatosis [J]. *Mol Metab*, 2022, 61: 101494. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101494.
- [26] Cotter DG, Ercal B, Huang X, et al. Ketogenesis prevents diet-induced fatty liver injury and hyperglycemia [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (12): 5175-5190. DOI: 10.1172/jci76388.
- [27] Moore MP, Shryack G, Alessi I, et al. Relationship between serum β -hydroxybutyrate and hepatic fatty acid oxidation in individuals with obesity and NAFLD [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2024, 326 (4): E493-e502. DOI: 10.1152/ajpendo.00336.2023.
- [28] Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (3): 263-269. DOI: 10.1038/nm.3804.
- [29] Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (13): 7347-7354. DOI: 10.1073/pnas.1922344117.
- [30] Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL, et al. Efficacy of a 2-month very low-calorie ketogenic diet (vckd) compared to a standard low-calorie diet in reducing visceral and liver fat accumulation in patients with obesity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 607. DOI: 10.3389/fendo.2020.00607.
- [31] Moreau R, Clària J, Aguilar F, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF [J]. *J Hepatol*, 2020, 72 (4): 688-701. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.009.
- [32] Saibara T, Maeda T, Onishi S, et al. Plasma exchange and the arterial blood ketone body ratio in patients with acute hepatic failure [J]. *J Hepatol*, 1994, 20 (5): 617-622. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80349-6.
- [33] 牟为民. 对暴发性肝衰竭患者酮体比率的测定 [J]. *中国危重病急救医学*, 1991, 3 (4): 124-125.
- [34] Pawlak M, Baugé E, Lalloyer F, et al. Ketone body therapy protects from lipotoxicity and acute liver failure upon ppar α deficiency [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29 (8): 1134-1143. DOI: 10.1210/me.2014-1383.
- [35] Li R, Liu Y, Wu J, et al. Adaptive metabolic responses facilitate blood-brain barrier repair in ischemic stroke via BHB-mediated epigenetic modification of ZO-1 expression [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (25): e2400426. DOI: 10.1002/advs.202400426.
- [36] Puchalska P, Martin SE, Huang X, et al. Hepatocyte-macrophage acetoacetate shuttle protects against tissue fibrosis [J]. *Cell Metab*, 2019, 29 (2): 383-398. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.10.015.
- [37] Zhao X, Fan Z, Zhu C, et al. Melanin inspired microcapsules delivering immune metabolites for hepatic fibrosis management [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 21: 100711. DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100711.
- [38] Rojas-Morales P, León-Contreras JC, Sánchez-Tapia M, et al. A ketogenic diet attenuates acute and chronic ischemic kidney injury and reduces markers of oxidative stress and inflammation [J]. *Life Sci*, 2022, 289: 120227. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120227.
- [39] Liao YJ, Wang YH, Wu CY, et al. Ketogenic diet enhances the cholesterol accumulation in liver and augments the severity of CCl₄ and TAA-induced liver fibrosis in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (6): 2934. DOI: 10.3390/ijms22062934.
- [40] Ma W, Sun Y, Yan R, et al. OXCT1 functions as a succinyltransferase, contributing to hepatocellular carcinoma via succinylating LACTB [J]. *Mol Cell*, 2024, 84 (3): 538-551. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.11.042.
- [41] Guo D, Yu Q, Tong Y, et al. OXCT1 succinylation and activation by SUCLA2 promotes ketolysis and liver tumor growth [J]. *Mol Cell*, 2025, 85 (4): 843-856. DOI: 10.1016/j.molcel.2024.12.025.
- [42] Cui X, Yun X, Sun M, et al. HMGCL-induced β -hydroxybutyrate production attenuates hepatocellular carcinoma via DPP4-mediated ferroptosis susceptibility [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17 (2): 377-392. DOI: 10.1007/s12072-022-10459-9.
- [43] Wang YH, Liu CL, Chiu WC, et al. HMGCS2 mediates ketone production and regulates the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (12): 1876. DOI: 10.3390/cancers11121876.
- [44] Sasaki R, Taura N, Miyazoe Y, et al. Ketone bodies as a predictor of prognosis of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization [J]. *Nutrition*, 2018, 50: 97-103. DOI: 10.1016/j.nut.2017.12.015.

(收稿日期: 2025-04-08)