

自噬与肝脏脂质代谢的研究进展

张译尹, 龚建平, 李泽民

张译尹, 重庆市江津区中心医院麻醉科 重庆市 402260

龚建平, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 重庆市 400010

李泽民, 彭水苗族土家族自治县人民医院外科 重庆市 409600

张译尹, 住院医师, 主要从事肝脏脂质代谢方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 31370753.

作者贡献分布: 本文由龚建平与李泽民负责设计、立项工作; 张译尹负责本文的撰写与文献收集工作.

通讯作者: 李泽民, 副主任医师, 409600, 重庆市彭水县汉葭街道文庙街50号, 彭水苗族土家族自治县人民医院外科. 595633794@qq.com

收稿日期: 2016-12-08

修回日期: 2016-12-27

接受日期: 2017-01-09

在线出版日期: 2017-02-28

Autophagy and hepatic lipid metabolism

Yi-Yin Zhang, Jian-Ping Gong, Ze-Min Li

Yi-Yin Zhang, Department of Anesthesia, Jiangjin Central Hospital of Chongqing, Chongqing 402260, China

Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Ze-Min Li, Department of Surgery, People's Hospital of Miao-Tujia Autonomous County of Pengshui, Chongqing 409600, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31370753.

Correspondence to: Ze-Min Li, Associate Chief Physician, Department of Surgery, People's Hospital

of Miao-Tujia Autonomous County of Pengshui, 50 Wenmiao Street, Hanjia Road, Pengshui County, Chongqing 409600, China. 595633794@qq.com

Received: 2016-12-08

Revised: 2016-12-27

Accepted: 2017-01-09

Published online: 2017-02-28

Abstract

Autophagy is initially thought to be a non-selective process in which intracellular proteins or damaged organelles are degraded. It is activated when cells lack nutrients and energy. Autophagy degrades cytoplasmic components within lysosomes and reuses the energy of amino acids to promote cell survival and maintain the cytoplasmic content. Current evidence implicates autophagy in the regulation of lipid stores within the two main organs involved in maintaining lipid homeostasis, the liver and adipose tissue. Upregulation of autophagy may lead to conversion of white adipose tissue into brown adipose tissue, thus regulating energy expenditure and obesity. Discovering new therapeutic interventions to treat lipid and lipoprotein disorders is of great interest and the discovery of autophagy as a regulator of lipid metabolism has opened up a new avenue for this area. In the liver, autophagy can play a role in some common metabolic disorders, which needs further research.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cells; Autophagy; Lipid metabolism

背景资料

自噬最初被认为是一种非选择性的降解途径, 用来降解细胞内的蛋白质或损坏的细胞器, 是细胞缺乏营养, 能量激活分解代谢的过程. 目前的证据表明自噬作用在2个主要器官肝脏和脂肪组织内, 维持脂质平衡. 肝脏自噬被发现在调节脂质代谢方面开辟了新的途径.

同行评议者

房学东, 教授, 吉林大学中日联谊医院普通外科; 李胜, 研究员, 山东省肿瘤医院肝胆外科; 李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外科

研究前沿

自噬被认为是营养代谢必不可少的。无论是在营养过剩或是缺乏方面。然而, 还有许多关于自噬细胞能量平衡方面的问题没有得出结论。可以预见, 未来的研究将解开自噬在神经、内分泌、旁分泌信号方面的作用, 使有机体能够适应营养物质数量和质量的变化。

Zhang YY, Gong JP, Li ZM. Autophagy and hepatic lipid metabolism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 491-497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.491>

摘要

自噬最初被认为是一种非选择性的降解途径, 用来降解细胞内的蛋白质或损坏的细胞器, 是细胞缺乏营养、能量激活分解代谢的过程。自噬通过利用溶酶体降解的细胞质的成分和回收的氨基酸的能量来延长细胞的生命, 是胞质内容物质量守恒的控制途径。目前的证据表明自噬作用在2个主要器官肝脏和脂肪组织内, 用以维持脂质平衡。上调自噬可能导致白脂肪组织转化为棕色脂肪组织, 从而调节能量消耗和肥胖。肝脏自噬被发现在治疗脂质和脂蛋白紊乱方面拥有新的干预措施, 并在调节脂质代谢方面开辟了新的途径, 这将成为未来的研究方向。为此, 本文就自噬在肝脏脂质代谢中的进展研究作一评述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞; 自噬; 脂质代谢

核心提要: 自噬有助于保持能量的平衡现已发现自噬的许多新功能与细胞周期、免疫反应、发展、分化和细胞死亡密切相关。自噬也影响脂质代谢, 肝细胞自噬失调会造成严重的代谢性疾病, 如肥胖、脂肪肝和糖尿病等。

张译尹, 龚建平, 李泽民. 自噬与肝脏脂质代谢的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 491-497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.491>

0 引言

自噬是一种在溶酶体内细胞降解的过程^[1]。虽然自噬有调节细胞的功能, 但近来发现自噬在维持肝细胞能量平衡方面也有重要的作用。循环的基础是降低细胞的废用率, 保持细胞的能量以及调节细胞内丰富的成分用以适应环境的改变。自噬有助于保持能量的平衡^[2]和降解蛋白质、糖原或脂质使之可以用于回收。通过调节自噬的数量也保证蛋白质和细胞内细胞器的更新和正常运作。现已发现自噬的许多新

功能与细胞周期^[3]、免疫反应、发展、分化和细胞死亡密切相关。最近我们了解到, 自噬通过对蛋白质的分解能补充游离氨基酸的数量, 自噬也有助于糖原水解和脂质储存。自噬可及时、选择性的促进糖酵解、脂肪分解, 这些代谢途径有助于能量平衡的调节。

1 自噬

1.1 自噬的概念 自噬是一种进化保守的细胞再循环的过程^[4]。这一过程大多数发生在真核细胞中, 用以降低细胞质的组件, 参与多种细胞过程并涉及许多疾病^[5]。人们发现细胞死亡前胞浆中存在大量的自噬体或自噬溶酶^[6]。根据选择运送到溶酶体的细胞材料途径可分为3种自噬的类型: 小自噬、大自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)^[7], 其中大自噬是主要的类型。大自噬: 由内质网(endoplasmic reticulum, ER)来源的膜包绕待降解物, 形成自噬体, 然后与溶酶体融合并降解其内容物^[8]; 小自噬: 溶酶体的膜直接包裹长寿命蛋白等, 并在溶酶体内降解; CMA: 胞质内蛋白结合到分子伴侣后被转运到溶酶体腔中, 然后被溶酶体酶消化。

自噬对液泡、蛋白质、细胞器和细胞内病原体的胞内组件进行降解, 维持细胞生存和组织内的稳态。自噬包含一部分细胞质构成的双层膜结构, 称为一个自噬小体^[9]。参与自噬小体形成的氨基酸和其他化合物是由自噬回收利用降解的大分子的能源或者被释放到细胞质中去, 然后组成ER、线粒体自噬或细胞自己降解的异化过程。保持细胞自噬, 增加体内自噬平衡的能量调节是细胞内的降解途径, 是一个自我平衡的过程^[10]。自噬可以选择性地降解细胞内的脂滴^[11], 这一过程称为噬脂性。

1.2 自噬的机制 自噬主要是通过清除错误折叠蛋白质^[12], 蛋白质总量和移除受损的线粒体来发挥作用的。实验证实肝炎中自噬选择性降解细胞内线粒体、ER和高尔基体这些重要的细胞器, 任何中断都会导致细胞器受损和功能失调。自噬是以多种压力形式来清除损伤的凋亡细胞的一种保护途径^[13]。自噬的特点是隔膜的形成^[14], 他吞噬细胞的细胞质或使细胞器选择性的形成微管相关轻链蛋白3(microtubule associated light chain protein 3, LC3)自噬小体。自噬体与溶酶体融合后通过溶酶体相关膜蛋

白2, 形成自噬溶酶体, 其中载体是由溶酶体组织蛋白酶消化^[15]。

LC3是目前检测自噬的标志蛋白^[16], LC3经过翻译后修饰形成分为LC3A、LC3B、LC3C 3种亚型, 每种亚型有I型和II型之分, LC3A和LC3B在不同细胞中的变化并非总是一致, 指南认为其中只有LC3B与自噬相关, 一般对LC3蛋白的检测即指对LC3B的检测。LC3-II被用来标记自噬体^[17], 是因为在自噬体膜上非常稳定并能保留到与溶酶体融合, 因此, LC3被认为是自噬体的标志分子^[18], 通过检测细胞内LC3的含量, 可以判断细胞状态, 判断其自噬是被诱导还是被抑制。PE标记LC3结合自噬体膜, 从而可以用作标记蛋白的自噬体^[19]。具体来说, LC3-II的水平与自噬小体的数量密切相关^[20], 因此, LC3-I之间的比率和LC3-II (LC3转换)可以用来测量自噬的程度。

2 自噬与肝脏脂质代谢

在生理条件下, 自噬参与脂类基底的吞噬和脂滴的降解^[21]。自噬需要脂肪细胞分化和并发脂滴的积累。自噬也影响脂质代谢, 异常的自噬也可能引起脂质代谢紊乱形成内稳态代谢综合征。肝细胞自噬失调会造成严重的代谢性疾病^[22], 如肥胖、脂肪肝和糖尿病等。

2.1 饥饿时自噬与肝脏脂质代谢的关系 自噬参与调控肝细胞脂质的新陈代谢^[23]。自噬可在哺乳动物饥饿时被诱导^[24], 这时自噬迅速激活营养和能源动力。营养饥饿导致了AMP/ATP比例升高, 激活AMP依赖的蛋白激酶(AMP dependent protein kinase, AMPK), 因此增强了自噬的激活。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTORC1)中当氨基酸存在于细胞内的水平已经足够时(特别是支链氨基酸也是细胞内独立的氨基酸), mTORC1接收信号, 促进其活动并抑制自噬。在饥饿时、氨基酸释放到骨骼肌或其他组织作为底物然后利用糖质新生。自噬在饥饿时巨噬细胞是一种由各种组织和细胞因子分泌调节的移动抑制因子(mobile inhibitory factor, MIF)。在饥饿时MIF发挥其心血管保护作用, 被认为是与激活心脏受体CD74、促进AMPK活性、抑制激酶(物)/增殖蛋白激酶相关^[25]。

2.2 自噬在肝脏脂质代谢中的调节 以前的调查显示脂肪酸氧化可促进受损的肝脂肪变

性^[26]。肝脂质代谢主要受几个核受体和转录因子的调节^[27]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是脂肪酸氧化的主要监管机构之一, 在肝脏、心脏和骨骼肌中显著表达^[28]。研究发现, 碱性螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链转录因子Myc家族的转录因子EB(transcription factor EB, TFEB), 是一种控制自噬和溶酶体基因表达的主控器。更重要的是, 小鼠肝脏的TFEB表达抑制饮食诱导的脂肪变性和肥胖。首先, TFEB调控自噬相关基因(autophagy related genes, ATG), 防止ATG蛋白质消耗的表达; 其次, TFEB增加溶酶体的生物合成^[29], 避免抑制这种自噬体细胞器的降解。TFEB本身就是他自己的目的基因, 是转录和翻译后的调控水平。翻译后对TFEB的修饰主要是调节其细胞位置和TEEB从胞液到胞核的去磷酸化转位。

2.3 自噬的双重作用 自噬具有双重性, 首先作为保护机制防止细胞死亡^[30], 但是达到一定水平将促进细胞凋亡, 因此通常自噬先于凋亡。这一过程往往用来观察大规模的细胞消除或吞噬垂死的细胞。凋亡细胞的吞噬细胞溶酶体用于这一过程, 而细胞自噬用于死亡细胞的内源性自噬溶酶体^[31]。长期摄入高脂肪饮食, 导致血浆及肝细胞内脂质过度聚积, 将可能减弱自噬功能。细胞对环境变化的有效反应可以通过自噬来实现^[32], 自噬可以在细胞凋亡和坏死方面起保护作用^[33], 可以提高细胞对低氧的耐受力, 可以对新陈代谢起作用。然而, 过度自噬或衰竭的自噬也会引起细胞的损伤, 死亡或其他病理生理过程^[34]。虽然自噬被认为是一种细胞保护机制, 但是过度自噬可能会导致细胞死亡, 这被称为II型程序性细胞死亡^[35]。因此, 自噬是否保护或促进肝损伤还有待进一步阐明。在这一时期, 自噬是保护和防止细胞死亡^[36]。当饥饿继续或身体质量指数达到极低的水平时, 过度自噬的激活会导致肝细胞死亡和肝衰竭。自噬所扮演的双重角色主要挑战未来这些针对肝脏疾病的治疗方法。

2.4 自噬与应激 最近的研究表明, ER应激可能是肥胖、胰岛素抵抗和2型糖尿病之间的主要链接。肝脏抑制ER应激降低肝脂肪变性。肝在肥胖时能促进自噬缺陷ER应激, 导致胰岛素抵抗。自噬的减少也可促进ER应激导致胰岛素抵抗^[37]。过度肥胖老鼠的肝脏中Atg7显著降

□相关报道
自噬对于脂肪代谢的平衡调节至关重要, 为治疗脂质过度积聚和自噬功能减弱的相关代谢性疾病如FLD提供了新的途径。因此, 若能发现特异性关键分子靶向在自噬过程中作用的每一步或某几步, 则有望开辟靶向治疗药物在肥胖相关代谢性疾病方面的研发新领域。

创新点

肝脏脂肪变性与固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)失调密切相关。本文还观察到肝蛋白的表达和脱氧核糖核酸过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ)的结合活性, 调节脂质代谢。PPAR γ 过度表达也能降低肝脏中游离脂肪酸的沉积。因此, 运动可通过下调SREBP-1c和上调PPAR γ 的表达与活性来改善非酒精性脂肪肝。

低ER应激, 降低甘油三酸酯含量, 改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。自噬在细胞脂质代谢中的含义最近已被证明^[38]。胰岛素代谢信号和细胞葡萄糖代谢密切相关^[39]。胰岛素抵抗的脂肪组织会导致肝脏的游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)增量, 在对胰岛素抵抗和脂肪变性的发展方面发挥重要作用。自噬与糖酵解、ER应激和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平相关。一方面, 利用自噬可以促使储存的糖原生成葡萄糖。在另一方面, 血糖水平影响糖基化, 糖酵解和氧化还原状态之间的复杂关系。值得注意的是, 饥饿、缺氧、通常增加大量的ROS。多样性的途径参与葡萄糖调节自噬可能归因于不同的细胞类型和情况^[40]。自噬是细胞应对外来刺激避免凋亡的重要机制之一。

在细胞自噬调控脂质代谢这一过程中, 自噬促进脂质水解和自由脂肪酸的生成^[41], 前提是将脂滴释放给溶酶体进行降解, 而脂滴和自噬组分在饥饿状态时结合在一起, 脂滴中的脂质存储会因为细胞自噬的抑制而增加。而脂肪酸是来源于肝脏, 脂肪酸主要来自皮下脂肪组织的脂解^[42], 包括肝脂从头合成和脂类分解甘油三酯(triglyceride, TG)存储在肝脏(肝内脂肪)和腹腔脂肪组织(内脏脂肪), 或者带到肝脏脂蛋白摄取后被限制在双层膜溶酶体囊泡中的大部分甚至全部脂滴被运输到溶酶体, 在那里被脂肪酸所降解。尽管相比脂肪细胞, 脂肪酶在细胞质中的水平不高, 这在肝细胞内改变了脂质降解通路的现状, 解释了他们的快速调动大量脂质的能力。SQSTM1受体与LC3相互作用有关, 作为适配器K48-或者K63-链接降解聚泛素链定向的基底和ATG8(LC3/GABARAP), 桥接自噬运转到新兴的自噬小体。成员包括p62/SQSTM1 NBR1 NDP52。基板也可以送到独立的泛素化自噬小体。在某些情况下, 自噬依赖线粒体外膜^[43], PTEN-诱导激酶蛋白1和E3连接酶调节退化的线粒体蛋白质。在面对各种营养和能量不足的压力下, ER功能因为自噬水平的下降而被削弱, 使细胞器机能障碍并促进胰岛素抵抗。其他细胞的功能及ER应激被降低的自噬水平所影响。

2.5 自噬与运动 最新研究^[44]显示, 自噬对于脂肪代谢的平衡调节至关重要。新的证据表明, 运动可以通过调节肝 β 氧化和脂肪生成来调节肝脏脂质代谢^[45]。有证据表明, 运动可以通

过调节肝-内-氧化-抗氧化作用脂肪生成来调节肝脏。氧化反应活性在2次/wk游泳的Balb/c小鼠的肌肉中与非运动对照组比较显著增强, 这表明伴随着脂肪酸氧化的刺激运动是有益的。而运动作为健康生活方式的重要组成部分, 已被证实可以通过调节多种信号通路的活性而促进骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取和利用、增加机体脂质代谢、改善机体IR^[46]。肝细胞内脂肪积累时的脂肪酸进入肝脏大于脂肪酸分泌(脂肪酸氧化和TG脂肪酸的分泌)。肝脏脂肪变性与固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)失调密切相关。这种转录因子, 调节基因促进TG的合成, 以减少脂肪酸氧化的肝容量。还观察到肝蛋白的表达和脱氧核糖核酸PPAR γ 的结合活性, 核受体蛋白的转录因子, 调节脂质代谢。PPAR γ 过度表达也能抑制脂肪肝在小鼠模型中的进展, 这可能要归因于在脂肪组织和骨骼肌中胰岛素敏感性的增强, 从而降低肝脏中FFA的沉积^[47]。因此, 研究结果表明, 运动可通过下调SREBP-1c和上调PPAR γ 的表达与活性来改善非酒精性脂肪肝。

3 结论

自噬主要通过降低TG和胆固醇对脂肪肝的影响来发挥作用^[48]。自噬被认为是营养代谢必不可少的^[49], 无论是在营养过剩或是缺乏方面。然而, 还有许多关于自噬细胞能量平衡方面的问题没有得出结论。营养干预以及其他生活方式的改变如体育锻炼等, 通过激活基因介导的自噬改善葡萄糖的稳态, 这可以替代化学物质代谢的缺乏。由此我们可以预见, 未来的研究将解开自噬在神经、内分泌、旁分泌信号方面的作用, 使有机体能够适应营养物质数量和质量的变化。总之自噬在控制细胞和有机体的代谢稳态方面发挥着重要的作用^[50]。

4 参考文献

- 1 Tiwari S, Thakur R, Goel G, Shankar J. Nano-LC-Q-TOF Analysis of Proteome Revealed Germination of *Aspergillus flavus* Conidia is Accompanied by MAPK Signalling and Cell Wall Modulation. *Mycopathologia* 2016; 181: 769-786 [PMID: 27576557 DOI: 10.1007/s11046-016-0056-x]
- 2 Park MJ, Lee SY, Moon SJ, Son HJ, Lee SH, Kim EK, Byun JK, Shin DY, Park SH, Yang CW, Cho ML. Metformin attenuates graft-versus-host disease via restricting mammalian target

- of rapamycin/signal transducer and activator of transcription 3 and promoting adenosine monophosphate-activated protein kinase-autophagy for the balance between T helper 17 and Tregs. *Transl Res* 2016; 173: 115-130 [PMID: 27126953 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.03.006]
- 3 Delou JM, Biasoli D, Borges HL. The Complex Link between Apoptosis and Autophagy: a Promising New Role for RB. *An Acad Bras Cienc* 2016; 88: 2257-2275 [PMID: 27991962 DOI: 10.1590/0001-3765201620160127]
 - 4 Pavel M, Rubinsztein DC. Mammalian autophagy and the plasma membrane. *FEBS J* 2016 Oct 18. [Epub ahead of print] [PMID: 27758042 DOI: 10.1111/febs.13931]
 - 5 Dash S, Chava S, Chandra PK, Aydin Y, Balart LA, Wu T. Autophagy in hepatocellular carcinomas: from pathophysiology to therapeutic response. *Hepat Med* 2016; 8: 9-20 [PMID: 26955295 DOI: 10.2147/HMER.S63700]
 - 6 Wang H, Gao N, Li Z, Yang Z, Zhang T. Autophagy alleviates melamine-induced cell death in PC12 cells via decreasing ROS level. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 1718-1729 [PMID: 25724280 DOI: 10.1007/s12035-014-9073-2]
 - 7 Rocchi A, He C. Emerging roles of autophagy in metabolism and metabolic disorders. *Front Biol (Beijing)* 2015; 10: 154-164 [PMID: 26989402 DOI: 10.1007/s11515-015-1354-2]
 - 8 Avagliano L, Massa V, Zullino S, Doi P, Marconi AM, Ferrazzi E, Bulfamante GP. Inflammation modulates LC3 expression in human preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 698-704 [PMID: 27125211 DOI: 10.1080/14767058.2016.1183630]
 - 9 Wang YJ, Yan J, Yin F, Li L, Qin YG, Meng CY, Lu RF, Guo L. Role of autophagy in cadmium-induced testicular injury. *Hum Exp Toxicol* 2016 Nov 21. [Epub ahead of print] [PMID: 27872163 DOI: 10.1177/0960327116678300]
 - 10 Dang S, Xu H, Xu C, Cai W, Li Q, Cheng Y, Jin M, Wang RX, Peng Y, Zhang Y, Wu C, He X, Wan B, Zhang Y. Autophagy regulates the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Autophagy* 2014; 10: 1301-1315 [PMID: 24905997 DOI: 10.4161/auto.28771]
 - 11 Knävelsrud H, Simonsen A. Lipids in autophagy: constituents, signaling molecules and cargo with relevance to disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 1133-1145 [PMID: 22269166 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.01.001]
 - 12 Luce K, Weil AC, Osiewacz HD. Mitochondrial protein quality control systems in aging and disease. *Adv Exp Med Biol* 2010; 694: 108-125 [PMID: 20886760 DOI: 10.1007/978-1-4419-7002-2_9]
 - 13 Khader A, Yang WL, Kunczewitch M, Prince JM, Marambaud P, Nicastro J, Coppa GF, Wang P. Novel resveratrol analogues attenuate renal ischemic injury in rats. *J Surg Res* 2015; 193: 807-815 [PMID: 25214260 DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.015]
 - 14 Di Zanni E, Bachetti T, Parodi S, Bocca P, Prigione I, Di Lascio S, Fornasari D, Ravazzolo R, Ceccherini I. In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded PHOX2B proteins. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 508-518 [PMID: 21964250 DOI: 10.1016/j.nbd.2011.09.007]
 - 15 Yuan N, Song L, Zhang S, Lin W, Cao Y, Xu F, Fang Y, Wang Z, Zhang H, Li X, Wang Z, Cai J, Wang J, Zhang Y, Mao X, Zhao W, Hu S, Chen S, Wang J. Bafilomycin A1 targets both autophagy and apoptosis pathways in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015; 100: 345-356 [PMID: 25512644 DOI: 10.3324/haematol.2014.113324]
 - 16 Mizumura K, Cloonan S, Choi ME, Hashimoto S, Nakahira K, Ryter SW, Choi AM. Autophagy: Friend or Foe in Lung Disease? *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 Suppl 1: S40-S47 [PMID: 27027951 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-450MG]
 - 17 Hu D, Wu J, Zhang R, Chen L, Chen Z, Wang X, Xu L, Xiao J, Hu F, Wu C. Autophagy-targeted vaccine of LC3-LpqH DNA and its protective immunity in a murine model of tuberculosis. *Vaccine* 2014; 32: 2308-2314 [PMID: 24631071 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.069]
 - 18 Huang R, Liu W. Identifying an essential role of nuclear LC3 for autophagy. *Autophagy* 2015; 11: 852-853 [PMID: 25945743 DOI: 10.1080/15548627.2015.1038016]
 - 19 Puri P, Chandra A. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for liver diseases. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 51-59 [PMID: 25755534 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.04.001]
 - 20 Tang D, Kang R, Livesey KM, Cheh CW, Farkas A, Loughran P, Hoppe G, Bianchi ME, Tracey KJ, Zeh HJ, Lotze MT. Endogenous HMGB1 regulates autophagy. *J Cell Biol* 2010; 190: 881-892 [PMID: 20819940 DOI: 10.1083/jcb.200911078]
 - 21 Zhang J, Xu D, Nie J, Han R, Zhai Y, Shi Y. Comparative gene identification-58 (CGI-58) promotes autophagy as a putative lysophosphatidylglycerol acyltransferase. *J Biol Chem* 2014; 289: 33044-33053 [PMID: 25315780 DOI: 10.1074/jbc.M114.573857]
 - 22 Bauer RC, Yenilmez BO, Rader DJ. Tribbles-1: a novel regulator of hepatic lipid metabolism in humans. *Biochem Soc Trans* 2015; 43: 1079-1084 [PMID: 26517927 DOI: 10.1042/BST20150101]
 - 23 Christian P, Sacco J, Adeli K. Autophagy: Emerging roles in lipid homeostasis and metabolic control. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 819-824 [PMID: 23274236 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.12.009]
 - 24 Shi J, Wang H, Guan H, Shi S, Li Y, Wu X, Li N, Yang C, Bai X, Cai W, Yang F, Wang X, Su L, Zheng Z, Hu D. IL10 inhibits starvation-induced autophagy in hypertrophic scar fibroblasts via cross talk between the IL10-IL10R-STAT3 and IL10-AKT-mTOR pathways. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2133 [PMID: 26962683 DOI: 10.1038/cddis.2016.44]
 - 25 Pesenti ME, Weir JR, Musacchio A. Progress in the structural and functional characterization of kinetochores. *Curr Opin Struct Biol* 2016; 37: 152-163 [PMID: 27039078 DOI: 10.1016/j.sbi.2016.03.003]
 - 26 Britton L, Jaskowski L, Bridle K, Santrampurwala N, Reiling J, Musgrave N, Subramaniam VN,

应用要点

自噬具有双重性, 首先作为保护机制防止细胞死亡, 但是达到一定水平将促进细胞凋亡, 因此通常自噬先于凋亡。这一过程往往用来观察大规模的细胞消除或吞噬垂死的细胞。凋亡细胞的吞噬细胞溶酶体用于这一过程, 而细胞自噬用于死亡细胞的内源性自噬溶酶体。

■名词解释

微管相关轻链蛋白3(LC3): 目前检测自噬的标志蛋白, LC3经过翻译后修饰形成分为LC3A、LC3B、LC3C 3种亚型, 每种亚型有I型和II型之分, 指南认为其中只有LC3B与自噬相关, 一般对LC3蛋白的检测即指对LC3B的检测。LC3-II被用来标记自噬体, 是因为在自噬体膜上非常稳定并能保留到与溶酶体融合。

- Crawford D. Heterozygous Hfe gene deletion leads to impaired glucose homeostasis, but not liver injury in mice fed a high-calorie diet. *Physiol Rep* 2016; 4: pii e12837 [PMID: 27354540 DOI: 10.14814/phy2.12837]
- 27 Jia G, Sowers JR. Autophagy: a housekeeper in cardiorenal metabolic health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 219-224 [PMID: 24984281 DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.06.025]
- 28 Tovar-Palacio C, Torres N, Diaz-Villaseñor A, Tovar AR. The role of nuclear receptors in the kidney in obesity and metabolic syndrome. *Genes Nutr* 2012; 7: 483-498 [PMID: 22532116 DOI: 10.1007/s12263-012-0295-5]
- 29 Settembre C, De Cegli R, Mansueto G, Saha PK, Vetrini F, Visvikis O, Huynh T, Carissimo A, Palmer D, Klisch TJ, Wollenberg AC, Di Bernardo D, Chan L, Irazoqui JE, Ballabio A. TFEB controls cellular lipid metabolism through a starvation-induced autoregulatory loop. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 647-658 [PMID: 23604321 DOI: 10.1038/ncb2718]
- 30 Wang W, Gao Q, Yang M, Zhang X, Yu L, Lawas M, Li X, Bryant-Genevier M, Southall NT, Marugan J, Ferrer M, Xu H. Up-regulation of lysosomal TRPML1 channels is essential for lysosomal adaptation to nutrient starvation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E1373-E1381 [PMID: 25733853 DOI: 10.1073/pnas.1419669112]
- 31 Cheng M, Liu L, Lao Y, Liao W, Liao M, Luo X, Wu J, Xie W, Zhang Y, Xu N. MicroRNA-181a suppresses parkin-mediated mitophagy and sensitizes neuroblastoma cells to mitochondrial uncoupler-induced apoptosis. *Oncotarget* 2016; 7: 42274-42287 [PMID: 27281615 DOI: 10.18632/oncotarget.9786]
- 32 Skaper SD. Conference report: 9th International Summer School of Neurology. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 1121-1124 [PMID: 25274474 DOI: 10.2174/187152731307141015103424]
- 33 Ullio C, Brunk UT, Urani C, Melchiorretto P, Bonelli G, Baccino FM, Autelli R. Autophagy of metallothioneins prevents TNF-induced oxidative stress and toxicity in hepatoma cells. *Autophagy* 2015; 11: 2184-2198 [PMID: 26566051 DOI: 10.1080/15548627.2015.1106662]
- 34 Vijayakumar NT, Judy MV. Autism spectrum disorders: Integration of the genome, transcriptome and the environment. *J Neurol Sci* 2016; 364: 167-176 [PMID: 27084239 DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.026]
- 35 Chandra P, Kumar D. Selective autophagy gets more selective: Uncoupling of autophagy flux and xenophagy flux in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages. *Autophagy* 2016; 12: 608-609 [PMID: 27046255 DOI: 10.1080/15548627.2016.1139263]
- 36 Guha P, Harraz MM, Snyder SH. Cocaine elicits autophagic cytotoxicity via a nitric oxide-GAPDH signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 1417-1422 [PMID: 26787898 DOI: 10.1073/pnas.1524860113]
- 37 Fuller KK, Ringelberg CS, Loros JJ, Dunlap JC. The fungal pathogen *Aspergillus fumigatus* regulates growth, metabolism, and stress resistance in response to light. *MBio* 2013; 4: pii e00142-13 [PMID: 23532976 DOI: 10.1128/mBio.00142-13]
- 38 Cheng YS, Seibert O, Klötting N, Dietrich A, Straßburger K, Fernández-Veledo S, Vendrell JJ, Zorzano A, Blüher M, Herzig S, Berriel Diaz M, Teleman AA. PPP2R5C Couples Hepatic Glucose and Lipid Homeostasis. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005561 [PMID: 26440364 DOI: 10.1371/journal.pgen.1005561]
- 39 Pečenková T, Sabol P, Kulich I, Ortmannová J, Žárský V. Constitutive Negative Regulation of R Proteins in Arabidopsis also via Autophagy Related Pathway? *Front Plant Sci* 2016; 7: 260 [PMID: 26973696 DOI: 10.3389/fpls.2016.00260]
- 40 Wu Y, Wu T, Wu J, Zhao L, Li Q, Varghese Z, Moorhead JF, Powis SH, Chen Y, Ruan XZ. Chronic inflammation exacerbates glucose metabolism disorders in C57BL/6J mice fed with high-fat diet. *J Endocrinol* 2013; 219: 195-204 [PMID: 24029730 DOI: 10.1530/JOE-13-0160]
- 41 Dodson M, Darley-Usmar V, Zhang J. Cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling. *Free Radic Biol Med* 2013; 63: 207-221 [PMID: 23702245 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.014]
- 42 Yang G, Lee HE, Lee JY. A pharmacological inhibitor of NLRP3 inflammasome prevents non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model induced by high fat diet. *Sci Rep* 2016; 6: 24399 [PMID: 27075683 DOI: 10.1038/srep24399]
- 43 Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; 11: 11-18 [PMID: 19656312 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x]
- 44 Rainey N, Motte L, Aggarwal BB, Petit PX. Curcumin hormesis mediates a cross-talk between autophagy and cell death. *Cell Death Dis* 2015; 6: e2003 [PMID: 26633709 DOI: 10.1038/cddis.2015.343]
- 45 Cursio R, Colosetti P, Codogno P, Cuervo AM, Shen HM. The role of autophagy in liver diseases: mechanisms and potential therapeutic targets. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 480508 [PMID: 25866785 DOI: 10.1155/2015/480508]
- 46 Yang L, Li P, Fu S, Calay ES, Hotamisligil GS. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab* 2010; 11: 467-478 [PMID: 20519119 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.04.005]
- 47 Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular pathways and therapeutic strategies. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 171 [PMID: 24209497 DOI: 10.1186/1476-511X-12-171]
- 48 Yamahara K, Kume S, Koya D, Tanaka Y, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Haneda M, Matsusaka T, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1769-1781 [PMID: 24092929 DOI: 10.1681/ASN.2012111080]
- 49 Ramírez-Peinado S, León-Annicchiarico CL, Galindo-Moreno J, Iurlaro R, Caro-Maldonado A, Prehn JH, Ryan KM, Muñoz-Pinedo C. Glucose-starved cells do not engage in prosurvival autophagy. *J Biol Chem* 2013; 288: 30387-30398

[PMID: 24014036 DOI: 10.1074/jbc.M113.490581]
50 Sato-Miyata Y, Muramatsu K, Funakoshi M,
Tsuda M, Aigaki T. Overexpression of dilp2

causes nutrient-dependent semi-lethality in
Drosophila. *Front Physiol* 2014; 5: 147 [PMID:
24795642 DOI: 10.3389/fphys.2014.00147]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



□ 同行评价
本文思路清晰, 从生化角度讲述了肝脏细胞自噬功能的双重作用, 与应激、运动的关系, 具有一定的科学性和总结性。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng
Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

