

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.022

综述

色氨酸羟化酶 1 在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制研究进展

贾双珍综述 吴捷审校

基金项目:北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划(DFL 20221003)

作者单位:100045 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院消化科

通信作者:吴捷,E-mail:wujie@bch.com.cn



【摘要】 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种与代谢功能紊乱相关的慢性肝脏疾病,其发病多与肥胖、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱等有关,但具体发病机制尚未完全阐明。色氨酸羟化酶 1(TPH1)属于羟化酶类,参与色氨酸代谢途径中的关键步骤,从而发挥生物学功能。近年来,研究发现 TPH1 及其合成的 5-羟色胺(5-HT)与 MAFLD 的发生发展存在关联,TPH1 合成 5-HT,可抑制线粒体自噬,诱导肝脏脂质聚集、氧化应激和炎症反应增加,从而推动 MAFLD 进展。因此,抑制 TPH1 可能成为 MAFLD 潜在的治疗靶点。文章对 TPH1 在 MAFLD 中的作用机制进行综述,重点分析其对线粒体自噬的影响,并探讨 TPH1 抑制剂在 MAFLD 中的治疗前景,以期开发和制定个性化治疗策略。

【关键词】 代谢相关脂肪性肝病;色氨酸羟化酶 1;5-羟色胺;线粒体自噬;作用机制

【中图分类号】 R575.5 **【文献标识码】** A

The role of tryptophan hydroxylase 1 in the mechanisms of metabolism-associated fatty liver disease and potential therapeutic targets Jia Shuangzhen, Wu Jie. Department of Gastroenterology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Funding program: Beijing Hospitals Authority's Ascent Plan (DFL 20221003)

Corresponding author: Wu Jie, E-mail: wujie@bch.com.cn

【Abstract】 Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic liver disease associated with metabolic dysfunction, and its onset is mostly correlated with obesity, insulin resistance and lipid metabolism disorders. However, the specific pathogenesis has not been fully elucidated. Tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) belongs to hydroxylase, which participates in the key step in tryptophan metabolism and thus plays biological function. In recent years, studies have found that TPH1 and its synthesized 5-hydroxytryptamine (5-HT) are correlated with the occurrence and development of MAFLD. The synthesis of 5-HT by TPH1 can inhibit mitochondrial autophagy, induce liver lipid aggregation, oxidative stress and inflammation aggravation, and thus promote MAFLD. Therefore, inhibiting TPH1 may be a potential therapeutic target for MAFLD. This research will review action mechanism of TPH1 in MAFLD, emphatically analyze its influences on mitochondrial autophagy and explore therapeutic prospects of TPH1 inhibitors in MAFLD so as to develop personalized treatment strategies for MAFLD.

【Key words】 Metabolic-associated fatty liver disease; Tryptophan hydroxylase 1; 5-hydroxytryptamine; Mitochondrial autophagy; Mechanism

随着肥胖和 2 型糖尿病等代谢性疾病的全球流行,代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD)的患病率和发病率呈持续升高趋势^[1]。我国 MAFLD 患病率较高,相关数据预测,至 2030 年,我国 MAFLD 患病人数可达 3.14 亿,患病率高达 22.2%^[2]。而且儿童 MAFLD 的发病率也在上升,尤其是肥胖和代谢紊乱的儿童^[3]。MAFLD 的治疗是一个综合性过程,主要目标是改善肝脏脂肪变性、减轻炎症反应、逆转肝纤维化,同时管理相关的代谢危险因素^[4],但缺乏针对性药物,无法从根本上解决肝脏脂肪变性和纤维化等问题。因

此,对 MAFLD 发生和发展机制的深入研究迫在眉睫。色氨酸羟化酶 1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)是合成 5-羟色胺(5-HT)的限速酶,不仅在神经系统和外周组织中发挥多种功能,还可参与代谢调控^[5]。众多研究显示,TPH1 通过调控外周 5-HT 水平,诱导 MAFLD 发病及进展^[6-7]。因此,深入探讨 TPH1 在 MAFLD 中的作用机制,特别是通过线粒体自噬途径的调节作用,对于揭示 MAFLD 的病理机制以及寻找新的治疗靶点具有重要意义。本综述旨在整合当前研究进展,深入分析 TPH1 在 MAFLD 中的作用机制,重点关注其通过调节线粒体自噬影响

肝细胞代谢功能的潜在路径,同时讨论 TPH1 及线粒体自噬作为 MAFLD 治疗靶点的潜力,分析现有研究的局限性,并提出未来研究的方向。

1 MAFLD 的发病机制

1.1 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是 MAFLD 的重要驱动因素,正常生理状态下,胰岛素可精准调节肝脏对脂肪酸的摄取与代谢。然而,一旦出现胰岛素抵抗,肝脏细胞表面的胰岛素受体敏感性降低,机体为维持血糖平衡会分泌更多胰岛素,这使得肝脏脂肪酸摄取量大幅增加。过量的脂肪酸进入肝细胞后无法正常代谢,进而诱导代谢异常,导致肝细胞内脂质大量堆积。同时,脂质过氧化过程加速,活性氧(ROS)大量生成。这些 ROS 具有强氧化性,会攻击细胞内的生物大分子,如蛋白质、核酸等,激活细胞内的炎性信号通路,引发级联式炎症反应。随着炎症反应的持续,代谢紊乱进一步加剧,二者相互促进,形成恶性循环,不断推动 MAFLD 病情发展^[8-9]。

1.2 肠道菌群失调 肠道菌群与肝脏之间存在紧密的“肠—肝轴”联系,研究表明,MAFLD 患者的肠道菌群多样性显著降低,有益菌数量减少,有害菌大量滋生。有害菌的增加会通过产生内毒素诱导肝脏的慢性炎症反应^[10]。此外,肠道菌群失调还会影响胆汁酸的代谢。胆汁酸不仅参与脂肪消化吸收,还具有调节肝脏代谢基因表达的功能。菌群失调导致胆汁酸代谢异常,影响肝脏脂质和能量代谢,进一步加重肝脏损伤和 MAFLD 病情。

1.3 线粒体功能障碍 线粒体是细胞的“能量工厂”,对维持肝脏的正常生理功能至关重要。MAFLD 患者线粒体功能出现异常,高热量饮食等因素下脂肪酸摄入过多,超出线粒体的脂肪酸 β -氧化能力,导致脂肪酸在肝脏细胞内堆积,诱导 MAFLD 发病^[11]。线粒体氧化磷酸化过程也会受到影响,导致能量代谢紊乱,无法将脂肪酸等原料转化为足够的能量。线粒体还是细胞内 ROS 产生的关键场所,线粒体功能障碍会导致大量 ROS 生成,激发氧化应激反应,加剧肝脏细胞的损伤。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是能量代谢的关键调控因子,通过感应细胞内的能量状态来调控代谢稳态。在 MAFLD 患者中,AMPK 信号通路受到抑制,导致脂质代谢失衡和肝脏炎症反应,脂质积聚将进一步导致线粒体功能障碍,这种反馈机制进一步加重 MAFLD 的病情^[12]。另外,线粒体损伤相关分子模式(DAMPs)还可激活炎性信号通路,持续释放炎性因子,进一步加重肝脏损伤,共同促进 MAFLD 疾病进展^[13]。

1.4 线粒体自噬 线粒体自噬是一种选择性的自噬过程,通过这种机制可特异性地清除受损线粒体,当线粒体出现功能障碍、受到损伤或数量过多时,会启动线粒体自噬进行降解,减少活性氧产生,维持肝脏代谢稳态。在 MAFLD 中,线粒体自噬功能受损,导致受损线粒体的积累,增加氧化应激和炎症反应,从而加剧肝脏损伤和脂质沉积^[14]。研究表明,增强线粒体自噬功能有助于减轻 MAFLD 相关的氧化应激和炎症反应,改善肝脏代谢功能^[15]。PTEN 诱导假定激酶 1(PINK1)/Parkin 通路是线粒体自噬中的核心通路,当线粒体受到损伤,PINK1 蛋白向线粒体转运过程受阻,在线粒体外膜积累,自身发生磷酸化激活,

招募细胞质中的 Parkin 蛋白并激活,发挥 E3 泛素连接酶功能,被自噬相关蛋白识别,启动线粒体自噬。研究表明^[16-17],在 MAFLD 模型中,PINK1-Parkin 通路的激活,可增强线粒体自噬,从而减少脂质积聚和氧化应激。上述研究结果表明,线粒体自噬在维护肝脏健康中具有重要作用,并提示其作为治疗靶点的潜力。此外,另有研究指出^[18],线粒体自噬障碍不仅影响脂质代谢,还会通过增加 ROS 的产生,激活下游的促炎信号通路,如 NF- κ B 和 NLRP3 炎性小体,从而加剧炎症反应和纤维化进展。

2 TPH1 概述

TPH1 是一种含铁的单加氧酶,主要在肠道、松果体、血小板和免疫系统中表达^[19]。不同于神经系统中分布的 TPH2,TPH1 可增加外周 5-HT 的水平,参与能量代谢、免疫反应和细胞凋亡等多种生理过程的调节^[20]。TPH1 基因定位于人体的 11 号染色体短臂,人体肠道的肠嗜铬细胞中 TPH1 高表达,可合成和分泌大量的 5-HT,一些应激状态下会影响 TPH1 的转录和翻译,从而改变 5-HT 的合成量^[21]。许多疾病的发生发展与 TPH1 相关,如肠易激综合征患者 TPH1 表达异常,引起肠道 5-HT 水平的改变,诱发肠道的高敏感性和异常蠕动^[22]。另外,一些情绪障碍等疾病中 TPH1 产生的 5-HT 可能对中枢神经系统存在间接的调控作用^[23]。

近年来研究显示,5-HT 不仅在脂肪组织中促进脂质合成和抑制脂肪分解,还影响胰岛素敏感性和分泌,从而加剧代谢紊乱^[24-25]。有研究报道^[26],敲除小鼠 TPH1 基因后,5-HT 水平降低,脂肪组织中脂质积聚减少,胰岛素敏感性也显著改善。还有研究显示,5-HT 合成减少可间接影响中枢神经系统中的饥饿和饱腹感信号,从而减少高热量食物的摄入,改善代谢状态,5-HT 与肠道—脑轴的相互作用可调节能量摄入和食物偏好^[27]。5-HT 可抑制线粒体自噬,导致受损线粒体无法被及时清除,从而诱发氧化应激和肝细胞损伤^[28]。此外,5-HT 还可激活肝脏巨噬细胞和星状细胞,促进促炎介质的释放,加剧肝脏炎症反应与纤维化^[29]。上述研究表明,TPH1 通过调控外周 5-HT 水平,可从多方面参与 MAFLD 的发病及进展。

3 TPH1 通过线粒体自噬途径调节 MAFLD

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是细胞内重要的信号枢纽,主要以雷帕霉素敏感复合物 1(mTORC1)和 mTORC2 两种复合物形式存在,其中 mTORC1 可感知细胞内营养、生长因子和能量等信号,当其被激活时,可促进合成代谢过程,抑制自噬等分解过程^[30]。当 5-HT 与相应受体结合后,可能通过下游磷脂酰肌醇相关信号通路,激活 mTORC1,然后磷酸化 Unc-51 样自噬激活蛋白(ULK1),抑制自噬的起始阶段;还可调节其他自噬蛋白的磷酸化状态,进一步抑制自噬体的形成和自噬过程的进展^[31]。研究显示,5-HT 通过激活 mTOR 通路抑制自噬过程,从而导致线粒体功能障碍和肝细胞损伤^[32]。据报道,TPH1 抑制剂可以通过降低 mTOR 信号通路的活性,从而解除对自噬的抑制,促进受损线粒体的清除^[33]。

此外,TPH1 还通过调控线粒体的动态变化,间接影响线粒体自噬功能^[34]。线粒体自噬的抑制与 TPH1 的过度表达形成正反馈,推动肝脏脂质积聚和炎症反应的加剧。Zhang 等^[35]通

过研究观察 TPH1 抑制剂在 MAFLD 小鼠中的作用,发现抑制 TPH1 可以显著恢复线粒体自噬功能,减少肝细胞中的脂质积聚和氧化应激水平。此外,还有研究发现,TPH1 过表达的小鼠模型中线粒体的分裂增加,而融合减少^[36]。表明 TPH1 可能通过调控线粒体融合与分裂的动态平衡,也对线粒体自噬产生间接影响,导致更多的受损线粒体在肝脏中积累,增加氧化应激和促炎因子的释放。因此,TPH1 通过多层面的机制抑制线粒体自噬,从而推动 MAFLD 的病理进展。

4 TPH1 作为 MAFLD 潜在的治疗靶点

TPH1 对 5-HT 代谢的调控作用使其在 MAFLD 的治疗中展现出潜在优势。TPH1 抑制剂可以通过降低 5-HT 水平,减少肝脏中的脂质积聚和炎症反应,改善胰岛素敏感性,并通过促进线粒体自噬功能的恢复,进一步减轻氧化应激。目前,多项动物实验已经验证了 TPH1 抑制剂在减轻脂质积聚和改善肝脏炎症反应中的作用;Pagire 等^[37]应用 TPH1 抑制剂对肥胖和 MAFLD 小鼠进行治疗,结果发现,TPH1 抑制剂显著降低了小鼠肝脏中的脂质含量,改善了肝脏的炎症反应状态。此外,TPH1 抑制剂还能够提高线粒体自噬相关基因如 PINK1 和 Parkin 的表达水平,从而促进受损线粒体的清除,改善肝细胞功能^[38]。另一项研究表明,TPH1 抑制剂与其他代谢调控药物联合使用,可以产生协同作用,有效减轻 MAFLD 的病理损伤^[39]。此外,TPH1 抑制剂还可能与其他促进线粒体功能的药物联合使用,如 SIRT3 激动剂可以增强线粒体自噬和脂质代谢的调控。Ming 等^[40]通过在肥胖小鼠中联合应用 TPH1 抑制剂和 SIRT3 激动剂,发现该组合治疗可以显著增强线粒体自噬,减少肝脏脂质沉积和炎症反应。未来的研究应进一步验证 TPH1 抑制剂在人体中的安全性与有效性,特别是开展大规模临床试验。同时,鉴于 MAFLD 的复杂病理机制,单一靶点治疗可能存在局限性,TPH1 抑制剂与其他靶向线粒体自噬或代谢调控的治疗策略相结合,或可实现更好的治疗效果。针对不同病程阶段和个体代谢特征的个性化治疗方案,将有助于优化治疗效果,最大限度地改善患者预后。

5 小结与展望

TPH1 可通过调控线粒体自噬在 MAFLD 中发挥作用,TPH1 抑制剂能够降低 5-HT 水平,改善肝脏代谢失衡,并可能通过恢复线粒体自噬功能减轻肝脏损伤,众多临床前研究已经初步验证了其治疗潜力。然而,当前研究主要集中在动物模型,缺乏临床试验支持。TPH1 在不同组织和病理阶段的具体作用机制,以及长期使用的安全性仍需进一步研究。TPH1 抑制剂作为一种潜在的治疗策略,不仅能够改善代谢功能,还可能减轻炎症反应和氧化应激,有望成为 MAFLD 治疗中的新途径。针对 MAFLD 的复杂病理过程,未来的研究应专注于验证 TPH1 抑制剂在临床中的有效性,同时评估其与其他靶向线粒体自噬治疗药物的联合应用,以期制定个性化治疗策略,通过综合干预来实现最佳的治疗效果。

参考文献

[1] Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease

[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (7):1999-2014. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.

[2] Zhao Q, Deng Y. Comparison of mortality outcomes in individuals with MASLD and/or MAFLD [J]. *J Hepatol*, 2024, 80 (2): e62-e64. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.08.003.

[3] Rupasinghe K, Hind J, Hegarty R. Updates in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023, 77 (5): 583-591. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003919.

[4] Rong L, Zou J, Ran W, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 13:1087260.

[5] Jones LA, Sun EW, Martin AM, et al. The ever-changing roles of serotonin [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 125:105776. DOI: 10.3389/fendo.2022.1087260.

[6] Teunis C, Nieuwdorp M, Hanssen N. Interactions between tryptophan metabolism, the gut microbiome and the immune system as potential drivers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic diseases [J]. *Metabolites*, 2022, 12 (6): 514. DOI: 10.3390/metabo12060514.

[7] Deng Y, Hu M, Huang S, et al. Molecular mechanism and therapeutic significance of essential amino acids in metabolically associated fatty liver disease [J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 126:109581. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2024.109581.

[8] Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, et al. Role of insulin resistance in MAFLD [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (8):4156. DOI: 10.3390/ijms22084156.

[9] Badmus OO, Hillhouse SA, Anderson CD, 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.

[10] 夏巧云,鲁迪,张建民,等. MAFLD 不同病变阶段动物模型中肠道菌群的多态性 [J]. *中华肝病杂志*, 2021, 29 (11):1069-1076. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20200826-00478.

[11] Bellanti F, Lo Buglio A, Vendemiale G. Hepatic mitochondria-gut microbiota interactions in metabolism-associated fatty liver disease [J]. *Metabolites*, 2023, 13 (3): 322. DOI: 10.3390/metabo13030322.

[12] Biao Y, Li D, Zhang Y, et al. Wulingsan alleviates MAFLD by activating autophagy via regulating the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 2024:9777866. DOI: 10.1155/2024/9777866.

[13] Wani K, Alharthi H, Alghamdi A, et al. Role of NLRP3 inflammatory activation in obesity-mediated metabolic disorders [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18 (2):511. DOI: 10.3390/ijerph18020511.

[14] Tsuji A, Yoshikawa S, Ikeda Y, et al. Tactics with prebiotics for the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via the improvement of mitophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6): 5465. DOI: 10.3390/ijms24065465.

[15] Flessa CM, Kyrou I, Nasiri-Ansari N, et al. Endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic (metabolic associated) fatty liver disease

- (NAFLD/MAFLD) [J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123 (10): 1585-1606. DOI: 10.1002/jcb.30247.
- [16] Yao Z, Li X, Wang W, et al. Corn peptides attenuate non-alcoholic fatty liver disease via PINK1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy [J]. *Food Nutr Res*, 2023, 67: 9547. DOI: 10.29219/fnr.v67.9547.
- [17] Tsuji A, Yoshikawa S, Ikeda Y, et al. Tactics with prebiotics for the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via the improvement of mitophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6): 5465. DOI: 10.3390/ijms24065465.
- [18] Tian C, Min X, Zhao Y, et al. MRG15 aggravates non-alcoholic steatohepatitis progression by regulating the mitochondrial proteolytic degradation of TUFM [J]. *J Hepatol*, 2022, 77 (6): 1491-1503. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.017.
- [19] Yoon J, Choi WI, Parameswaran S, et al. Synthesis and biological evaluation of xanthine derivatives with phenacyl group as tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) inhibitors for obesity and fatty liver disease [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2023, 94: 129461. DOI: 10.1016/j.bmcl.2023.129461.
- [20] Song F, Gu T, Zhang L, et al. Rational design of tryptophan hydroxylation 1 for improving 5-Hydroxytryptophan production [J]. *Enzyme Microb Technol*, 2023, 165: 110198. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2023.110198.
- [21] 黄艳阳, 隋国媛, 赵娜, 等. 茵陈蒿汤对代谢相关脂肪性肝病小鼠“肠 TPH1-肝 HTR2A 轴”的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023(7): 2336-2343. DOI: 10.11842/wst.20221018010.
- [22] 孙锐, 罗婷, 谢海洋, 等. 痛泻要方通过调控结肠 TPH1, SERT 及肠道菌群改善腹泻型肠易激综合征症状 [J]. *中国药房*, 2024, 35 (18): 2238-2245. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.09.
- [23] Ge PY, Qu SY, Ni SJ, et al. Berberine ameliorates depression-like behavior in CUMS mice by activating TPH1 and inhibiting IDO1-associated with tryptophan metabolism [J]. *Phytother Res*, 2023, 37 (1): 342-357. DOI: 10.1002/ptr.7616.
- [24] Ma Y, Liang X, Li C, et al. 5-HT_{2A} receptor and 5-HT degradation play a crucial role in atherosclerosis by modulating macrophage foam cell formation, vascular endothelial cell inflammation, and hepatic steatosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29 (3): 322-336. DOI: 10.5551/jat.58305.
- [25] Kilic F. The nature of the binding between insulin receptor and serotonin transporter in placenta [J]. *Placenta*, 2023, 133: 40-44. DOI: 10.1016/j.placenta.2023.02.001.
- [26] Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (2): 166-172. DOI: 10.1038/nm.3766.
- [27] Nonogaki K. The regulatory role of the central and peripheral serotonin network on feeding signals in metabolic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1600. DOI: 10.3390/ijms23031600.
- [28] Pang Q, Jin H, Ke X, et al. The role of serotonin in concanavalin A-induced liver injury in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7504521. DOI: 10.1155/2020/7504521.
- [29] Park J, Jeong W, Yun C, et al. Serotonergic regulation of hepatic energy metabolism [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36 (6): 1151-1160. DOI: 10.3803/EnM.2021.1331.
- [30] Ahn JH, Jegal H, Choi MS, et al. TNF α enhances trovafloxacin-induced in vitro hepatotoxicity by inhibiting protective autophagy [J]. *Toxicol Lett*, 2021, 342: 73-84. DOI: 10.1016/j.toxlet.2021.02.009.
- [31] Liu J, Ji L, Wang Y, et al. Tongbian decoction inhibits cell autophagy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway to treat constipation rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 19: 119139. DOI: 10.1016/j.jep.2024.119139.
- [32] Huang Q, Wu M, Pu Y, et al. Inhibition of TNBC cell growth by paroxetine: Induction of apoptosis and blockage of autophagy flux [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16 (5): 885. DOI: 10.3390/cancers16050885.
- [33] Yue Y, Ke Y, Zheng J, et al. Microbiota-derived tryptophan metabolism and AMPK/mTOR pathway mediate antidepressant-like effect of Shugan Hewei Decoction [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1466336. DOI: 10.3389/fphar.2024.1466336.
- [34] Guan J, Tong X, Zhang Y, et al. Nephrotoxicity induced by cisplatin is primarily due to the activation of the 5-hydroxytryptamine degradation system in proximal renal tubules [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 349: 109662. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109662.
- [35] Zhang K, Li X, Wang X, et al. Gut barrier proteins mediate liver regulation by the effects of serotonin on the non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21 (10): 978-984. DOI: 10.2174/1389203721666200615171928.
- [36] Wang Z, Miu KK, Chan SW, et al. Genome-wide 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) reassigned in Pten-depleted mESCs along neural differentiation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 956604. DOI: 10.3389/fcell.2022.956604.
- [37] Pagire SH, Pagire HS, Park KY, et al. Identification of new non-BBB permeable tryptophan hydroxylase inhibitors for treating obesity and fatty liver disease [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2022, 27 (11): 3417. DOI: 10.3390/molecules27113417.
- [38] Dishart JG, Pender CL, Shen K, et al. Olfaction regulates peripheral mitophagy and mitochondrial function [J]. *Sci Adv*, 2024, 10 (25): eadn0014. DOI: 10.1126/sciadv.adn0014.
- [39] Bae EJ, Choi WG, Pagire HS, et al. Peripheral selective oxadiazolylphenyl alanine derivatives as tryptophan hydroxylase 1 inhibitors for obesity and fatty liver disease [J]. *J Med Chem*, 2021, 64 (2): 1037-1053. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01560.
- [40] Ming X, Chung ACK, Mao D, et al. Pancreatic Sirtuin 3 deficiency promotes hepatic steatosis by enhancing 5-hydroxytryptamine synthesis in mice with diet-induced obesity [J]. *Diabetes*, 2021, 70 (1): 119-131. DOI: 10.2337/db20-0339.

(收稿日期: 2024-11-28)