

ACLY在糖脂代谢中的机制研究

袁乐怡¹, 王彤², 余州², 宋保强^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²空军军医大学西京医院整形外科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年3月13日; 录用日期: 2026年4月6日; 发布日期: 2026年4月14日

摘要

糖脂代谢是维持机体能量稳态的核心生命活动, 其动态平衡对于机体适应内外环境变化至关重要。ATP-柠檬酸裂解酶(ATP Citrate Lyase, ACLY)是细胞代谢的核心调控酶, 通过催化葡萄糖分解与脂肪生成的关键限速反应, 在糖代谢与脂质合成之间架起重要桥梁。研究表明, ACLY调节细胞增殖和代谢, 与多种代谢性疾病的病理进程密切相关。本文系统综述ACLY的蛋白结构特征、生物学功能及其表达调控机制, 重点阐述其在糖脂代谢中的调控作用与分子机制。同时, 结合ACLY抑制剂在代谢性疾病治疗中的研究进展, 以期为糖脂代谢紊乱相关疾病的机制研究和靶向治疗提供理论依据。

关键词

ACLY, 糖脂代谢, 乙酰辅酶A

Mechanism of ACLY in Glucose and Lipid Metabolism

Leyi Yuan¹, Tong Wang², Zhou Yu², Baoqiang Song^{2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Plastic Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: March 13, 2026; accepted: April 6, 2026; published: April 14, 2026

Abstract

Glucolipid metabolism is a core life activity that maintains systemic energy homeostasis, and its dynamic balance is essential for the body to adapt to changes in both internal and external environments. ATP citrate lyase (ACLY) serves as a pivotal regulatory enzyme in cellular metabolism, bridging glucose metabolism and lipid synthesis by catalyzing a key rate-limiting reaction that links

*通讯作者。

glycolysis to fat production. Recent studies have shown that ACLY regulates cell proliferation and metabolism and is closely associated with the pathological progression of various metabolic diseases. This review systematically summarizes the structural characteristics, biological functions, and expression regulatory mechanisms of the ACLY with a focus on its regulatory role and molecular mechanisms in glucose and lipid metabolism. Additionally, we discuss the research progress of ACLY inhibitors in the treatment of metabolic diseases, aiming to provide a theoretical basis for mechanistic studies and targeted therapies for disorders associated with glucose and lipid metabolism disorders.

Keywords

ACLY, Glucose and Lipid Metabolism, Acetyl-CoA

Copyright © 2026 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

糖脂代谢作为人体能量供给主要来源, 在生命活动中居于关键地位。其紊乱与心血管疾病、2 型糖尿病及代谢相关脂肪性肝病等多种重大慢性疾病的发生发展密切相关[1]。葡萄糖和脂质的代谢通过新生脂质生成(De Novo Lipogenesis, DNL)途径紧密关联, 过量的葡萄糖可经此途径转化为脂肪酸和胆固醇[2]。在这一关键途径中, ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)发挥着糖代谢和脂代谢之间的纽带作用。在糖酵解过程中, 葡萄糖衍生出的丙酮酸进入线粒体经三羧酸循环生成柠檬酸。当机体能量供给充足时, 线粒体内的柠檬酸生成增加。此时, 在线粒体柠檬酸/异柠檬酸载体(CIC; SLC25A1)的介导下, 过量的柠檬酸被转运至细胞质, 并由 ACLY 催化裂解为乙酰辅酶 A 和草酰乙酸, 同时将 ATP 水解为 ADP 和磷酸盐, 从而启动 DNL [3] [4]。

ACLY 异常活化已在多种代谢性疾病中被证实参与疾病进程, 因此成为极具潜力的治疗靶点。针对 ACLY 的抑制剂研发, 包括天然化合物与小分子抑制剂, 也已取得重要进展。本文旨在系统解析 ACLY 的蛋白结构特征、生物学功能及其在基因转录及翻译后修饰等不同层次所受到的表达调控机制, 并综述其在糖脂代谢中的核心作用及分子机制, 讨论靶向 ACLY 的治疗策略在相关疾病中的转化潜力与应用前景。

2. ACLY 的结构和功能

ACLY 基因定位于人染色体 17q21.2, 负责编码由 1101 个氨基酸残基组成的 ATP-柠檬酸裂解酶 (ACLY), 该酶要发挥生物学功能, 需要 4 个 ACLY 组成分子量约 480 kDa 的同源四聚体[5]。从分子结构来看, ACLY 由 ACLY-A 和 ACLY-B 两部分构成。在原核生物中, 这两个部分以独立的异源结构域形式存在, 而在动物体中通过连接形成功能性同源四聚体。每个单体具有 N 端柠檬酸辅酶 A 合成酶(CCS) (包含 CCS β 和 CCS α 亚区)和 C 端柠檬酸辅酶 A 裂解酶(CCL)结构域, 其中 C 端属于该酶的催化活性中心 [2]。ACLY 包含 6 个特征性结构域: 结构域 1 是辅酶 A 的结合位点; 结构域 2 包含 His760 催化磷酸化位点; 结构域 3 和 4 负责 ATP 抓握折叠并结合核苷酸; 结构域 5 是柠檬酸结合位点; C 端结构域与柠檬酸合成酶(CS)存在较弱的序列同源性[1]。

ACLY 的催化机制涉及四步连续反应, 最初 Mg-ATP 与自由酶结合, 催化保守的组氨酸残基磷酸化,

伴随 Mg-ADP 的释放, 形成不稳定的柠檬酸磷酸酶复合物, 之后被辅酶 A 的巯基攻击, 在柠檬酸盐和辅酶 A 之间形成硫酯键并释放无机磷酸盐, 最后酶结合中间体柠檬酸辅酶 A, 并通过反克莱森反应(还原性 TCA 循环)裂解, 生成草酰乙酸和乙酰辅酶 A [6]。ACLY 催化生成的乙酰辅酶 A 驱动着脂肪酸合成、胆固醇代谢、类异戊二烯生成以及蛋白质乙酰化修饰等关键代谢过程, 同时调控柠檬酸盐/丙酮酸穿梭维持氧化还原稳态[7]。ACLY 主要定位于细胞质, 但近期研究表明, 在哺乳动物细胞核中亦能检测到其存在[8]。组织表达谱分析显示, 该酶在肝脏及白色脂肪组织中呈现高表达, 而在脑、心脏、小肠及骨骼肌中的表达水平相对较低[6]。当敲减 ACLY 时, 会诱导乙酰辅酶 A 合成酶 2 (ACSS2) 的表达上调, 利用乙酸盐与 ATP 反应生成乙酰辅酶 A 来维持细胞生存[9]。这些结构功能研究不仅揭示了 ACLY 在代谢调控网络中的核心地位, 更凸显其在能量代谢平衡中的多级调控机制。

3. ACLY 受多重调控

3.1. 转录调控

ACLY 的转录受多种转录因子的调控。SREBP-1 是胆固醇和脂肪酸合成的关键转录因子, 当细胞内胆固醇水平降低时, SREBP 在内质网释放并转运至高尔基体, 经 S1P、S2P 蛋白酶剪切活化成 SREBP-1, 入核后结合 ACLY 基因启动子激活其转录[10] [11]。LXR (肝脏 X 受体)属于转录因子配体活化核受体超家族的成员, 可作为胆固醇传感器来控制胆固醇外排和脂肪生成[12]。LXR 可直接结合至 ACLY 基因的启动子区域以独立驱动其转录, 也可与 SREBP-1 协同作用共同上调 ACLY 的表达, 从而维持胆固醇稳态与脂肪生成平衡[13]。ChREBP 是碱性螺旋-环-螺旋/亮氨酸拉链转录因子家族的成员, ChREBP 包括 ChREBP α 和 ChREBP β 两种亚型, 通过感知细胞内葡萄糖水平的变化动态调控 ACLY 的表达[9]。在高糖条件下, 葡萄糖代谢产物累积, 使 ChREBP α 被激活并从胞质易位进入细胞核, 最终结合到 ACLY 启动子区启动其转录。在脂肪细胞中敲减 ACLY, 分化诱导的 ChREBP α 表达减弱, ChREBP β 表达基本消除[14]。

3.2. 转录后调控

微小 RNA (microRNA, miR-NA) 是一类负性调节基因表达的非编码小 RNA, 它的转录后调控长期以来一直被认为是沉默基因表达的一种机制[3] [15]。大量研究证实, miRNA 的异常表达与癌症的增殖、凋亡、侵袭、转移和血管生成密切相关[16]。miRNA 与 ACLY 的表达密切相关[15]。例如, miR-126 在转移性乳腺癌中显著下调, 其表达水平与胰岛素受体底物-1 (IRS1) 和 ACLY 呈负相关, 通过抑制 ACLY 阻碍肿瘤发展。癌症相关和心脏保护性 miR-22 被证明可通过直接下调 ACLY 表达和靶向脂肪酸延长酶 6 (ELOVL6) 来抑制脂肪酸合成和肿瘤细胞增殖[1]。miR-182/PDK4 (丙酮酸脱氢酶激酶 4) 在肺癌中通过抑制 ACLY 介导的脂肪酸从头合成以减少肿瘤生长[17]。miR-24 通过下调脂肪生成基因 ACLY 的表达, 并上调 HMGCR/SREBP2 的表达来增加胆固醇合成[18]。miR-133b, 俗称肌肉特异性分子, 参与成肌细胞分化和肌细胞相关疾病, 其以 PPAR γ 依赖性方式抑制 ACLY 的转录活性[19]。

3.3. 翻译后修饰

ACLY 表达除受转录调控外, 在蛋白水平上通过磷酸化和乙酰化活化, 并通过泛素化降解。这些过程的平衡可能驱动细胞周期进程中酶活性的波动[4]。乙酰化修饰可通过竞争性阻断泛素化位点, 维持 ACLY 蛋白稳定性。在高葡萄糖条件下, P300/钙结合蛋白相关因子(p300/CBP-Associated Factor, PCAF)乙酰转移酶对 ACLY 特定赖氨酸残基(Lys540, Lys546 和 Lys554)的乙酰化, 可通过占据其泛素化位点来抑制蛋白质降解, 从而增强 ACLY 的稳定性, 最终促进脂肪酸的从头合成和细胞增殖[6]。相反, 去乙酰化

酶 sirtuin 2 (SIRT2)可去除这三个位点的乙酰化修饰,使 ACLY 易于泛素化并最终被降解[20]。

PI3K/AKT 是调控细胞存活的关键信号通路,该通路一方面可直接磷酸化 ACLY 的 Ser454 位点以稳定其酶结构,另一方面通过激活 SREBP-1 间接上调 ACLY mRNA 水平,但其蛋白水平的调控独立于 SREBP-1 [11]。此外,核苷二磷酸激酶和 cAMP 依赖性蛋白激酶等也可通过磷酸化调节 ACLY 功能。ACLY 通过磷酸化修饰及核定位介导免疫细胞炎症反应与 DNA 损伤修复过程[21]。

组蛋白甲基化也是一种动态的表观遗传修饰在人乳腺癌细胞系 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞中敲低 KDM5B 可通过激活 AMPK 信号通路,显著降低 ACLY 蛋白表达[3]。

泛素蛋白酶体系统可通过识别目标蛋白,并利用泛素分子与目标蛋白结合后,泛素化降解蛋白质,也是蛋白质修饰的重要途径之一。在调节性 T 细胞中,泛素连接酶复合物的核心蛋白 Cullin3 (CUL3)通过与 ACLY 的适配器蛋白 Kelch 样家族成员 25 结合,催化其发生多聚泛素化修饰,从而促进 ACLY 经蛋白酶体途径降解[22]。CUL3 水平降低会导致 ACLY 蛋白积累,该现象与癌症患者不良预后显著相关[3]。因此,提高 CUL3 的表达水平,可通过增强对 ACLY 的泛素化降解,进而抑制由 ACLY 驱动的脂质从头合成、细胞增殖及异种移植瘤生长等病理过程。

4. ACLY 在糖脂代谢中的作用

4.1. ACLY 与糖代谢

癌细胞的代谢重编程以“Warburg 效应”为标志,即其即使在氧气充足的条件下,也优先通过高速率的糖酵解而非线粒体氧化磷酸化来获取能量[23]。糖解过程通过细胞质中的多个酶促步骤(糖酵解)将大量葡萄糖转化为丙酮酸。最终产物丙酮酸大部分以乳酸形式排出细胞,该过程为高度增殖的细胞提供足够的能量,细胞外环境的酸化促进转移的形成[11]。但部分产生的丙酮酸进入线粒体后引起线粒体中柠檬酸浓度的上升,柠檬酸被载体运输到细胞质中,被 ACLY 裂解生成乙酰辅酶 A [2]。此外,ACLY 自身也是细胞感知葡萄糖营养状态的关键分子,其 Ser979 位点的 O-GlcNAc 糖基化修饰直接受细胞外葡萄糖浓度动态调节[24]。当葡萄糖充足时,Ser979 糖基化增强,激活 ACLY 酶活,驱动葡萄糖来源的碳流向脂肪酸合成与细胞增殖;当葡萄糖匮乏时,该修饰减弱,ACLY 活性降低。Ser979 位点突变(如 Ser979A)会完全阻断 ACLY 对葡萄糖波动的响应,证实此修饰是连接外部营养信号与内部代谢通路的精确分子开关,使 ACLY 能够动态协调糖代谢与脂质合成[24]。

4.2. ACLY 与脂代谢

ACLY 不仅与糖代谢紧密相关,它还参与了脂质的代谢。ACLY 作为脂蛋白合成的重要酶,可为脂肪酸合成途径和甲羟戊酸途径提供胞内乙酰辅酶 A [11]。细胞内乙酰辅酶 A 在乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)的催化下转化为丙二酰辅酶 A,进而通过脂肪酸合酶(FASN)的多个反应循环逐步延伸碳链,最终合成如棕榈酸等饱和脂肪酸[25]。在甲羟戊酸途径中,ACLY 提供的乙酰辅酶 A 主要用于胆固醇合成,该乙酰辅酶 A 首先与乙酰辅酶 A 缩合形成 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA),随后由另一个关键限速酶 HMG-CoA 还原酶还原为甲羟戊酸,进而经过一系列复杂反应最终生成胆固醇[3]。甲羟戊酸不仅是胆固醇生物合成途径中 HMG-CoA 还原酶的产物,也是合成辅酶 Q10、异戊二烯类等重要生物分子的基础[26]。当养分供应超过生物合成和能量需求时,细胞利用这一途径将脂类酯转化成胆固醇酯和甘油三酯的形式来储存能量。众所周知,肿瘤细胞中伴随着能量代谢的改变,这种代谢重编过程对肿瘤的发生发展具有重要影响[27]。研究表明,抑制 ACLY 可阻断脂肪酸合成诱导肿瘤细胞因“脂质饥饿”而死亡,另一方面,还能通过诱导多不饱和脂肪酸过氧化和线粒体损伤,触发线粒体 DNA 泄漏,从而激活 cGAS-STING 天然免疫通路,有助于克服肿瘤对抗 PD-L1 治疗的耐药性[28]。此外,与其他脂质生成酶相比,ACLY 具

有上游的优势，因此它是阻断葡萄糖依赖性脂质合成的首选靶点[5] [28]。

5. ACLY 在糖脂代谢中的应用前景

5.1. ACLY 的抑制剂

ACLY 的活性失调已成为多种疾病共有的代谢特征，在许多癌症、心血管疾病和代谢紊乱中发现 ACLY 的异常活性[25] [29]。这种跨疾病的普遍相关性，使其成为极具吸引力的治疗靶标。目前已经开发的几种 ACLY 抑制剂，它们能够在抑制脂肪酸和胆固醇合成的同时激活脂肪酸 β 氧化，形成协同代谢调控效应。

5.1.1. 天然化合物

天然化合物近年来因发现可以用来开发新型化学预防药物和抗癌药物而受到越来越多的关注。最早发现的 ACLY 抑制剂是天然存在的柠檬酸盐类似物，(-)-羟基柠檬酸((-)-HCA)，可通过竞争性抑制 ACLY，同时抑制 DNL 和胆固醇生物合成[2]。研究表明，(-)-HCA 注射可显著降低 ACLY、苹果酸酶(ME1)、SREBP-1c 和 FAS mRNA 水平，同时显著升高血清脂联素水平以及 PPAR α 和脂联素受体蛋白 1 (AdipoR1) mRNA 水平[3]。(-)-HCA 也可通过刺激肥胖大鼠的脂肪氧化，控制血脂水平并降低血清瘦素水平[1]。然而，这种抑制剂有一定的局限性，包括细胞膜渗透性较低、需要较高浓度才能完全抑制 ACLY，以及可能对异柠檬酸脱氢酶(IDH)等其他代谢酶产生脱靶效应[11]。

葫芦素 B (CuB)是一种在黄瓜中含量极高的天然生物活性物质，广泛被用于干预糖尿病、降脂和抗氧化[2]。CuB 可诱导前列腺癌细胞(PC-3, LNCaP)生长抑制和凋亡，而对正常前列腺上皮细胞(PrEC)影响甚微，显示出良好的选择性。相反，在癌细胞中异位表达 ACLY 可消除 CuB 诱导的细胞凋亡[30]。这确证了 ACLY 是其核心作用靶点。

Radicicol 是一种天然存在的抗真菌大环内酯类药物，因其结合和抑制热休克蛋白 90 (Hsp90)的能力而受到广泛研究[11]。与底物竞争性抑制剂不同，Radicicol 不直接占据 ACLY 的柠檬酸或 ATP 结合位点，而是结合在酶 ACLY 的其它位点，以非竞争性方式抑制其活性。

5.1.2. 合成化合物

Bempedoic acid (BemA 或 ETC-1002, 8-羟基-2,2,14,14-四甲基戊二酸)是一种新型改善胆固醇水平的口服制剂，通过抑制 ACLY 发挥作用。它在临床前疾病模型中展现出降血脂、抗动脉粥样硬化、抗肥胖和降血糖的多重特性[31] [32]。在这些抑制剂中，Bempedoic acid 是唯一被批准用于临床试验的肝脏特异性 ACLY 抑制剂，它是一种前体药物，在肝脏中能迅速通过超长链酰基辅酶 A 合成酶-1 (ACSVL1)转化其为活性形式 Bempedoyl-CoA，Bempedoyl-CoA 竞争性抑制 ACLY 的 CoA 结合位点，但不影响柠檬酸盐和 ATP 的结合，从而有效抑制胆固醇和脂肪酸的从头合成[33]。ACSVL1 是一种肝脏特异性表达的酶，在啮齿动物和人类的脂肪组织、肠道或骨骼肌中几乎不表达，这使得 Bempedoic acid 的药理作用主要集中在肝脏，最大限度避免了他汀类药物的肌肉毒性[3] [34]。在临床应用中，Bempedoic acid 显著降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平，降幅可达 32%，效果优于其他非他汀类降脂药物[35]。它还能降低载脂蛋白 B (apoB)、非高密度脂蛋白胆固醇(非 HDL-C)和高敏 C 反应蛋白(hsCRP)，同时对体重和血压也有积极影响。作为单一疗法或与他汀类药物及依折麦布联合使用时[34]，Bempedoic acid 均表现出显著的降脂效果，且在患者中耐受性良好，无明显副作用[3]。

最近报道的化合物 NDI-091143 竞争性抑制人 ACLY，是一种变构抑制剂，主要通过定位在 ACLY 结合位点旁边的疏水腔中，导致广泛的构象变化，从而阻止柠檬酸盐与酶结合[36]。虽然没有基于细胞或体

内的数据报道,但这种新型变构机制为发现具有改进药物样特性的新型 ACLY 抑制剂提供了一种新方法[2]。

BMS-303141 是一种 2-羟基-N-芳基苯磺酰胺。它可以通过抑制 ACLY 有效抑制肝癌细胞、抵抗前列腺癌的增殖,以及对头颈部鳞癌(HNSCC)细胞有显著的放射增敏效应[37]。

SB-204990 是 SB-201076 的口服生物活性前药,通过提升细胞通透性优化了 SB-201076 的生物利用度。该化合物作为一种高效且具有特异性的 ACLY 抑制剂,在早期研究中被广泛应用于体外和体内实验来有效抑制胆固醇和脂肪酸的合成[3]。此外,SB-204990 通过抑制 ACLY 限制了依赖有氧糖酵解的肿瘤细胞增殖,并诱导体内肿瘤分化[3]。研究证实 SB-204990 通过降低血小板细胞质乙酰辅酶 A 水平,有效抑制线粒体异常激活引发的 MDA 合成和血小板过度聚集[3]。这一发现揭示了 ACLY 在血小板活化中的调控作用,进一步拓展了 SB-204990 在代谢疾病和癌症治疗中的应用前景,展现了其在多种病理条件下的广泛潜力。

ACLY 抑制剂的治疗潜力还需进一步阐明。需要更多的研究来验证现有抑制剂的敏感性和特异性,并确定更有效和特异性的 ACLY 抑制剂。

5.2. ACLY 在糖脂代谢疾病中的作用

作为代谢稳态的关键因素,ACLY 的调控失衡被视为是糖脂代谢性疾病发生的共性机制。从脂肪组织代谢失衡到肝细胞脂质沉积,从胰岛 β 细胞去分化到血管内皮功能障碍,代谢过程中任何部分的失调都可能是导致慢性疾病的重要病因。下面将探讨 ACLY 在肥胖、脂肪性肝病、2 型糖尿病、心血管疾病发展中的作用。

5.2.1. 肥胖

肥胖与脂代谢异常密切相关,其典型特征为高甘油三酯血症、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高。胰岛素抵抗已被确定为肥胖的主要危险因素,导致高脂血症和动脉粥样硬化血脂异常、肝脏脂质增加、溶酶体脂肪酶和 ACLY 活性激活以及葡萄糖 6-磷酸脱氢酶活性降低[1]。Wang Y 等人表明,靶向脂肪组织巨噬细胞(ATM)线粒体的近红外荧光团 IR-61,可通过调控 ROS/Akt/ACLY 信号轴抑制 ATM 促炎激活,进而改善肥胖相关的胰岛素抵抗与非酒精性脂肪肝[38]。此外,ACLY 抑制剂在肥胖干预中展现出潜在应用价值,Bempedoic acid 和 BMS-303141 在临床前模型中均可减少体重增加和肥胖的发生,且与食物摄入量的变化无关。更重要的是,Bempedoic acid 证实可引起人类适度的体重减轻[2]。

5.2.2. NAFLD-NASH 和 2 型糖尿病

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是慢性肝病最常见的原因,包括从简单的脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的一系列肝脏病变[29]。肝细胞中增强的 DNL 导致脂质沉积增加是 NAFLD 的主要因素[39]。Morrow 等人开发并表征了一种新的 NASH 小鼠模型,他们发现 Bempedoic acid 减少了肝脏脂肪变性、肝细胞气球样变、小叶炎症以及纤维化[29]。进一步在小鼠和人类的肝星状细胞中的实验表明,Bempedoic acid 抑制脂肪生成并阻断转化生长因子 β (TGF- β)诱导的增殖和激活,从而在减轻肝纤维化过程中发挥关键作用。ACLY 的表达也存在于胰腺 β 细胞中,长期暴露于脂肪酸棕榈酸降低了 ACLY 活性,这种影响引起胰腺 β 细胞凋亡和内质网应激的增加,这两种影响都导致了 T2D 的发病[5]。肝脂质和胰岛素敏感性直接相关,越来越多的证据表明,减少 NAFLD 可能会减少 T2D 和心血管疾病(CVD)[2]。鉴于大多数 NAFLD 患者会死于 CVD,而不是肝脏并发症,因此找到一种不仅对肝脏产生积极影响,且能减少 T2D 和 CVD 风险因素的疗法具有重要的临床意义[29]。

5.2.3. 心血管疾病

ACLY 作为胆固醇生物合成的关键调控节点,已成为心血管疾病(CVD)防治的重要靶点。其遗传变异与 LDL-C 水平降低以及心血管事件风险下降显著相关,大量证据表明,LDL-C 水平升高是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发展的核心病理机制[3]。而 ACLY 作为胆固醇合成通路中 HMGCR 的上游关键酶,其抑制剂在降脂治疗中展现出独特的优势[40]。研究表明,ACLY 抑制剂 BMS 303141 不仅能够显著改善血脂异常(特别是降低 LDL-C 水平),还能通过上调胆固醇转运蛋白 ABCG5/8 的表达,促进胆固醇的肝胆转运,从而增强胆固醇逆向转运的效率,发挥抗动脉粥样硬化的作用[3]。此外,动物实验进一步验证了 ACLY 作为高脂血症治疗靶点的潜力,BMS-303141 和 SB-204990 两种化合物在高脂血症动物模型中均表现出显著的降脂效果,有效降低了循环中的甘油三酯和胆固醇水平[2]。Baardman 等人表明,人类动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞富集区、易破裂区域中,磷酸化 ACLY 显著高表达。在低密度脂蛋白受体敲除(LDLR^{-/-})的动脉粥样硬化小鼠模型中,药理性抑制或特异性敲除巨噬细胞中的 ACLY 基因,均能改善斑块表型,具体表现为胶原沉积与纤维帽厚度增加,同时坏死核心显著缩小等特征性改变[41]。在临床应用层面,ACLY 抑制剂不仅为他汀类药物不耐受或疗效不佳的患者提供了替代治疗方案,还可能通过多靶点调控(如抑制胆固醇合成、促进胆固醇排泄等)在 ASCVD 防治中发挥更全面的作用,未来研究应进一步探索其在临床中的应用潜力及其长期安全性,以期为中心血管疾病治疗提供更优方案。

6. 结语

ACLY 在脂质生成酶中处于上游节点,是阻断葡萄糖依赖性脂质合成的理想干预靶点[5]。其功能不仅通过调节脂质合成与能量代谢的动态平衡,也借助组蛋白乙酰化重塑染色质可及性,驱动基因表达谱的广泛重构和表观遗传重编程,从而影响糖脂代谢相关转运蛋白的表达及信号通路的转导,对糖脂代谢进行精细调控。然而其复杂的生物学作用也带来严峻治疗挑战,靶向抑制可能产生难以预测的脱靶效应,且易引发 ACSS2 代偿效应削弱疗效。此外,纯合子 ACLY 敲除小鼠的胚胎致死现象证实 ACLY 对发育具有关键作用,完全抑制可能诱发致命性发育缺陷,并且 ACLY 在各类糖脂代谢相关疾病中功能共性尚未完全证实[42]。因此在开发 ACLY 抑制剂时,系统评估代谢中间体的影响至关重要。

ACLY 作为核内乙酰辅酶 A 的主要来源,其功能已超越经典的代谢调控范畴,深入参与了细胞命运决定与谱系分化的表观遗传调控。鉴于不同细胞类型在分化过程中对乙酰辅酶 A 供给的依赖性存在差异,未来的研究需聚焦于 ACLY 调控在不同细胞类型及生理状态下的特异性功能,尤其是其对染色质可及性的动态调控机制。基于 ACLY 在多种代谢性疾病中表达水平与疾病进展的相关性,可通过设计选择性干预 ACLY 核内乙酰辅酶 A 供给而不影响其胞浆代谢功能的策略,有望在保留基础代谢需求的同时阻断其促疾病进展的表观遗传调控功能,为代谢性疾病干预开辟新的路径。

基金项目

西京医院学科助推计划(XJZT26CX57)。

参考文献

- [1] Khwairakpam, A.D., Banik, K., Girisa, S., Shabnam, B., Shakibaei, M., Fan, L., *et al.* (2020) The Vital Role of ATP Citrate Lyase in Chronic Diseases. *Journal of Molecular Medicine*, **98**, 71-95. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01863-0>
- [2] Batchuluun, B., Pinkosky, S.L. and Steinberg, G.R. (2022) Lipogenesis Inhibitors: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 283-305. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00367-2>
- [3] Feng, X., Zhang, L., Xu, S. and Shen, A. (2020) ATP-Citrate Lyase (ACLY) in Lipid Metabolism and Atherosclerosis:

- An Updated Review. *Progress in Lipid Research*, **77**, Article ID: 101006. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.101006>
- [4] Icard, P., Wu, Z., Fournel, L., Coquerel, A., Lincet, H. and Alifano, M. (2020) ATP Citrate Lyase: A Central Metabolic Enzyme in Cancer. *Cancer Letters*, **471**, 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.010>
- [5] Granchi, C. (2018) ATP Citrate Lyase (ACLY) Inhibitors: An Anti-Cancer Strategy at the Crossroads of Glucose and Lipid Metabolism. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **157**, 1276-1291. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.001>
- [6] Bradshaw, P.C. (2021) Acetyl-Coa Metabolism and Histone Acetylation in the Regulation of Aging and Lifespan. *Anti-oxidants*, **10**, Article 572. <https://doi.org/10.3390/antiox10040572>
- [7] Infantino, V., Santarsiero, A., Convertini, P., Todisco, S. and Iacobazzi, V. (2021) Cancer Cell Metabolism in Hypoxia: Role of HIF-1 as Key Regulator and Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5703. <https://doi.org/10.3390/ijms22115703>
- [8] Gao, W., Zhang, L., Li, Z., Wu, T., Lang, C., Mulholland, M.W., et al. (2024) Nuclear Acly Protects the Liver from Ischemia-Reperfusion Injury. *Hepatology*, **80**, 1087-1103. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000692>
- [9] Zhang, M., Ji, J., Lei, Y., Qin, F., Tao, Y., Li, N., et al. (2025) Dual Inhibition of Hepatic ACLY and ACS2: A Synergistic Approach to Combat NAFLD through Lipogenesis Reduction and Mitochondrial Enhancement. *Pharmacological Research*, **215**, Article ID: 107706. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107706>
- [10] Fei, X., Huang, J., Li, F., Wang, Y., Shao, Z., Dong, L., et al. (2023) The Scap-SREBP1-S1P/S2P Lipogenesis Signal Orchestrates the Homeostasis and Spatiotemporal Activation of NF- κ B. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 112586. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112586>
- [11] Zaidi, N., Swinnen, J.V. and Smans, K. (2012) ATP-Citrate Lyase: A Key Player in Cancer Metabolism. *Cancer Research*, **72**, 3709-3714. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-4112>
- [12] Dominguez, M., Brüne, B. and Namgaladze, D. (2021) Exploring the Role of ATP-Citrate Lyase in the Immune System. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 632526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.632526>
- [13] Su, F. and Koeberle, A. (2024) Regulation and Targeting of SREBP-1 in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer and Metastasis Reviews*, **43**, 673-708. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10156-5>
- [14] Iizuka, K., Takao, K. and Yabe, D. (2020) ChREBP-Mediated Regulation of Lipid Metabolism: Involvement of the Gut Microbiota, Liver, and Adipose Tissue. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 587189. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.587189>
- [15] Pinweha, P., Rattanapornsompong, K., Charoensawan, V. and Jitrapakdee, S. (2016) MicroRNAs and Oncogenic Transcriptional Regulatory Networks Controlling Metabolic Reprogramming in Cancers. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **14**, 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.05.005>
- [16] He, B., Zhao, Z., Cai, Q., Zhang, Y., Zhang, P., Shi, S., et al. (2020) miRNA-Based Biomarkers, Therapies, and Resistance in Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 2628-2647. <https://doi.org/10.7150/ijbs.47203>
- [17] Li, G., Li, M., Hu, J., Lei, R., Xiong, H., Ji, H., et al. (2017) The MicroRNA-182-PDK4 Axis Regulates Lung Tumorigenesis by Modulating Pyruvate Dehydrogenase and Lipogenesis. *Oncogene*, **36**, 989-998. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.265>
- [18] Wang, M., Li, L., Liu, R., Song, Y., Zhang, X., Niu, W., et al. (2018) Obesity-Induced Overexpression of miRNA-24 Regulates Cholesterol Uptake and Lipid Metabolism by Targeting SR-B1. *Gene*, **668**, 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.072>
- [19] Cheng, Y., Jia, B., Wang, Y. and Wan, S. (2017) MiR-133b Acts as a Tumor Suppressor and Negatively Regulates ATP Citrate Lyase via PPAR γ in Gastric Cancer. *Oncology Reports*, **38**, 3220-3226. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5944>
- [20] Zhang, X., Xu, Y., Li, S., Qin, Y., Zhu, G., Zhang, Q., et al. (2024) SIRT2-Mediated Deacetylation of ACLY Promotes the Progression of Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e18129. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18129>
- [21] Sivanand, S., Rhoades, S., Jiang, Q., Lee, J.V., Benci, J., Zhang, J., et al. (2017) Nuclear Acetyl-Coa Production by ACLY Promotes Homologous Recombination. *Molecular Cell*, **67**, 252-265.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.008>
- [22] Tian, M., Hao, F., Jin, X., Sun, X., Jiang, Y., Wang, Y., et al. (2021) ACLY Ubiquitination by CUL3-KLHL25 Induces the Reprogramming of Fatty Acid Metabolism to Facilitate iTreg Differentiation. *eLife*, **10**, e62394. <https://doi.org/10.7554/elife.62394>
- [23] Seyfried, T.N., Lee, D.C., Duraj, T., Ta, N.L., Mukherjee, P., Kiebish, M., et al. (2025) The Warburg Hypothesis and the Emergence of the Mitochondrial Metabolic Theory of Cancer. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **57**, 57-83. <https://doi.org/10.1007/s10863-025-10059-w>
- [24] Liu, J., Wang, Y., Tian, M., Xia, M., Zheng, Y., Hao, M., et al. (2024) o-GlcNacylation of ATP-Citrate Lyase Couples

- Glucose Supply to Lipogenesis for Rapid Tumor Cell Proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **121**, e2402674121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2402674121>
- [25] Paul, B., Lewinska, M. and Andersen, J.B. (2022) Lipid Alterations in Chronic Liver Disease and Liver Cancer. *JHEP Reports*, **4**, Article ID: 100479. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100479>
- [26] (2015) Coenzyme Q10 and Statin-Related Myopathy. *Drug and Therapeutics Bulletin*, **53**, 54-56. <https://doi.org/10.1136/dtb.2015.5.0325>
- [27] Stine, Z.E., Schug, Z.T., Salvino, J.M. and Dang, C.V. (2022) Targeting Cancer Metabolism in the Era of Precision Oncology. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 141-162. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00339-6>
- [28] Xiang, W., Lv, H., Xing, F., Sun, X., Ma, Y., Wu, L., *et al.* (2023) Inhibition of ACLY Overcomes Cancer Immunotherapy Resistance via Polyunsaturated Fatty Acids Peroxidation and cGAS-STING Activation. *Science Advances*, **9**, eadi2465. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adi2465>
- [29] Morrow, M.R., Batchuluun, B., Wu, J., Ahmadi, E., Leroux, J.M., Mohammadi-Shemirani, P., *et al.* (2022) Inhibition of ATP-Citrate Lyase Improves NASH, Liver Fibrosis, and Dyslipidemia. *Cell Metabolism*, **34**, 919-936.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.004>
- [30] Gao, Y., Islam, M.S., Tian, J., Lui, V.W.Y. and Xiao, D. (2014) Inactivation of ATP Citrate Lyase by Cucurbitacin B: A Bioactive Compound from Cucumber, Inhibits Prostate Cancer Growth. *Cancer Letters*, **349**, 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.03.015>
- [31] Ruscica, M., Sirtori, C.R., Carugo, S., Banach, M. and Corsini, A. (2022) Bempedoic Acid: For Whom and When. *Current Atherosclerosis Reports*, **24**, 791-801. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01054-2>
- [32] Nissen, S.E., Lincoff, A.M., Brennan, D., Ray, K.K., Mason, D., Kastelein, J.J.P., *et al.* (2023) Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *New England Journal of Medicine*, **388**, 1353-1364. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2215024>
- [33] Desjardins, E.M., Wu, J., Lavoie, D.C.T., Ahmadi, E., Townsend, L.K., Morrow, M.R., *et al.* (2023) Combination of an ACLY Inhibitor with a GLP-1R Agonist Exerts Additive Benefits on Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis in Mice. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article ID: 101193. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101193>
- [34] Pinkosky, S.L., Newton, R.S., Day, E.A., Ford, R.J., Lhotak, S., Austin, R.C., *et al.* (2016) Liver-Specific ATP-Citrate Lyase Inhibition by Bempedoic Acid Decreases LDL-C and Attenuates Atherosclerosis. *Nature Communications*, **7**, Article No. 13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
- [35] Nikolic, D., Mikhailidis, D.P., Davidson, M.H., Rizzo, M. and Banach, M. (2014) ETC-1002: A Future Option for Lipid Disorders? *Atherosclerosis*, **237**, 705-710. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.099>
- [36] Wei, J., Leit, S., Kuai, J., Therrien, E., Rafi, S., Harwood, H.J., *et al.* (2019) An Allosteric Mechanism for Potent Inhibition of Human ATP-Citrate Lyase. *Nature*, **568**, 566-570. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1094-6>
- [37] Zheng, Y., Zhou, Q., Zhao, C., Li, J., Yu, Z. and Zhu, Q. (2021) ATP Citrate Lyase Inhibitor Triggers Endoplasmic Reticulum Stress to Induce Hepatocellular Carcinoma Cell Apoptosis via p-eIF2 α /ATF4/CHOP Axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 1468-1479. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16235>
- [38] Wang, Y., Tang, B., Long, L., Luo, P., Xiang, W., Li, X., *et al.* (2021) Improvement of Obesity-Associated Disorders by a Small-Molecule Drug Targeting Mitochondria of Adipose Tissue Macrophages. *Nature Communications*, **12**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20315-9>
- [39] Zeng, H., Qin, H., Liao, M., Zheng, E., Luo, X., Xiao, A., *et al.* (2022) CD36 Promotes De Novo Lipogenesis in Hepatocytes through INSIG2-Dependent SREBP1 Processing. *Molecular Metabolism*, **57**, Article ID: 101428. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101428>
- [40] Ference, B.A., Ray, K.K., Catapano, A.L., Ference, T.B., Burgess, S., Neff, D.R., *et al.* (2019) Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1033-1042. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806747>
- [41] Baardman, J., Verberk, S.G.S., van der Velden, S., Gijbels, M.J.J., van Roomen, C.P.P.A., Sluimer, J.C., *et al.* (2020) Macrophage ATP Citrate Lyase Deficiency Stabilizes Atherosclerotic Plaques. *Nature Communications*, **11**, Article No. 6296. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20141-z>
- [42] Ma, Y., Zhang, Y., Yang, W., Tong, X., Liu, S., Zhou, Y., *et al.* (2025) The Nuclear Localization of ACLY Guards Early Embryo Development through Recruiting P300 and HAT1 to Promote Histone Acetylation and Transcription. *Advanced Science*, **12**, e14367. <https://doi.org/10.1002/adv.202414367>