

自噬-非酒精性脂肪肝病的治疗新靶向

毛雨晴, 樊晓明

毛雨晴, 樊晓明, 复旦大学附属金山医院消化内科 上海市 201508

樊晓明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝损伤、肝纤维化等消化系统疾病及消化系统肿瘤的化学预防及信号传导研究。

上海市卫生局基金资助项目, No. 2010075
上海市自然科学基金资助项目, No. 11ZR1405700
上海市医学重点专科建设计划基金资助项目, No. ZK2012B20

作者贡献分布: 本文由毛雨晴评述; 樊晓明审阅。

通讯作者: 樊晓明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201508, 上海市金山区龙航路1508号, 复旦大学附属金山医院消化内科。
xiaomingfan57@hotmail.com
电话: 021-57949999-490

收稿日期: 2015-04-30
修回日期: 2015-06-01
接受日期: 2015-06-10
在线出版日期: 2015-11-18

Autophagy, a new target for non-alcoholic fatty liver disease therapy

Yu-Qing Mao, Xiao-Ming Fan

Yu-Qing Mao, Xiao-Ming Fan, Department of Gastroenterology, Jinshan Hospital, Affiliated of Fudan University, Shanghai 201508, China

Supported by: Foundation of Shanghai Municipal Health Bureau, No. 2010075; Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, No. 11ZR1405700; Foundation of Key Clinical Discipline Construction Program of Shanghai Municipality, No. ZK2012B20

Correspondence to: Xiao-Ming Fan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jinshan Hospital, Affiliated of Fudan University, 1508 Longhang Road, Jinshan District, Shanghai 201508, China. xiaomingfan@hotmail.com

Received: 2015-04-30
Revised: 2015-06-01

Accepted: 2015-06-10
Published online: 2015-11-18

Abstract

The importance of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has increased among human liver diseases with the change of diet structure in recent decades worldwide. NAFLD occurs as a spectrum from simple hepatic steatosis, steatohepatitis to cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma. Although the molecular mechanisms of NAFLD have been intensively investigated, effective therapeutic methods are still lacking. Autophagy is a cell survival mechanism for self-digesting excess or defective organelles, which are used for materials and energy recycling. Recent studies have revealed that autophagy is closely linked to NAFLD. Autophagy reduces intracellular lipid droplets by enclosing them and fusing with lysosomes for degradation. Furthermore, autophagy is involved in attenuating inflammation and fibrosis, even hepatoma. However, autophagy is regarded as a double-edged sword, and the relationship between autophagy and NAFLD is controversial.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Autophagy; Steatosis; Steatohepatitis; Fibrosis; Carcinogenesis

Mao YQ, Fan XM. Autophagy, a new target for non-alcoholic fatty liver disease therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(32): 5107-5112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5107.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5107>

■背景资料

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前常见的一种肝病, 经历从单纯脂肪变, 炎症损伤, 纤维化甚至肝癌的自然病程。目前除饮食控制和锻炼, 仍缺乏其治疗的有效药物。而自噬是细胞内自我消化的一种机制, 在许多系统疾病中都有作用。目前认为自噬是一把双刃剑。

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

■ 研发前沿

自噬作为NAFLD治疗的新靶向, 将成为研究热点. 但自噬在噬脂性和脂质合成, 减轻炎症和细胞死亡, 激活星状细胞和降解胶原蛋白, 促进肿瘤或抑制肿瘤生长等方面都存在矛盾. 自噬的最佳时间, 程度, 是否存在组织或细胞特异性, 能否选择性被抑制, 都将成为亟待解决的问题.

摘要

随着饮食结构和生活方式的改变, 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在人类肝病谱中, 占据越来越重要的地位. NAFLD经历由单纯脂肪变性, 脂肪性肝炎、肝纤维化甚至肝癌的自然病程. 虽然NAFLD的分子机制已经被深入研究, 但目前仍缺乏有效的药物治疗方法. 自噬作为一种细胞内的自我保护机制, 能将细胞内损伤或多余的细胞成分进行自我消化, 并为细胞器重新合成提供物质和能量循环的过程, 可能在多种疾病的发生, 发展及治疗中起到重要作用. 研究表明, 自噬与NAFLD密切相关. 但是自噬是一把双刃剑, 目前与NAFLD的关系仍存在争议.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 自噬; 单纯脂肪变性; 脂肪性肝炎; 肝纤维化; 肝癌

核心提示: 自噬是一把双刃剑, 体现在单纯脂肪病变、炎症、纤维化及肿瘤等病变过程. 自噬或能通过吞噬降解脂滴减轻肝细胞内脂肪含量, 却在脂质和合成和成熟分化中起到作用. 自噬能减少细胞能量消耗, 改善炎症反应, 但过度自噬会导致细胞死亡. 自噬为纤维化中关键细胞-星状细胞的活化提供能量, 同时在细胞外基质的降解起到重要作用. 自噬能通过细胞死亡方式抑制肿瘤发展, 却也能帮助肿瘤度过能量缺乏的难关. 如果能合理利用, 自噬或能作为非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease)治疗的新靶点.

■ 相关报道

自噬是目前研究热点. 目前关于自噬和脂肪肝的研究主要着眼于自噬的吞噬功能. 多数研究认为自噬能通过增加细胞内脂滴降解减轻脂肪肝, 而关于自噬在脂质合成中作用的研究仍不多. 自噬在炎症损伤及肿瘤方面作用的研究也存在争议. 在纤维化方面, 多数研究认为自噬为星状细胞活化提供能量, 对自噬在胶原降解方面的研究仍较少.

毛雨晴, 樊晓明. 自噬-非酒精性脂肪肝病的治疗新靶向. 世界华人消化杂志. 2015; 23(32): 5107-5112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5107.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5107>

0 引言

研究表明, 自噬在非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生及发展起到最重要调节作用. 自噬能降解肝细胞内脂滴, 并减轻细胞炎症反应, 从而改善NAFLD病变. 此外, 自噬在肝纤维化及肝癌中也有调节作用. 自噬或能成为治疗NAFLD的新靶向.

1 NAFLD

NAFLD是全世界非常普遍的一种慢性肝病.

随着饮食结构和生活习惯的改变, 在肝脏疾病谱中占据日益重要的地位. NAFLD定义为排除过量饮酒或使用促脂肪变性药物, 遗传异常等引起肝脂肪变性的继发性因素后经影像学或组织学证据表明肝脏脂肪变性的肝病综合征, 经历由单纯脂肪性变发展为肝炎、肝硬化甚至肝癌的自然病程^[1]. NAFLD与胰岛素抵抗、2型糖尿病有密切关系^[2]. 研究^[3]表明, NAFLD较非NAFLD患者而言, 有更高患动脉粥样硬化的风险, 并可能成为动脉硬化独立的危险因素. 目前, 除了饮食控制和健康锻炼, NAFLD仍缺乏有效的药物治疗方法.

2 自噬

自噬是一种依赖于溶酶体降解系统的对多余或损伤细胞器的自我消化过程, 为细胞合成新的细胞器提供原料及能量循环. 在正常情况下自噬表达较少, 但易受环境影响, 在饥饿、感染及肿瘤等情况下自噬表达增加, 通过降解损伤细胞器及错误折叠蛋白获得能量. 根据自噬发生机制和功能的不同可以分为巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)^[4]. 但自噬是一把双刃剑^[5], 过度自噬激活会加重细胞损伤及死亡, 被称为II型程序性细胞死亡. 自噬的发生主要经过4个过程: 自噬膜形成, 自噬体形成, 自噬体运输及自噬溶酶体形成、降解过程^[6]. 目前大于30种自噬相关的基因(autophagy related gene, Atg)在酵母中被发现, 部分在哺乳动物中存在同源体^[7]. 微管相关轻链蛋白3(microtubule associated protein light chain 3, LC3)是自噬的主要生物标记蛋白^[8]. 自噬相关的信号调节通路主要包括I型磷脂酰丝氨酸3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB)通路, 负向调节自噬发生^[9]; III型PI3K/Beclin-1通路, 正向调节自噬发生^[10]; 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路, 促进自噬过程^[11].

3 自噬和单纯脂肪变

3.1 自噬促进脂滴分解 研究^[12]表明, 自噬能降解肝细胞内的脂滴, 从而改善脂肪肝. 这个过程可以成为噬脂性(lipophagy). 细胞内的脂滴被双膜结构的自噬小体包围, 并转运到溶酶体结合成为自噬溶酶体从而降解成为游离

脂肪酸. 增加的脂肪酸通过线粒体 β 氧化, 产生能量^[13]. Singh等^[14]研究发现, 在脂肪酸刺激肝细胞形成脂肪肝的模型中, 3-甲基腺嘌呤(3-methyl adenine, 3-MA)干预组较未干预的细胞内脂质含量明显增加, 脂滴颗粒增大. 这一结果在体内模型中也得到证实. 自噬相关基因*Atg5*敲除的小鼠高脂饮食后比正常鼠肝细胞内脂质含量明显增加. 相反, 自噬激动剂-雷帕霉素刺激, 能明显降低肝细胞内的脂质含量^[15]. 甲状腺激素, 人体主要的促进代谢的激素, 或能够通过增加自噬促进细胞内脂质的氧化分解, 而这种作用能被*Atg5*所阻断^[16]. 最近研究还发现, 咖啡能够降低体内和体外脂肪肝模型中的脂质含量和 β -羟基丁酸, 一种脂肪的分解产物, 并且增加LC3II, 即自噬活性增加的生物标记, 提示咖啡能通过增加自噬而达到改善脂肪肝的作用. 不仅如此, 肝细胞*Atg5*基因敲除后, 细胞内脂质含量明确增加, β 羟基丁酸含量下降, 提示脂肪分解也下降^[17]. 此外, 自噬还能降低细胞内胆固醇水平, 在预防动脉硬化可能有保护作用^[18]. 上述研究都表明自噬能促进脂滴的降解减轻脂肪肝.

3.2 自噬调节脂肪合成和脂肪组织分化 虽然多数研究支持自噬能促进脂滴降解减轻脂肪肝, 但是也有研究^[8,19]认为, 自噬作为一种体内保护性的机制, 在脂质的合成以及脂肪组织的成熟分化都起到重要作用. Goldman等^[20]研究发现, 敲除白色脂肪组织中的自噬基因7(*Atg7*)的小鼠比野生型小鼠的体型更小, 脂肪组织中在光镜下可见更多更小的脂肪细胞, 其内呈多腔室结构, 电镜下可见更多的线粒体. 相反, 野生型小鼠脂肪组织的细胞更大, 数量更少, 呈单腔结构, 电镜下线粒体较少. 这些结构, 自噬在白色脂肪组织的合成及线粒体稳态有重要作用. 在小鼠实验中敲除*Atg7*发现脂质的合成受到影响^[21]. 类似地, Ma等^[22]发现, 敲除小鼠*FIP200*基因, 一个哺乳动物自噬相关复合体1的核心亚单位基因, 在高脂饮食诱导脂肪肝后, 和正常鼠诱导脂肪肝后相比, 肝脏的脂质含量明显下降, 并且脂肪从头合成的酶也有所下调. 自噬不仅在脂肪合成中有作用, 并在白色脂肪组织的成熟和分化中发挥作用. 研究^[23]表明敲除*Atg5*的小鼠胚胎纤维母细胞不能完成向脂肪细胞分化的过程, 大多形成较小的脂滴然后死亡. 此外, 线粒体稳态在脂肪分化过程中也

有作用. 在脂质合成和白色脂肪组织分化的早期, 脂肪细胞内的线粒体数量较多, 可能因线粒体氧化能为脂肪合成和分化提供能量和底物, 而在成熟脂肪细胞中的线粒体较少, 或许与对能量和底物的需求降低有关^[24]. 而自噬能吞噬多余的线粒体, 称为线粒体自噬, 敲除自噬基因的细胞不能完成脂肪合成与分化合成, 或许与打破线粒体稳态有关.

研究发现自噬还能抑制白色脂肪组织向棕色脂肪组织的分化. 敲除脂肪组织*Atg7*基因降低了白色脂肪含量, 增加棕色脂肪含量^[25]. 而棕色脂肪组织更易于氧化, 提供能量. 从而抑制自噬能减少脂肪组织储存, 促进氧化.

总之, 自噬在脂肪的合成、分化与降解中均存在调节作用, 其结构可能与综合效应有关, 也与自噬作用的部位有关.

4 自噬和非酒精性脂肪肝

长期脂毒性能导致肝细胞损伤, 由单纯脂肪变性发展为脂肪性肝炎. 自噬首先作为一种细胞内的保护机制, 能改善细胞的炎症损伤. 过多游离脂肪酸的氧化超出线粒体的氧化能力造成氧化应激, 产生氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 损伤线粒体并导致ROS的累积^[26,27]. 自噬能通过线粒体自噬吞噬降解损伤的线粒体, 减轻细胞氧化应激^[27]. 同样, 过多未折叠蛋白的积累会增加内质网应激而损伤细胞^[28,29], 自噬能通过内质网自噬降解多余的未折叠蛋白, 通过减轻内质网应激改善细胞损伤^[30].

但是, 自噬是一把双刃剑, 过度自噬会导致细胞死亡, 被称为II型程序性细胞死亡. 抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤基因-2(*B cell lymphoma 2*, *Bcl-2*)与自噬相关蛋白Beclin-1相结合, 抑制了自噬, 而某些损伤因素导致*Bcl-2*和Beclin-1解离, 分别促进了凋亡和自噬, 导致细胞损伤^[10,31-34]. 但自噬与炎症和凋亡的关系仍存在争议, 可能与自噬的程度, 发生的时间及细胞和组织类型有关, 需要进一步研究.

5 自噬和纤维化

非酒精性脂肪肝发生后, 机体通过自我修复, 促进细胞间基质的分泌与累积, 逐渐发展为肝纤维化. 而星状细胞是促进肝纤维化的主要细胞, 能合成和分泌细胞基质. 研究^[35]表明, 自噬能为星状细胞的活化提供能量, 从而促进肝纤

创新盘点

通过单纯脂肪病变, 非酒精性脂肪肝, 肝纤维化及肝癌几个方面概况了自噬在其中的作用并总结其矛盾之处, 提出假设和疑问, 并非单纯叙述, 为进一步的研究提供一定思路.

应用要点
为自噬在NAFLD中作用的进一步研究提供一定的思路。

维化。四氯化碳诱导的肝纤维化的小鼠中, 自噬相关蛋白表达增加, 伴随星状细胞中脂滴的减少。相反, 敲除小鼠的自噬相关基因*Atg5*后, 小鼠肝纤维化程度明显减轻, 并且星状细胞中脂滴含量增加, 推测自噬能通过降解星状细胞中的脂滴为其活化提供能量, 促进肝纤维化^[36]。但是早期研究^[37-39]发现, 雷帕霉素, 一种mTOR(mammalian target of rapamycin)的抑制剂, 能促进自噬, 却能减轻肝纤维化程度。这与雷帕霉素的直接抑制增殖作用有关或是间接自噬抑制作用有关仍有争议, 需要进一步研究。增加自噬基因敲除小鼠的研究, 及基因敲除鼠中提取的原代星状细胞的研究, 或有更大意义^[40]。

自噬不仅与星状细胞活化有关, 还可能与胶原蛋白降解有关^[41,42]。研究^[42]发现, 药物或基因方法抑制自噬增加小鼠肾脏和肾系膜细胞中I型胶原蛋白的含量, 提示自噬或能促进I型胶原蛋白的降解。

纤维化是机体对组织炎症损伤后的保护反应, 通过增加细胞外基质修复损伤组织。而自噬作为一种细胞保护机制, 能减轻细胞炎症损伤, 或与降解胶原蛋白协同, 减轻肝纤维化。但自噬能激活干星状细胞, 促进肝纤维化。我们假设自噬如果能在星状和其他纤维化细胞中被选择性抑制, 这种选择性抑制剂将成为抗纤维化的理想药物。自噬与肝纤维化的复杂关系仍有争议, 需要进一步研究。

6 自噬和肿瘤

NAFLD最终有发展成肝癌的可能。自噬与肿瘤的关系也非常复杂, 犹如一把双刃剑。Liang等^[43]最早提出自噬相关蛋白Beclin-1与肿瘤抑制有关。*Beclin-1*基因敲除的小鼠增加了自发性肝癌发生的风险^[44]。此外, 许多肿瘤抑制基因如*PTEN*、*TSC1*和*TSC2*能通过抑制mTOR促进自噬, 推测自噬能抑制肿瘤。相反, 生长相关蛋白I型PI3K/Akt, 通过促进mTOR抑制自噬, 却能激活癌基因^[45]。自噬作为细胞保护机制, 能帮助机体度过饥饿及应激环境, 或能为肿瘤细胞在营养缺乏的环境中提供能量, 甚至促进其生长^[46,47]。自噬最终促进或抑制肿瘤, 目前仍无确定结论^[47,48]。

7 结论

NAFLD是非常普遍的慢性肝病, 经历从单纯脂肪病变、非酒精性脂肪肝炎、肝纤维化甚

至肝癌的演变过程。自噬作为一种细胞保护机制, 与脂肪肝有着密切关系。但是目前自噬与NAFLD的关系仍不十分清楚, 需要进一步研究。自噬或能降解肝细胞内脂滴, 减轻细胞炎症反应, 促进细胞内胶原蛋白降解, 从而成为治疗NAFLD的新靶点。但自噬是一把双刃剑, 其可能带来的不良反应也须考虑, 如自过度自噬或增加细胞损伤, 促进星状细胞活化促进纤维化等。

8 参考文献

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]
- Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59: 713-723 [PMID: 23929732 DOI: 10.1002/hep.26672]
- Kim D, Choi SY, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Jeong SH, Lee DH, Lee HS, Larson J, Therneau TM, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012; 56: 605-613 [PMID: 22271511 DOI: 10.1002/hep.25593]
- Cuervo AM, Bergamini E, Brunk UT, Dröge W, French M, Terman A. Autophagy and aging: the importance of maintaining "clean" cells. *Autophagy* 2005; 1: 131-140 [PMID: 16874025 DOI: 10.4161/auto.1.3.2017]
- Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science* 2004; 306: 990-995 [PMID: 15528435 DOI: 10.1126/science.1099993]
- Rautou PE, Mansouri A, Lebrec D, Durand F, Valla D, Moreau R. Autophagy in liver diseases. *J Hepatol* 2010; 53: 1123-1134 [PMID: 20810185 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.006]
- Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 2010; 140: 313-326 [PMID: 20144757 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.028]
- Lapierre LR, Silvestrini MJ, Nuñez L, Ames K, Wong S, Le TT, Hansen M, Meléndez A. Autophagy genes are required for normal lipid levels in *C. elegans*. *Autophagy* 2013; 9: 278-286 [PMID: 23321914 DOI: 10.4161/auto.22930]
- Murrow L, Debnath J. Autophagy as a stress-response and quality-control mechanism: implications for cell injury and human disease. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 105-137 [PMID: 23072311 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163918]
- Mukhopadhyay S, Panda PK, Sinha N, Das DN, Bhutia SK. Autophagy and apoptosis: where do they meet? *Apoptosis* 2014; 19: 555-566 [PMID: 24415198 DOI: 10.1007/s10495-014-0967-2]
- Takagi H, Matsui Y, Hirotsu S, Sakoda H, Asano

- T, Sadoshima J. AMPK mediates autophagy during myocardial ischemia in vivo. *Autophagy* 2007; 3: 405-407 [PMID: 17471015 DOI: 10.4161/auto.4281]
- 12 Liu K, Czaja MJ. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy. *Cell Death Differ* 2013; 20: 3-11 [PMID: 22595754 DOI: 10.1038/cdd.2012.63]
 - 13 Rabinowitz JD, White E. Autophagy and metabolism. *Science* 2010; 330: 1344-1348 [PMID: 21127245 DOI: 10.1126/science.1193497]
 - 14 Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, Tanaka K, Cuervo AM, Czaja MJ. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 2009; 458: 1131-1135 [PMID: 19339967 DOI: 10.1038/nature07976]
 - 15 Lin CW, Zhang H, Li M, Xiong X, Chen X, Chen X, Dong XC, Yin XM. Pharmacological promotion of autophagy alleviates steatosis and injury in alcoholic and non-alcoholic fatty liver conditions in mice. *J Hepatol* 2013; 58: 993-999 [PMID: 23339953 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.011]
 - 16 Sinha RA, You SH, Zhou J, Siddique MM, Bay BH, Zhu X, Privalsky ML, Cheng SY, Stevens RD, Summers SA, Newgard CB, Lazar MA, Yen PM. Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *J Clin Invest* 2012; 122: 2428-2438 [PMID: 22684107 DOI: 10.1172/JCI60580]
 - 17 Sinha RA, Farah BL, Singh BK, Siddique MM, Li Y, Wu Y, Ilkayeva OR, Gooding J, Ching J, Zhou J, Martinez L, Xie S, Bay BH, Summers SA, Newgard CB, Yen PM. Caffeine stimulates hepatic lipid metabolism by the autophagy-lysosomal pathway in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1366-1380 [PMID: 23929677 DOI: 10.1002/hep.26667]
 - 18 Ouimet M. Autophagy in obesity and atherosclerosis: Interrelationships between cholesterol homeostasis, lipoprotein metabolism and autophagy in macrophages and other systems. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 1124-1133 [PMID: 23545567 DOI: 10.1016/j.bbali.2013.03.007]
 - 19 Kim KH, Jeong YT, Oh H, Kim SH, Cho JM, Kim YN, Kim SS, Kim do H, Hur KY, Kim HK, Ko T, Han J, Kim HL, Kim J, Back SH, Komatsu M, Chen H, Chan DC, Konishi M, Itoh N, Choi CS, Lee MS. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med* 2013; 19: 83-92 [PMID: 23202295 DOI: 10.1038/nm.3014]
 - 20 Goldman S, Zhang Y, Jin S. Autophagy and adipogenesis: implications in obesity and type II diabetes. *Autophagy* 2010; 6: 179-181 [PMID: 20110772 DOI: 10.4161/auto.6.1.10814]
 - 21 Zhang Y, Goldman S, Baerga R, Zhao Y, Komatsu M, Jin S. Adipose-specific deletion of autophagy-related gene 7 (atg7) in mice reveals a role in adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 19860-19865 [PMID: 19910529 DOI: 10.1073/pnas.0906048106]
 - 22 Ma D, Molusky MM, Song J, Hu CR, Fang F, Rui C, Mathew AV, Pennathur S, Liu F, Cheng JX, Guan JL, Lin JD. Autophagy deficiency by hepatic FIP200 deletion uncouples steatosis from liver injury in NAFLD. *Mol Endocrinol* 2013; 27: 1643-1654 [PMID: 23960084 DOI: 10.1210/me.2013-1153]
 - 23 Baerga R, Zhang Y, Chen PH, Goldman S, Jin S. Targeted deletion of autophagy-related 5 (atg5) impairs adipogenesis in a cellular model and in mice. *Autophagy* 2009; 5: 1118-1130 [PMID: 19844159 DOI: 10.4161/auto.5.8.9991]
 - 24 Goldman SJ, Zhang Y, Jin S. Autophagic degradation of mitochondria in white adipose tissue differentiation. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 1971-1978 [PMID: 21126221 DOI: 10.1089/ars.2010.3777]
 - 25 Singh R, Xiang Y, Wang Y, Baikati K, Cuervo AM, Luu YK, Tang Y, Pessin JE, Schwartz GJ, Czaja MJ. Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 3329-3339 [PMID: 19855132 DOI: 10.1172/JCI39228]
 - 26 Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 9-14 [PMID: 21179058 DOI: 10.1038/nrm3028]
 - 27 Zhang Y, Qi H, Taylor R, Xu W, Liu LF, Jin S. The role of autophagy in mitochondria maintenance: characterization of mitochondrial functions in autophagy-deficient *S. cerevisiae* strains. *Autophagy* 2007; 3: 337-346 [PMID: 17404498 DOI: 10.4161/auto.4127]
 - 28 Masaki R, Yamamoto A, Tashiro Y. Cytochrome P-450 and NADPH-cytochrome P-450 reductase are degraded in the autolysosomes in rat liver. *J Cell Biol* 1987; 104: 1207-1215 [PMID: 3106362 DOI: 10.1083/jcb.104.5.1207]
 - 29 Yang L, Wu D, Wang X, Cederbaum AI. Cytochrome P450E1, oxidative stress, JNK, and autophagy in acute alcohol-induced fatty liver. *Free Radic Biol Med* 2012; 53: 1170-1180 [PMID: 22749809 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.029]
 - 30 Yin XM, Ding WX, Gao W. Autophagy in the liver. *Hepatology* 2008; 47: 1773-1785 [PMID: 18393362 DOI: 10.1002/hep.22146]
 - 31 Patingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, Packer M, Schneider MD, Levine B. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell* 2005; 122: 927-939 [PMID: 16179260 DOI: 10.1016/j.cell.2005.07.002]
 - 32 Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Beclin 1 interactome controls the crosstalk between apoptosis, autophagy and inflammasome activation: impact on the aging process. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 520-534 [PMID: 23220384 DOI: 10.1016/j.arr.2012.11.004]
 - 33 Wei Y, Sinha S, Levine B. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation. *Autophagy* 2008; 4: 949-951 [PMID: 18769111 DOI: 10.4161/auto.6788]
 - 34 Komiya K, Uchida T, Ueno T, Koike M, Abe H, Hirose T, Kawamori R, Uchiyama Y, Kominami E, Fujitani Y, Watada H. Free fatty acids stimulate autophagy in pancreatic β -cells via JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 401: 561-567 [PMID: 20888798 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.09.101]
 - 35 Hernández-Gea V, Friedman SL. Autophagy fuels tissue fibrogenesis. *Autophagy* 2012; 8: 849-850 [PMID: 22617442 DOI: 10.4161/auto.19947]
 - 36 Hernández-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, Gordon R, Fiel MI, Yue Z, Czaja MJ, Friedman SL. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues. *Gastroenterology* 2012;

名词解释

自噬: 是一种依赖于溶酶体降解系统的对多余或损伤细胞器的自我消化过程, 为细胞合成新的细胞器提供原料及能量循环。自噬同时也被称为 II 型程序性细胞死亡, 过度自噬会引起细胞死亡。

■同行评价

本文关注自噬在NAFLD中研究进展, 比较详细的描述了自噬在单纯脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化甚至肝癌的自然病程中的作用, 文笔流畅, 参考全面, 对于了解自噬在NAFLD中研究进展有一定参考价值。

- 142: 938-946 [PMID: 22240484 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.044]
- 37 Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1366-1380 [PMID: 10361877]
- 38 Patsenker E, Schneider V, Ledermann M, Saegesser H, Dorn C, Hellerbrand C, Stickel F. Potent antifibrotic activity of mTOR inhibitors sirolimus and everolimus but not of cyclosporine A and tacrolimus in experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2011; 55: 388-398 [PMID: 21168455 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.044]
- 39 Zhu J, Wu J, Frizell E, Liu SL, Bashey R, Rubin R, Norton P, Zern MA. Rapamycin inhibits hepatic stellate cell proliferation in vitro and limits fibrogenesis in an in vivo model of liver fibrosis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1198-1204 [PMID: 10535884 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70406-3]
- 40 Thoen LF, Guimarães EL, Grunsven LA. Autophagy: a new player in hepatic stellate cell activation. *Autophagy* 2012; 8: 126-128 [PMID: 22082960 DOI: 10.4161/auto.8.1.18105]
- 41 Ishida Y, Yamamoto A, Kitamura A, Lamandé SR, Yoshimori T, Bateman JF, Kubota H, Nagata K. Autophagic elimination of misfolded procollagen aggregates in the endoplasmic reticulum as a means of cell protection. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 2744-2754 [PMID: 19357194 DOI: 10.1091/mbc.E08-11-1092]
- 42 Kim SI, Na HJ, Ding Y, Wang Z, Lee SJ, Choi ME. Autophagy promotes intracellular degradation of type I collagen induced by transforming growth factor (TGF)- β 1. *J Biol Chem* 2012; 287: 11677-11688 [PMID: 22351764 DOI: 10.1074/jbc.M111.308460]
- 43 Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, Levine B. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999; 402: 672-676 [PMID: 10604474 DOI: 10.1038/45257]
- 44 Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, Hibshoosh H, Troxel A, Rosen J, Eskelinen EL, Mizushima N, Ohsumi Y, Cattoretti G, Levine B. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest* 2003; 112: 1809-1820 [PMID: 14638851 DOI: 10.1172/JCI20039]
- 45 Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 132: 27-42 [PMID: 18191218 DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018]
- 46 Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, Mukherjee C, Shi Y, Gélinas C, Fan Y, Nelson DA, Jin S, White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10: 51-64 [PMID: 16843265 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.06.001]
- 47 Bhutia SK, Mukhopadhyay S, Sinha N, Das DN, Panda PK, Patra SK, Maiti TK, Mandal M, Dent P, Wang XY, Das SK, Sarkar D, Fisher PB. Autophagy: cancer's friend or foe? *Adv Cancer Res* 2013; 118: 61-95 [PMID: 23768510 DOI: 10.1016/B978-0-12-407173-5.00003-0]
- 48 Chen P, Cescon M, Bonaldo P. Autophagy-mediated regulation of macrophages and its applications for cancer. *Autophagy* 2014; 10: 192-200 [PMID: 24300480 DOI: 10.4161/auto.26927]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

