

9145, a target specific probiotic strain [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4):e810.

period[J]. *Front Microbiol*, 2018, 8:e2660.

[20] FURFARO L, CHANG B, PAYNE M. Applications for bacteriophage therapy during pregnancy and the perinatal

(收稿日期:2022-09-16 修回日期:2022-12-29)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.027

自噬在常见肝脏疾病中的作用及机制*

李超伟 综述, 房太勇 审校

福建医科大学附属第二医院消化内科, 福建泉州 362400

摘要:自噬是细胞质大分子物质和细胞器在膜囊泡中降解的生物学过程, 具有多种生理功能。自噬在肝脏疾病中既有保护性作用又有促进疾病进展作用, 辨别不同肝脏疾病中自噬的水平及其作用至关重要。在肝脏缺血再灌注损伤、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、原发性肝癌等肝脏疾病中提升自噬水平可改善病情, 而在乙型、丙型病毒性肝炎中自噬可促进乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒复制。这预示自噬将成为肝脏疾病研究中的一个新热点, 但对于自噬通过何种机制引起上述疾病表现仍未完全明确。该文就自噬与肝脏疾病关系的研究进展进行综述。

关键词:自噬; 肝损伤; 病毒性肝炎

中图分类号:R575

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)07-0981-03

Roles and mechanisms of autophagy in common liver diseases*

LI Chaowei, FANG Tayong

Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362400, China

Abstract: Autophagy is a biological process in which the cytoplasmic macromolecular substances and organelles degrade in membrane vesicles and has many physiological functions. Autophagy plays both a protective role in liver diseases and a role in promoting disease progression, and it is important to identify the level of autophagy and its role in different liver diseases. In liver diseases such as ischemia reperfusion injury, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease and primary liver cancer, increasing the autophagy level can improve the disease condition, while in hepatitis B and C, autophagy can promote the replication of hepatitis B virus and hepatitis C virus. This indicates that autophagy will become a new hotspot in liver disease research. However, the mechanism through which autophagy causes the above disease manifestations is still not completely clear. This article reviews the research progress on the relationship between autophagy and liver disease.

Key words: autophagy; liver injury; viral hepatitis

自噬是正常生理状态下的机体快速应激反应过程, 可以帮助机体清除多余、老化的细胞, 也可以降低炎症因子水平。但自噬的发生也与某些病理状态有关。近年来有研究指出, 肝纤维化是肝损伤后不可逆的病理现象, 具体病理机制为肝内结缔组织异常增生, 逐步发展成肝内弥漫性细胞外基质的过度沉积。肝纤维化、肝损伤与肝缺氧均有着密切关系^[1]。基于上述情况, 本文筛选国内外有关自噬在部分常见肝脏疾病中的研究内容, 对两者之间的关系、作用机制等进行全面的分析和总结, 旨在为临床研究人员治疗肝脏疾病提供参考依据。

1 细胞自噬

细胞自噬主要有 3 种基本类型: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬(CMA), 目前以巨自噬的研究最多。自噬具有选择性, 一般发生于特殊环境下, 其发生、发展过程与线粒体、内质网、脂肪滴、核糖体、炎性蛋白均有关^[2]。自噬通过较为独立的膜结构, 开始了启动过程, 此结构来源于内质网、高尔基体、线粒体、细胞膜或核内体等细胞器^[3]。自噬是一个动态的过程, 其激活高度依赖于翻译后的修饰, 在细胞分化、凋亡及免疫调节等方面发挥着重要的细胞生长调节作用。机体在正常生理状态下通过抑制 ULK1/2 激

* 基金项目: 福建省中青年教育科研项目(JAT200136)。

酶活性,进而抑制自噬水平;而饥饿、缺氧、感染等应激状态下机体自噬水平升高,以发挥保护细胞的作用^[4]。

2 低氧、自噬与肝缺氧因素

活性氧(ROS)是机体氧化应激时产生的主要分子,作为自噬早期诱导因子,在细胞、组织出现低氧的情况下发挥着调节自噬平衡的作用^[5]。肝脏组织发生缺氧,可能与以下 3 种因素有关^[6]。(1)肝脏的血管因素:肝细胞纤维化及肝硬化导致肝血管重构,出现缺氧;肝血流灌注不足进一步加重肝细胞缺氧。(2)肝代谢:肝细胞的局部生长速度增快,代谢增强,导致细胞代谢所需氧量增加,造成缺氧的恶性循环。(3)氧化应激:肝细胞出现了明显的氧化应激,继而出现肝组织缺氧。

3 自噬与常见的肝脏疾病

3.1 自噬与急性肝损伤 多项基础研究表明,肝细胞自噬有利于肝细胞器更新、降解长寿蛋白,最终为肝细胞更好地存活提供更为丰富的氨基酸、葡萄糖、能量等,具有较为重要的生理作用^[7-8]。但有研究发现,在两个不同的急性肝损伤模型中自噬发挥不同作用。在 ConA 诱导急性肝损伤的小鼠模型中,研究发现,肝细胞和肝脏血管上皮细胞发生自噬,诱发肝细胞死亡,然而在脂多糖/D-氨基半乳糖胺诱导的急性肝损伤小鼠模型中自噬反而发挥明显的细胞保护作用^[9]。以上研究表明机体在应激状态下自噬发挥细胞保护作用;但如果该应激程度过强或应激过程过长,细胞则可能会发生自噬性死亡^[10]。

3.2 自噬与药物性肝损伤 药物进入人体后主要经肝脏代谢,因此,肝脏最容易发生药物性损伤,对于长期用药的患者需定期检查肝功能。一项不完全调查发现,在美国,超过 50% 的急性肝衰竭是由服用药物引起的^[11]。然而,自噬可以清除受损线粒体,减少肝细胞的凋亡或坏死。

3.3 自噬与睡眠呼吸暂停综合征(SAS)所致肝损伤 SAS 虽然是一种睡眠障碍,但一定程度上也可引起机体肝损伤。约 32% 的严重 SAS 患者会出现明显肝功能异常,两种疾病呈正相关。有研究发现,SAS 与非酒精性脂肪性肝病也有关系,其可能机制:(1)睡眠呼吸暂停导致机体慢性间歇性缺氧、血脂代谢紊乱等,进而引起机体发生胰岛素相关抵抗,导致脂肪细胞数量增多,激素敏感性脂肪酶活性增强,促进胰岛素降解,增加游离脂肪酸浓度,最终肝脏摄取游离脂肪酸过多,形成单纯性脂肪肝^[12]。(2)慢性间歇性缺氧可激活交感神经,促进脂肪组织分解,从而导致游离脂肪酸增多、脂肪变性,并由此发生炎症反应,形成非酒精性脂肪性肝病^[12-13]。(3) SAS 的间断缺氧可激活机体中的炎症和氧化应激反应,导致脂质过氧化,进一步引起肝细胞的变性、坏死和凋亡,从而促进机体炎症细胞因子释放,激活肝星形细胞及产生相关

的纤维化结果^[14]。有研究指出,SAS 大鼠海马 CA1 区的 LC3、PINK1 及 Parkin 的蛋白表达升高,p62 表达下降,说明 SAS 大鼠海马神经细胞自噬活性、自噬体显著增加^[15]。另外,大鼠海马神经元也可见线粒体自噬小体形成,说明线粒体自噬也参与了 SAS 所致肝损伤^[12-15]。

3.4 自噬与酒精性肝病 长期饮酒可导致脂肪肝、肝纤维化、肝硬化和酒精性肝炎等相关性肝脏疾病。在快速乙醇灌胃后建立的小鼠酒精性肝病模型中的研究发现,小鼠肝脏细胞主要是通过抑制 mTOP 信号通路来增强自噬,因此,乙醇暴露能促进肝细胞自噬体形成^[16]。然而,也有理论认为长期饮酒,最终抑制肝细胞的自噬,但其具体机制尚不明确。因此,长期摄入乙醇可导致患者自噬水平下降,进而诱发了肝脏一系列的病理变化,例如蛋白分解代谢减缓,肝细胞氧化应激、脂质聚集,转氨酶升高等^[17]。

3.5 自噬与非酒精性脂肪性肝病 脂质进入自噬体后被运送至溶酶体中,经有效降解,产生脂肪酸。此脂肪自噬过程是调节细胞内脂质平衡的一个重要途径。脂肪的自噬水平并不是一成不变的,而是随机体营养状况的变化而有所不同。例如机体的脂质短期急剧增加则诱导自噬增强,从而分解过多的脂肪^[18]。反之,则自噬降低,减少脂质降解。一般来说,机体的基础性自噬也参与了脂质代谢的正常生理过程。在一项纳入 22 例丙型肝炎患者的临床研究中,通过肝活检发现,自噬参与了患者肝脂肪病变的过程,自噬体与脂质不断发生共沉淀,也抑制了机体正常自噬水平^[19]。

3.6 自噬与病毒性肝炎 有研究发现,在乙型肝炎病毒(HBV)感染动物模型中,HBV 可诱导肝细胞发生自噬^[20-22]。但在野生型小鼠的肝细胞内,HBV 的核心蛋白主要存在于细胞核内,仅有少量位于细胞质内,而自噬影响了 HBV 核心蛋白的定位,由此可能成为治疗 HBV 感染的潜在靶向途径^[23]。此外,针对丙型肝炎病毒(HCV)感染的研究发现,自噬影响糖代谢平衡、胰岛素信号转导,从而诱发机体胰岛素抵抗^[5-6]。

4 小结与展望

综上所述,正常生理状态下,自噬可降解细胞内变性蛋白,清除受损细胞器,以维持细胞内的物质及代谢稳定。近年来有研究发现,自噬呈现“双刃剑”作用。对于不同原因所诱导的急性肝损伤,细胞自噬发挥截然不同的作用。细胞自噬在不同的肝脏疾病、相同肝脏疾病不同阶段既能发挥细胞保护作用,也能诱导肝细胞凋亡。因此,可通过激活或抑制自噬来调节肝组织代谢、内质网应激等反应,进而有效预防或减轻药物性肝损伤。有研究表明,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)可通过激活自噬来保护肝脏免于脂肪酸所诱导的细胞凋亡^[24-25]。因此,GLP-1 可能作为抑制非酒

精性脂肪性肝病肝脂肪变性恶化的新靶点。未来仍需要对细胞自噬与肝脏疾病的相关性进行更为深入、细致的基础研究,为肝疾病的治疗提供新的思路。

参考文献

[1] LIU X,ZHAO M,MI J, et al. Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug induced liver injury in rats[J]. *Molecules*,2017,22(4):524.

[2] 姜红丽,祁亚宾,张睿,等. 药物性肝损伤患者自身抗体的检出率及其临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(1):164-167.

[3] 中华医学会肝病学会分会 药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*,2015,23(11):810-820.

[4] 梁德娇,梁列新,张法灿. 自身免疫性肝炎 17 例临床分析[J]. *广西医学*,2016,38(9):1291-1293.

[5] 中华医学会肝病学会分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J]. *临床肝胆病杂志*,2015,31(12):1980-1988.

[6] FUHRMANN V,TARIPARAST P. Hepatopulmonaryinteractions[J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*,2018,113(6):464-469.

[7] LEE J,OU J J. Hepatitis C virus and intracellular antiviral response[J]. *Curr Opin Virol*,2022,52:244-249.

[8] CAO L,YIN G,DU J, et al. Salvianolic acid B regulates oxidative stress, autophagy and apoptosis against cyclophosphamide-induced hepatic injury in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *Animals (Basel)*,2023,13(3):341.

[9] HO S W, YEH C B, YANG S F, et al. Pneumonia is an independent risk factor for pyogenic liver abscess: a population-based, nested, case-control study [J]. *PLoS One*, 2017,12(6):e178571.

[10] BREITKOPF-HEINLEIN K, MEYER C, KÖNIG C, et al. BMP-9 interferes with liver regeneration and promotes liver fibrosis[J]. *Gut*,2017,66(5):939-954.

[11] The Lancet Gastroenterology Hepatology. Drinking alone: COVID-19, lockdown, and alcohol-related harm[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(7):625.

[12] CHI R, CHAI C, LIU G, et al. Chronic intermittent hypoxia-induced BNIP3 expression mitigates contractile dysfunction and myocardial injury in animal and cell model via modulating autophagy[J]. *Hum Cell*,2023,36(2):631-642.

[13] MAEDA H, NAGAI H, TAKEMURA G, et al. Intermittent-hypoxia induced autophagy attenuates contractile

dysfunction and myocardial injury in rat heart [J]. *Biochim Biophys Acta*,2013,1832(8):1159-1166.

[14] XIE S, DENG Y, PAN Y Y, et al. Melatonin protects against chronic intermittent hypoxia-induced cardiac hypertrophy by modulating autophagy through the 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2015,464(4):975-981.

[15] ZHANG F, NIU L, LI S, et al. Pathological Impacts of Chronic Hypoxia on Alzheimer's Disease [J]. *ACS Chem Neurosci*,2019,10(2):902-909.

[16] HERNAEZ R, SOLÀ E, MOREAU R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update [J]. *Gut*,2017,66(3):541-553.

[17] KERSHAW C D, GUIDOT D M. Alcoholic lung disease [J]. *Alcohol Res Health*,2008,31(1):66-75.

[18] MEHTA A J. Alcoholism and critical illness: a review [J]. *World J Crit Care Med*,2016,5(1):27-35.

[19] ALLAIRE M, RAUTOU P E, CODOGNO P, et al. Autophagy in liver diseases: time for translation? [J]. *J Hepatol*,2019,70(5):985-998.

[20] KOCH D G, FALLON M B. Hepatopulmonary syndrome [J]. *Clin Liver Dis*,2014,18(2):407-420.

[21] IQBAL S, SMITH K A, KHUNGAR V. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation [J]. *Clin Chest Med*,2017,38(4):785-795.

[22] OKUMURA S, TERATANI T, FUJIMOTO Y, et al. Oral administration of polyamines ameliorates liver ischemia/reperfusion injury and promotes liver regeneration in rats [J]. *Liver Transpl*,2016,22(9):1231-1244.

[23] KOK B, LESTER E, LEE W M, et al. Acute liver failure from tumor necrosis factor- α antagonists: report of four cases and literature review [J]. *Dig Dis Sci*,2018,63(6):1654-1666.

[24] BHALLA S, MEHAN S, KHAN A, et al. Protective role of IGF-1 and GLP-1 signaling activation in neurological dysfunctions [J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2022,142:104896.

[25] YANG X, FENG P, JI R, et al. Therapeutic application of GLP-1 and GIP receptor agonists in Parkinson's disease [J]. *Expert Opin Ther Targets*,2022,26(5):445-460.

(收稿日期:2022-07-11 修回日期:2023-02-03)