

## · 综述 ·

## 自噬与肝脏脂代谢

李洋 任路平 宋光耀

【摘要】 细胞自噬是利用溶酶体降解受损的细胞器、未折叠蛋白来维持细胞内稳态,在机体生长、发育和衰老中均起重要作用。研究表明,自噬可能与肝脏脂肪合成及分解相关。固醇调节元件结合蛋白通路、转录因子、激素与营养因素可能会影响自噬,从而改变脂代谢。

【关键词】 自噬;脂代谢;肝脏

**Autophagy and lipid metabolism in the liver** Li Yang\*, Ren Luping, Song Guangyao. \* Department of Graduate, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Ren Luping, Email: renluping1122@163.com

【Abstract】 Autophagy targets cell constituents including damaged organelles, unfolded proteins, to maintain the cellular homeostasis, and it plays an important role in the body's growth, development and aging. Evidences indicate that autophagy may be related to lipogenesis and lipolysis in liver. Autophagy may be affected by sterol regulatory element binding protein pathway, transcription factor, hormone, nutritional factors, thereby effects lipid metabolism.

【Key words】 Autophagy; Lipid metabolism; Liver

细胞自噬是一个保守的细胞过程,其利用溶酶体降解受损的细胞器、未折叠蛋白,甚至是细胞内病原体,从而维持细胞内物质的再循环和调节内环境的稳态。自噬包括巨自噬、分子伴侣介导的自噬和微自噬 3 类,通常所说的自噬即指巨自噬。近年来许多研究表明,细胞自噬与个体发育、肿瘤细胞的恶性增殖及神经退行性疾病有关<sup>[1]</sup>。

肝脏是脂代谢的关键部位,脂代谢异常会引起肥胖相关疾病,且是心血管疾病的危险因素。最近的研究表明自噬与脂代谢有关,本文概述了自噬与脂代谢的一些相关研究。

## 1 关于自噬与脂代谢的一些共同发现

Singh 等<sup>[2]</sup>首次发现了自噬通过分解甘油三酯和预防脂肪变性的形成来调节脂代谢。相反,Shibata 等<sup>[3]</sup>表明自噬在脂滴形成中是必须的而非降解脂滴。有许多的研究证实了这两种结果。虽然有两种相反的结果,但是关于自噬与肝脏中脂代谢的研究也有许多的共同发现:(1)应用荧光电子显微

镜术可以观察到脂质在吞噬小体途径的运输过程。(2)免疫金染色法证明吞噬小体相关蛋白、微管相关蛋白轻链 3(LC3)与脂滴相关。在吞噬小体形成之前 LC3 蛋白直接影响脂滴,同时 LC3-II/I 比值的大小可估计自噬水平的高低。(3)溶酶体只吞噬吞噬小体相关脂滴。(4)脂肪变性大多数出现在腺泡的 3 区。在组织化学免疫染色法中自噬更集中于中心静脉附近<sup>[4]</sup>。(5)自噬与许多细胞内功能有关,最早是在肝细胞发现自噬可以维持能量平衡<sup>[5]</sup>。(6)目前比较肯定的传递自噬信号的通路是磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)通路和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路。

## 2 自噬与肝脏中脂质合成

2.1 自噬与脂质合成通路 肝 X 受体/固醇调节元件结合蛋白(SREBP)1c 通路是肝脏中脂质从头合成和甘油三酯合成的主要调节机制。现在研究表明,自噬与 SREBP 存在潜在的关联,但并没有明显的直接作用<sup>[6]</sup>。死骨片 1[sequestosome 1(SQSTM1)/p62]蛋白是一个参与自噬的关键蛋白,有研究表明,在转基因 1 型糖尿病小鼠肝脏中,p62 水平降低<sup>[7]</sup>。该研究指出 p62 对肝脏脂质生成可能有作用,其机制可能是由于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的复合体(mTORC1)通过活化脂质合成关键转录

调节器SREBP来调节脂质生成,而细胞需要p62来活化mTORC1,因此p62缺失会导致脂质生成增加。另一研究表明,蛋白酪氨酸磷酸酶受体 O (PTPRO, 主要存在于肺、肝中) 低表达会抑制自噬,PTPRO负向调节PI3K信号通路<sup>[8]</sup>。在高脂喂养的C57BL/6小鼠和PTPRO<sup>-/-</sup>小鼠中都表现出血甘油三酯和肝脏甘油三酯水平增加,但是在低脂饮食与高脂饮食喂养对比中,通过RT-PCR分析脂质储存基因表达,与C57BL/6小鼠相比,在PTPRO<sup>-/-</sup>小鼠中与脂质合成相关基因如DGAT1、PPAR $\gamma$ 和SREBP1c的表达增加;与 $\beta$ 氧化相关基因如ACOX1、HMGCS2和CPT1的表达降低。该研究表明PTPRO通过抑制脂质合成基因,诱导氧化来调节脂代谢。以上两个研究表明了自噬与SREBP通路的关系并非是直接相关。

**2.2 营养因素介导自噬与脂质合成** 在体内禁食条件下,机体的胰岛素浓度减少,脂肪组织脂解作用不再受抑制,游离脂肪酸释放入血。这些游离脂肪酸由肝脏吸收并用来在体内产生酮类物质,或以甘油三酯形式一过性储存在脂滴中。在啮齿类动物这种机制会引起严重的肝脏中甘油三酯积累,称之为禁食诱导脂肪变性。C57BL/6小鼠在禁食条件下很容易发生脂肪变。在人类中也是如此,禁食36 h后,在影像(核磁共振)中显示肝脏脂肪增加<sup>[4]</sup>。

在饮食诱导和基因敲除的自噬缺乏模型中有过报道,自噬的缺乏引起脂质生成增多。与野生型动物相比,肝脏特异性自噬缺乏小鼠并没有显示禁食诱导的脂肪变性。其余的脂滴数量更少、更小,肝脏中含有的甘油三酯含量更低。禁食诱导的脂肪变性缺乏首先在幼年小鼠(22 d)中发现,但是在8~12周龄的小鼠中确定了这一发现。这一发现证实了自噬与脂滴的形成和增长有关。在饥饿的野生型小鼠中,电镜下发现LC3(自噬小体形成所必需的)与脂滴共存,更加证明了这些发现<sup>[4]</sup>。

之后的体外研究在不同的细胞系中(包括肝细胞)证实了这些发现。与对照组相比,LC3基因敲除的细胞生成少量脂滴和甘油三酯。不管是游离脂肪酸的摄取,还是甘油三酯合成或降解都受到影响,表明自噬缺乏时甘油三酯合成能力受损<sup>[9]</sup>。

最近,在肝脏细胞或骨骼肌特异自噬缺乏的小鼠中发现代谢异常改善。研究表明,在肝脏自噬缺乏的成年小鼠中,控制饮食喂养,可减少禁食诱导的脂肪变。同时,在高脂饮食喂养后脂肪堆积并没有

发展或增加。与对照组相比,自噬缺乏小鼠脂肪酸和甘油三酯合成有关的基因表达降低。另一方面,与 $\beta$ 氧化和甘油三酯分泌有关的基因表达也降低了<sup>[10]</sup>。

### 3 自噬与肝脏中脂质分解

**3.1 转录因子介导自噬与脂质分解** 叉头框蛋白 O (FOXO) 转录因子缺乏与脂肪变性和血脂异常有关。敲除FOXO1/3/4 (LTKO) 的小鼠显示脂肪变性和高甘油三酯血症。这些小鼠中的自噬减少证实FOXO1是介导调节自噬的关键基因。FOXO转录因子1和3正向调节自噬相关基因(Atg)14。敲除肝脏Atg14基因使肝脏和血清中甘油三酯增加,反之在高脂饮食喂养的动物中过表达Atg14,减少了脂肪变性。在LTKO小鼠中,Atg14过表达,自噬增加,能够抵消脂质紊乱。与这些实验相反,在一小组有非酒精性脂肪性肝病的人群中显示,FOXO1表达增加<sup>[4]</sup>。

转录因子 EB (TFEB) 可能是自噬的主要调节剂。TFEB与脂代谢有关,过表达TFEB可以抑制脂肪变性,同时TFEB可以抑制诱导脂肪变性的过程,它对于脂质分解的作用是通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体 $\gamma$ 协同刺激因子1 $\alpha$ -过氧化物酶体增殖物活化受体 $\alpha$ 通道和自噬共同介导的。过表达TFEB不会抵消自噬缺乏引起的脂肪变性,提示TFEB的功能依赖于自噬机制<sup>[11]</sup>。

**3.2 营养因素介导自噬与脂质分解** 饥饿诱导肝脏自噬。研究表明,饥饿小鼠的肝脏中脂滴、吞噬小体、溶酶体和自噬溶酶体数量增加<sup>[3]</sup>。饥饿使自噬活化是一个复杂的机制。脂质分解产生游离脂肪酸,通过线粒体 $\beta$ 氧化,生成乙酰辅酶A和ATP。乙酰辅酶A是脂质、碳水化合物、蛋白质代谢的重要中间代谢产物,是营养状况的一个枢纽性物质,细胞内乙酰辅酶A是自噬的关键调节因子。营养性饥饿造成乙酰辅酶A的快速消耗并且通过减少自噬的抑制剂——活化的乙酰基转移酶EP300来诱导自噬<sup>[12]</sup>。因此,脂肪分解不仅调节被动储存的脂肪量,而且主动控制细胞的代谢和能量的产生。

**3.3 药物影响自噬与脂质分解** 在高脂饮食喂养12周的C57BL/6小鼠中已经证实,自噬的激动剂如卡马西平和雷帕霉素在减少脂肪变性和改善胰岛素敏感性中有积极的作用。利用其刺激自噬的作用可治疗非酒精性脂肪性肝病的患者<sup>[13]</sup>。

**3.4 激素影响自噬与脂质分解** 研究表明,T<sub>3</sub>是调节组织代谢的关键因子。通过敲除Atg5的小鼠证

明,  $T_3$  诱导肝细胞中依赖自噬的线粒体  $\beta$  氧化。 $T_3$  诱导脂肪分解增加了游离脂肪酸转运到线粒体以及  $\beta$  氧化的程度。 $T_3$  诱导自噬的机制还不确定,但是可能与 AMP 活化蛋白激酶调节线粒体自噬应答有关<sup>[14]</sup>。

综上所述,自噬对肝细胞脂质分解和合成都有作用,而且自噬在早期和晚期的作用也并不相同,所以要动态的认识自噬对脂代谢以及体内能量代谢的影响。此外,由于自噬在营养变化和能量代谢方面对维持细胞内代谢平衡有重要作用,其可能成为治疗非酒精性脂肪性肝病及其相关并发症的一个潜在靶点。

### 参 考 文 献

- [1] Lavallard VJ, Gual P. Autophagy and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014; 120179. DOI: 10.1155/2014/120179.
- [2] Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism[J]. Nature, 2009, 458 ( 7242 ) : 1131-1135. DOI: 10.1038/nature07976.
- [3] Shibata M, Yoshimura K, Furuya N, et al. The MAP1-LC3 conjugation system is involved in lipid droplet formation [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 382 ( 2 ) : 419-423. DOI: 10.1016/j.bbrc. 2009. 03. 039.
- [4] Kwanten WJ, Martinet W, Michielsen PP, et al. Role of autophagy in the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease: a controversial issue [ J ]. World J Gastroenterol, 2014, 20 ( 23 ) : 7325-7338. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7325.
- [5] Madrigal-Matute J, Cuervo AM. Regulation of liver metabolism by autophagy [ J ]. Gastroenterology, 2016, 150 ( 2 ) : 328-339. DOI: 10.1053/j.gastro. 2015. 09. 042.
- [6] Seo YK, Jeon TI, Chong HK, et al. Genome-wide localization of SREBP-2 in hepatic chromatin predicts a role in autophagy [ J ]. Cell Metab, 2011, 13 ( 4 ) : 367-375. DOI: 10.1016/j.cmet. 2011. 03. 005.
- [7] Zhang Q, Li Y, Liang T, et al. ER stress and autophagy dysfunction contribute to fatty liver in diabetic mice [ J ]. Int J Biol Sci, 2015, 11 ( 5 ) : 559-568. DOI: 10.7150/ijbs. 10690.
- [8] Zhang W, Hou J, Wang X, et al. PTPRO-mediated autophagy prevents hepatosteatosis and tumorigenesis [ J ]. Oncotarget, 2015, 6 ( 11 ) : 9420-9433. DOI: 10.18632/oncotarget. 3353.
- [9] Kim KH, Jeong YT, Oh H, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine [ J ]. Nat Med, 2013, 19 ( 1 ) : 83-92. DOI: 10.1038/nm. 3014.
- [10] Shibata M, Yoshimura K, Tamura H, et al. LC3, a microtubule-associated protein1A/B light chain3, is involved in cytoplasmic lipid droplet formation [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393 ( 2 ) : 274-279. DOI: 10.1016/j.bbrc. 2010. 01. 121.
- [11] Martinez-Lopez N, Singh R. Autophagy and lipid droplets in the liver [ J ]. Annu Rev Nutr, 2015, 35 : 215-237. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105336.
- [12] Madrigal-Matute J, Cuervo AM. Regulation of liver metabolism by autophagy [ J ]. Gastroenterology, 2016, 150 ( 2 ) : 328-339. DOI: 10.1053/j.gastro. 2015. 09. 042.
- [13] Lin CW, Zhang H, Li M, et al. Pharmacological promotion of autophagy alleviates steatosis and injury in alcoholic and non-alcoholic fatty liver conditions in mice [ J ]. J Hepatol, 2013, 58 ( 5 ) : 993-999. DOI: 10.1016/j.jhep. 2013. 01. 011.
- [14] Czaja MJ, Ding WX, Donohue TM Jr, et al. Functions of autophagy in normal and diseased liver [ J ]. Autophagy, 2013, 9 ( 8 ) : 1131-1158. DOI: 10.4161/auto. 25063.

(收稿日期:2016-01-25)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现 3 次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过 5 个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织