

肝脏脂质自噬的研究进展

张潇麟 黎好俐 杨启迪 周游 郁菲儿 杨洁*

(上海交通大学医学院, 生物化学与分子细胞生物学系, 上海 200025)

摘要 自噬是细胞内利用溶酶体降解细胞器和蛋白质的过程, 在维持细胞稳态和更新中发挥作用, 脂质自噬则是近10年来发现的特异性靶向脂滴的选择性自噬过程。各种细胞中均存在脂质自噬, 在肝细胞中尤为明显。该文对肝细胞中调控脂质自噬的代谢酶、膜蛋白和转录因子进行总结, 同时对脂质自噬在脂质代谢、细胞生存中的生理意义及其在脂肪肝、肝硬化、肝癌等疾病中的作用进行讨论。这些研究进展为进一步研究提供线索, 为深入理解脂质自噬的调控机制、生物学意义以及可能的临床应用提供参考。

关键词 脂质自噬; 肝细胞; 脂代谢; 肝脏疾病

Research Progress in Liver Lipophagy

ZHANG Xiaolin, LI Yuli, YANG Qidi, ZHOU You, YU Feier, YANG Jie*

(Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract Autophagy is an intracellular degradation process that breaks down the organelles and proteins through the lysosomes, contributing to the maintenance of intracellular homeostasis and cell renewal. Lipophagy, discovered in the past decade, is a type of selective autophagy targeting lipid droplets. Lipophagy has been found in multiple cell types, especially in liver cells. This article reviews recent studies on the mechanisms and implications of lipophagy in hepatocytes and hepatic stellate cells. The metabolic enzymes, membrane proteins and transcription factors that related with lipophagy are summarized in this review. Additionally, physiological significance of lipophagy in lipid metabolism and cell survival and its pathological role in liver diseases such as fatty liver, cirrhosis and liver cancer are also discussed. This review provides reference for further study in the molecular mechanisms, biological significance and potential therapeutic significance of lipophagy.

Keywords lipophagy; hepatocyte; lipid metabolism; liver disease

肝脏是脂质代谢的重要器官, 甘油三酯 (tri-glyceride, TG) 在肝脏合成, 储存于磷脂单分子层包被的特殊细胞器脂滴 (lipid droplet, LD) 中^[1], 而甘油三酯的水解 (lipolysis) 则从脂肪组织甘油三酯脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 被招募至脂滴开始, 随后在激素敏感型脂肪酶 (hormone-sensitive

lipase, HSL) 与甘油单酯脂肪酶 (monoacylglycerol lipase, MGL) 催化下完成。上述过程是肝脏中脂质合成和分解代谢的主要途径, 直至10年前脂质自噬 (lipophagy) 的发现才使得人们对脂质代谢的认识更为丰富和全面^[1-2]。

2009年, SINGH等^[3]用经典的自噬检测方法第

收稿日期: 2021-04-04

接受日期: 2021-08-18

国家自然科学基金(批准号: 31771522)和上海市自然科学基金(批准号: 16ZR1418400)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-63846590, E-mail: yangjiey@shsmu.edu.cn

Received: April 4, 2021

Accepted: August 18, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31771522) and the Shanghai Natural Science Foundation (Grant No.16ZR1418400)

*Corresponding author. Tel: +86-21-63846590, E-mail: yangjiey@shsmu.edu.cn

一次证明肝细胞中存在脂滴被特异性包裹和消化的自噬过程。该研究中,在添加脂质造成脂质过载或脂质合成原料不足的两种处理条件下,肝细胞中都可观察到脂滴外有双层膜包围、脂滴与溶酶体蛋白共定位、脂滴结构蛋白与自噬结构蛋白共定位、自噬膜的标志物微管相关蛋白1A/1B轻链3(microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3, LC3)与脂滴相互关联的现象,展示了脂滴的自噬过程,此后研究者们将此过程命名为“脂质自噬”。该研究同时也发现,在细胞中敲除自噬基因5(*autophagy gene 5, Atg5*)或应用自噬抑制剂后细胞内甘油三酯和脂滴积累;在小鼠中特异性敲除自噬相关基因*Atg7*,并进行饥饿处理后肝脏脂质和脂滴比正常肝细胞更多,第一次提示了自噬对肝脏的脂质代谢和脂质含量的调控作用^[3]。

与非选择性自噬或经典自噬(*canonical autophagy*)类似,脂质自噬可分为大脂质自噬(*macrolipophagy*)与微脂质自噬(*microlipophagy*)。在大脂质自噬中,由双层膜构成的自噬体(*autophagosome*)从头合成并包绕小脂滴,或大脂滴将自噬结构吞噬(*engulfment*),最终将脂滴通过溶酶体进行降解;在微脂质自噬中,溶酶体以及晚期内体膜直接通过内陷包绕脂滴。大脂质自噬、微脂质自噬以及由脂肪酶介导的脂解作用相互影响,共同协调细胞内脂肪的分解代谢^[2]。脂质自噬的发生与脂质代谢相关的应激有关,但脂质自噬的过程与经典自噬类似,均涉及自噬起始复合物形成、起始膜形成、自噬小体形成以及自噬小体与溶酶体的融合,其分子机制也与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(*mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1*)活性的抑制、ATGs的表达和相互作用、LC3的酯化即LC3-II形成有关。需要注意的是,在饥饿处理时,肝细胞中出现3种自噬体,包括只含有脂滴的自噬体、含有其他成分的自噬体和两者皆有的混合性自噬体,且随饥饿时间延长,只含有脂滴的特异自噬体成为主要的自噬体形式,提示长时间的饥饿应激可能是脂质自噬选择性的原因之一。

目前,随着脂质自噬研究的继续深入,研究人员已经对其相对特异的分子机制、在不同应激应答和不同细胞中的意义以及在疾病中的角色有了新的认识,本文对这些研究进展进行总结,以了解脂质自噬的诱导因素、调控机制和对脂质代谢的影响,梳理其在非酒精性脂肪肝、肝癌、肝硬化等肝脏疾病

中扮演的多重角色,最终加深对其分子机制和生物学意义的理解。

1 诱导和调控肝脏脂质自噬的分子机制

1.1 诱导和影响肝细胞脂质自噬的外界因素

细胞在各种应激下,尤其是饥饿或高脂营养,即脂肪酸缺乏或脂质过多时出现脂质自噬,在肝脏、脂肪细胞等脂质代谢的重要细胞中,脂质自噬比非选择性自噬或经典自噬更为明显。同时,一些激素、天然化合物、金属离子则调控脂质自噬的程度,发挥调控脂质代谢的作用。因非选择性自噬中包含脂滴使其与脂质自噬较难区分,故部分研究未完全区分脂质自噬和脂质代谢中的非选择性自噬,但在下文我们尽可能清晰地地区分两者,以更好地理解脂质自噬的诱导因素及其发生机制和生理意义。

1.1.1 脂质过载、营养物缺乏和甲状腺素 在体外培养的肝细胞中,脂质[包括油酸(*oleic acid*)和棕榈酸(*palmitic acid, PA*)]添加可诱导脂质自噬^[3-4];在高脂饮食(*high fat diet, HFD*)小鼠中,肝细胞中也会出现脂质自噬,提示脂质过载可造成细胞中的脂质自噬^[3]。另外,高碳水饮食通过转录调控、内质网应激和氧化应激共同促进脂质自噬^[5]。同时,与发生经典自噬的条件类似,营养物缺乏即饥饿(*starvation*)处理[包括用脂质合成原料甲硫氨酸-胆碱缺乏的培养基(*methionine-, choline-deficient medium, MCDM*)孵育细胞及小鼠限食处理]时脂质自噬增强^[3]。因而,在脂质过载或脂质合成原料不足的条件下,细胞均会启动脂质自噬,以分别达到清除多余的营养物或提供小分子原料来应对营养物缺乏的目的。

甲状腺素(*thyroid hormone, TH*)为经典的强大的促进脂肪分解的激素,但近期研究发现TH可通过诱导自噬而调节脂质动态平衡,TH处理后的人和小鼠肝脏中含脂滴自噬体和溶酶体的数量均增加^[6-8],进一步研究提示TH诱导脂质自噬的分子机制为TH能够增加C19orf80(*chromosome 19 open reading frame 80*)的表达,并因此促进脂滴与溶酶体的结合^[9]。

1.1.2 天然小分子化合物 一些天然小分子化合物被报道能够直接诱导脂质自噬,或通过经典自噬调控脂质代谢。没食子酸(*epigallocatechin gallate, EGCG*)是绿茶中的主要多酚,除了影响经典自噬过程外^[10],也被报道可促进脂滴与自噬溶酶体的共分布,降低细胞中的脂质积累^[11]。白藜芦醇(*resveratrol*,

RSV)在体外培养的肝细胞和小鼠肝组织中均被发现可诱导自噬,同时这种自噬可调节脂肪含量,改善肝脏脂肪变性^[12],因此推测RSV可能为脂质自噬的诱导剂。山奈酚(kaempferol)可诱导脂质自噬,并因而降低了棕榈酸对胰腺 β 细胞的脂质代谢影响^[13]。在高脂喂食小鼠和游离脂肪酸(free fat acid, FFA)处理的肝细胞中,异黄酮类中的芒柄花黄素(formononetin)通过激活单磷酸腺苷促进了溶酶体生物合成相关基因的表达,进而促进了脂质自噬,并因而减少了肝脏脂肪变性^[14]。混合中药降脂颗粒(Jiang Zhi Granule, JZG)可用于治疗非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD),其机制也涉及通过自噬调节脂肪含量^[15]。

1.1.3 其他诱导因素 金属 Zn^{2+} 被报道具有促进自噬的作用,虽然其机制涉及在转录水平调控自噬相关基因的表达和直接促进自噬起始复合物的形成,但因研究同时观察到脂质自噬的增强和脂质分解代谢的增加,推测 Zn^{2+} 促进的是特异的脂质自噬^[16]。钙通道和钙离子内流也与脂质自噬有关,研究发现负责钙池操纵性钙内流(store-operated Ca^{2+} entry, SOCE)的钙通道出现异常的遗传病患者脂质自噬明显增强,正常SOCE造成的胞质 Ca^{2+} 水平升高促进了脂肪酶表达和脂质水解,但患者的肝细胞、脂肪细胞等却以脂质自噬维持了脂质的分解代谢和脂肪酸氧化水平^[17-18]。

1.2 参与脂质自噬的分子

脂质自噬的过程涉及脂滴、自噬起始膜结构、自噬小体、溶酶体等亚细胞结构,也涉及膜结构的动态变化和膜泡运输,同时也存在与脂质摄入、脂质水解的协同作用。另外,脂质自噬也存在转录水平的调控、表观遗传水平的调控,故细胞中参与脂质自噬的分子较多,且相对特异,本部分即对这些分子进行总结。

1.2.1 脂代谢相关酶 胞质脂肪酶ATGL与脂质自噬密切相关。ATGL虽为脂质直接分解过程中的重要分子,但研究已发现其介导了脂肪分解与脂质自噬的相互协同。当细胞中脂质自噬被抑制时,ATGL过表达所增强的脂质分解作用也被抑制^[19]。研究观察到较大的脂滴膜富含ATGL,而脂质自噬囊泡仅包裹较小的脂滴,因而推测ATGL可能通过脂解作用缩小脂滴大小进而为脂质自噬创造条件^[20]。此外,ATGL也作为选择性自噬受体通过含有的LC3相互

作用结构域(LC3-interacting region, LIR)发挥中介作用,介导自噬膜上LC3对脂滴的特异识别和招募^[21]。

过氧化物酶体的脂肪酸 β -氧化也对脂质自噬有重要的调节作用,特异性敲低肝细胞的限速酶脂酰辅酶A氧化酶1(acyl-coenzyme A oxidase 1, ACOX1)的小鼠在饥饿及高脂喂食后,脂质自噬均增加,肝脏脂肪变性程度减轻,其机制在于该酶的缺乏造成超长链脂肪酸不能经 β -氧化产生乙酰辅酶A,而乙酰辅酶A的减少使mTORC1调节相关蛋白(regulatory-associated protein of mTOR complex 1, RPTOR/RAPTOR)乙酰化修饰减弱,从而消除了对自噬的抑制作用^[22]。

1.2.2 脂滴膜、质膜、溶酶体膜蛋白和Rab GTP酶 脂滴膜表面的Perilipin家族成员(PLIN1~5)是脂质自噬过程中的重要调节分子^[23]。在肝细胞中过表达PLIN2可减少脂质自噬,敲低 $Plin2$ 则会增加脂质自噬^[24]。PLINs在脂滴表面形成的物理屏障被推测为抑制自噬的机制,可能阻止自噬相关蛋白接近脂滴。当小鼠饥饿时,肝细胞中分子伴侣介导的自噬途径(chaperone-mediated autophagy, CMA)对PLIN2与PLIN3的降解增强,而在脂滴表面可观察到ATGL、LC3的增多;在体外培养的肝细胞中,抑制CMA后可见LC3与脂滴的相互作用减少,提示PLIN2、PLIN3的降解是ATGL、LC3接近脂滴和脂质自噬的前提^[25-26]。此外,PLIN1也可与选择性自噬受体p62共定位,可能发挥中介的作用,介导脂滴被自噬起始膜的识别^[27]。

质膜蛋白CD36是脂肪酸转位酶家族成员,主要负责长链脂肪酸摄取,目前研究人员也发现其通过抑制AMPK途径扮演抑制脂质自噬的角色^[28],成为多功能调控脂质代谢的膜蛋白。在肝癌细胞HepG2或小鼠肝细胞中,敲低CD36均可引起高脂处理细胞中AMP依赖的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]激活,自噬起始相关蛋白质UNC样自噬激活激酶1(unc-51-like autophagy-activating kinase 1, ULK1)和Beclin1表达上调,导致脂质自噬的增强和脂肪酸氧化效率的增加^[29]。

低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)为广泛表达的膜受体,在肝细胞中与乳糜颗粒摄入有关,现已发现其也参与脂质自噬降解途径的调控。和野生型相

比, 特异性敲除小鼠肝细胞 *Lrp1* (*Lrp1*^{-/-}) 导致饥饿诱导的脂质累积增多, 从 *Lrp1*^{-/-} 小鼠分离的原代肝细胞在体外经棕榈酸诱导后, 脂质自噬被抑制, 脂质累积也增多。LRP1 的缺失未影响脂质自噬的启动和自噬膜的产生, 但可减弱溶酶体介导的脂滴降解, 从而引起脂毒性改变 (lipotoxicity), 包括线粒体、溶酶体膜通透性改变和内质网应激及细胞死亡, 高度提示 LRP1 功能异常、脂质自噬抑制是造成脂肪肝的高危因素^[18,30]。

SID1 跨膜蛋白家族成员 2 (SID1 transmembrane family member 2, SIDT2) 是一种溶酶体整合膜蛋白, 在高脂喂食小鼠中, *Sidt2* 基因敲除可造成肝脏脂质代谢异常, 包括脂滴堆积以及脂肪酸的 β -氧化减少。在脂质代谢的各个环节上, *Sidt2* 基因缺失未影响脂质的摄入、从头合成和甘油三酯的分泌, 但自噬结构中脂质增多、自噬相关蛋白 p62 及 LC3-II 增加, 提示自噬体的成熟受阻, 也第一次揭示溶酶体膜蛋白在脂质自噬和脂质代谢中的特异作用^[31]。

Rab GTP 酶是小 GTP 酶中最大的家族, 在 70 余种参与细胞内囊泡转运的 Rab GTP 酶中, 近 30 种也被发现分布于脂滴的表面^[32-33], 其中饥饿可以激活 Rab7, 介导脂滴-溶酶体的相互作用, 促进脂质自噬^[34]; Rab10 的活性也在自噬诱导后明显加强, 既能够促进脂滴表面招募早期自噬体, 也能够促进 Rab10 与衔接蛋白 EHBP1 (EH binding protein 1)、EHD2 (EH domain-containing 2) 的相互作用并形成复合物, 进一步诱导脂滴被自噬体包裹^[35]。Rab18 除了参与脂滴-内质网的相互作用和调节脂滴的融合与分裂外^[36], 也被发现参与脂质自噬的选择性过程^[37-38]。

1.3 调控脂质自噬的转录因子

基因转录水平的调控是调控脂质自噬的重要方式, 其中既包括通用的自噬相关基因的表达调控, 也包括脂质代谢特异相关的转录因子的参与, 前者又包括溶酶体生成相关的转录因子和自噬过程相关的 ATGs 的转录调控。

1.3.1 转录因子 TFEB 与 TFE3 转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 是 MiT 家族 (microphthalmia-associated transcription factor family) 中的 bHLH-Zip (helix-loop-helix-leucine-zipper) 转录因子^[39], 可通过与 CLEAR (coordinated lysosomal expression and regulation) 基序结合, 启动近百种靶基因包括脂质代谢相关基因 *PGC-1 α* (PPAR gamma co-

activator 1 alpha), 也包括溶酶体生成和自噬相关基因, 如 *Lamp1*、组织蛋白酶 Cathepsin B、小泡分选蛋白 18 (vacuolar protein sorting 18, *Vps18*)、*Atg9B*、*LC3*、UV 射线耐受相关蛋白 (UV radiation resistance associated, *UVRAG*) 等的表达^[40-42]。因在脂质代谢和溶酶体-自噬中的双重功能, TFEB 成为转录水平调控脂质自噬的核心分子。TFEB 自身的表达受到饥饿的诱导和酒精的抑制, 其移位和激活则与应激使 mTORC 失活和 TFEB 去磷酸化有关^[43-45]。其他小分子如 EGCG、咖啡因、原花青素 B 等也被发现通过调控 TFEB 活性影响细胞活动^[42]。转录因子 E3 (transcription factor E3, TFE3) 也属于 MiT 家族, 作用与 TFEB 相似, 通常位于细胞质, 被激活后移位入核并与 CLEAR 结合, 维持溶酶体生成和功能^[46], 并通过促进脂质自噬减轻肝细胞的脂肪变性^[47]。同时 TFE3 或 TFEB 互为补偿, 合作协调机体的脂质代谢^[48]。

1.3.2 FXR/CREB 法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) 是调控糖脂代谢的重要的转录因子, 同时它们也被发现在进食和饥饿时作为一对开关介导自噬相关的应答反应^[49]。饥饿时, CREB 通过募集转录共激活因子 2 (CREB regulated transcription coactivator 2, CRTC2) 结合于 cAMP 反应元件 (cAMP response element, CRE) 进而启动 *Atg7*、*Ulk1* 和 *TFEB* 等自噬基因的转录, 使得脂质自噬增强。进食后, 核受体 FXR 被胆汁酸激活后与 CRTC2 竞争结合 CREB 形成 FXR-CREB, 抑制脂质自噬。最近发现, 小异二聚体伴侣蛋白 (small heterodimer partner, SHP) 虽具有与 FXR 相似的作用, 但 FXR 主要在进食早期起作用, 而 SHP 的调控相对较慢, 其机制在于进食后分泌的胆汁酸诱导的成纤维细胞生长因子 9 激活 SHP, SHP 通过招募组蛋白赖氨酸特异去甲基化酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1) 阻碍 CREB-CRTC2 复合物的形成, 抑制 *TFEB*、*Atg3*、*Atg10* 等自噬相关基因的转录。SHP 的功能在表观遗传水平上解释了自噬的调控机制, 同时解释了进食对脂质自噬和经典自噬的抑制机制, 而且区分了进食启动的抑制自噬的时空调控机制^[50]。

1.3.3 PPARs 过氧化物酶增殖因子激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 属于核受体家族, 而 PPAR α 是肝脏中的主要 PPAR 亚

型^[51]。通常情况下PPAR α 被mTORC1抑制,而饥饿后mTORC1的失活促进了PPAR α 的活化^[52]。活化的PPAR α 与细胞核中的视黄醇类X受体(retinoid X receptor, RXR)形成复合物,并结合于LC3、TFEB等基因中的PPAR反应元件(PPAR response element, PPRE)上,促进脂质自噬发生^[53]。调控PPAR α 的机制包括自噬-溶酶体系统降解PPAR α 的核受体辅抑制因子(nuclear receptor co-repressor 1, NCoR1)并通过促进辅因子PGC-1 α 来提升PPAR α 的作用^[54]; FXR与PPAR α 竞争性结合RXR,形成的FXR-RXR复合物参与进食状态下脂质自噬的抑制^[52]。同属PPAR家族的PPAR γ 也具有促进脂质自噬的作用^[5],且其表达能够被高糖诱导的胞内葡萄糖感应元件结合蛋白(carbohydrate-responsive element binding protein, ChREBP)所调控,促进脂质自噬而应答高糖应激,协调糖脂代谢^[5]。

1.3.4 SREBP-2 固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs)在低胆固醇水平时被激活,结合具有SRE(sterol regulatory element)的靶基因,促进基因转录而调节胆固醇合成,其中SREBP-2也参与胆固醇缺乏所诱导的自噬^[55]。SREBP-2也被证明能促进PNPLA8的基因表达,从而增加PNPLA8与自噬体的结合^[56]。与此相反,研究也报道了SREBP-2抑制自噬的作用,在NAFLD的肝细胞中,抑制SREBP-2向细胞核的定向运输时,脂质自噬水平增强,内质网应激因而改善^[57],因此SREBP-2在生理与病理情况下对脂质自噬的调节作用还有待进一步理清。

1.3.5 p53 p53可调控多种自噬基因的表达,与肝细胞内的自噬包括经典自噬和选择性的线粒体自噬有关,生物学意义也大多集中于对肝癌细胞凋亡、线粒体功能的影响^[58]。虽然对于p53是否具有特异调控脂质自噬的作用、是否直接调控脂质自噬的选择性等的研究报道不多,但抑制p53活性的药物使肝细胞中脂质降解减少^[59],提示其可能具有调控脂质自噬的功能,因而有待进一步探究。

综上,在脂质自噬的过程中,细胞中多种细胞器参与其中,也存在多种机制对其进行促进和抑制的双重调控,最终使肝细胞的脂质代谢和应激反应受到精细的调控(图1)。在这些机制中,脂质代谢酶、各类膜蛋白和转录因子特异地实现了对脂质自噬的调控(表1)。

2 肝脏脂质自噬的生物学功能

脂质自噬既可以产生游离脂肪酸,也可以清除过多脂质,维持脂代谢的平衡和肝细胞的生理功能,同时在各种脂质代谢异常、肝损伤修复等病理改变中,脂质自噬增多或抑制,也与疾病的发生及治疗有关。

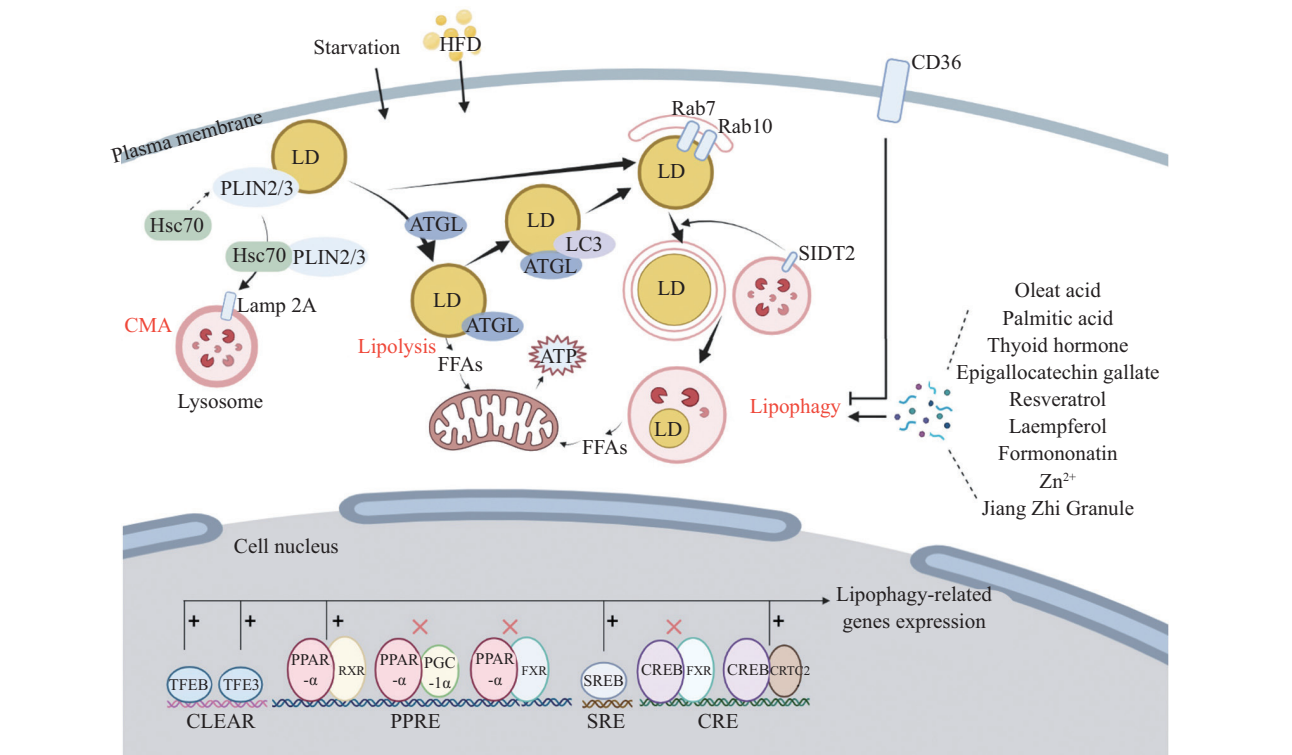
2.1 生理作用

2.1.1 参与脂质分解代谢 脂质自噬为脂质的分解代谢途径之一,抑制自噬过程可造成细胞内甘油三酯含量增多,脂滴的数量和大小增多^[60-61]。在持续饥饿状态下,自噬体优先吞噬脂质以提供能量,同时脂质过载时脂质自噬也被激活,抑制脂肪在细胞中的过度积聚^[60]。体外和在体实验中,不论饥饿还是油酸孵育,随着时间延长,肝细胞内自噬小体内容物的选择性逐渐增强,最终以脂质为主^[3]。除了肝细胞外,神经元、神经胶质细胞、淋巴细胞和巨噬细胞中也存在脂质自噬,因而机体可以通过多种细胞的脂质自噬在整体水平上实现对能量应激或冷刺激的应答。小鼠在冷刺激时,下丘脑神经元发生的自噬可通过交感神经网络使肝细胞和棕色脂肪细胞的脂质自噬增强,分解产生的FFA进行 β -氧化而提供能量,使机体在整体水平上抵御寒冷刺激^[21]。禁食后下丘脑神经元中脂质自噬的增强能够刺激食欲增加但是会减少代谢和能量消耗,缓解整个机体能量不足的状况^[60]。

2.1.2 参与脂质合成代谢 研究已发现,脂质自噬除了介导脂质降解外,也与脂质合成代谢相协同,共同维持脂质的稳态。肝细胞中极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)合成时,主要合成途径为以FFA为原料首先合成甘油三酯,甘油三酯再与胆固醇、APOB100结合形成VLDL,分泌到细胞外且进入血液。但肝细胞在缺乏FFA的条件下仍能够合成至少70%的VLDL,且激活自噬可使VLDL生成增加,而抑制自噬则导致VLDL生成减少。缺失Atg7的小鼠,VLDL颗粒合成和分泌也减少^[62]。

除了VLDL的合成与自噬密切相关外,在各种细胞中脂滴的形成也与自噬相关。在肝细胞中,LC3II与脂滴的结合被证明是脂滴生成所必需的^[63];在小鼠胚胎成纤维细胞中,在缺乏氨基酸、葡萄糖和血清的饥饿条件下,细胞内脂滴生成,但敲除Atg5的细胞中则无此现象,提示自噬促进了脂滴的生成^[61]。

2.1.3 减少脂毒性损伤和参与细胞分化 脂质自



+: 促进脂质自噬相关基因表达; ×: 抑制脂质自噬相关基因表达。
+: promote lipophagy-related genes expression; ×: inhibit lipophagy-related genes expression.

图1 脂质自噬的分子机制
Fig.1 Molecular mechanisms of lipophagy

表1 调控脂质自噬的分子
Table 1 Lipophagy regulating molecules

蛋白质名称 Protein names	分类 Classification	脂质自噬/自噬 Lipophagy/autophagy	参考文献 References
ATGL	Cytoplasmic lipase	Stimulate	[20-21]
PLIN2, PLIN3	LD membrane protein	Inhibit	[24-26]
CD36	Cytomembrane protein	Inhibit	[28]
LRP1	Cytomembrane protein	Stimulate	[17,30]
SIDT2	Lysosome membrane protein	Stimulate	[31]
TFEB	Transcription factor	Stimulate	[45]
TFE3	Transcription factor	Stimulate	[47]
FXR	Nuclear receptor	Inhibit	[49]
CREB	Transcriptional activator	Stimulate	[49]
SHP	Nuclear receptor	Inhibit	[50]
PPARα	Nuclear receptor	Stimulate	[53]
RXR	Nuclear receptor	Stimulate	[53]
PPARγ	Nuclear receptor	Stimulate	[5]
p53	Transcription factor	Stimulate	[59]

噬通过提供能量和代谢毒性脂质分子发挥对细胞的保护和促进存活作用。脂质自噬生成的FFA是维持β-氧化速率的关键因素,在生理状态和氧化应激时,既为细胞活动提供能量,也可以防止ATP过度消耗而导致线粒体功能失调,抵御应激造成的肝细胞死

亡^[61,64]。此外,脂质自噬过程中产生的FFA能迅速地移入线粒体中,避免留在细胞质中造成内质网应激、细胞器损伤及细胞凋亡,产生细胞毒性^[61]。
除了抑制细胞死亡外,脂质自噬也参与细胞分化和组织形成,目前研究已观察到其在成骨细胞、

甲状腺腺体和滤泡细胞、胚胎细胞、睾丸间质细胞等细胞分化中的作用及对睾丸支持细胞的脂质代谢的调控作用^[65]。

2.2 病理性作用

2.2.1 脂质自噬与NAFLD 脂质自噬可显著预防或减弱肝细胞的脂肪变性,抑制甘油三酯过度积累造成的NAFLD。同时,一些病理因素可造成脂质自噬的抑制,引起NAFLD的发生或加重^[66]。在NAFLD患者肝组织中,自噬抑制性蛋白Rubicon水平显著升高,且在模型小鼠中敲低Rubicon可减轻脂肪变性程度^[67-68]。在一些NAFLD患者中,甘氨酸N-甲基转移酶(glycine N-methyltransferase, GNMT)表达明显降低,而GNMT缺陷造成了抑制自噬的重要代谢物甲硫氨酸及S-腺苷甲硫氨酸水平的异常升高,故患者可能因自噬不足出现脂质代谢异常和脂肪变性^[69]。除了对脂质含量的影响外,研究报道了脂质自噬减弱也会使液晶化的脂滴明显增多,且液晶化脂滴的数量与NAFLD疾病进程相关,即脂质自噬通过改变脂质物理性质参与疾病的进展^[70]。

在NAFLD治疗上,研究已在模型小鼠上通过腹腔注射卡马西平或雷帕霉素诱导自噬^[2]、或通过运动和饮食诱导脂质自噬^[71],结果显示小鼠肝脏脂肪变性均可得到缓解。这些诱导脂质自噬治疗NAFLD的策略,提示未来深入研究脂质自噬的分子机制,可能为早期干预NAFLD提供更特异的分子靶点。

2.2.2 酒精和脂质自噬与酒精性肝损伤 酒精处理会引起肝细胞自噬及脂质自噬的改变,且不同的酒精处理方式,引起的改变不同。单次急性酒精处理后,小鼠肝脏和原代培养肝细胞中LC3-II增加,线粒体自噬及脂质自噬均增强^[77-78],而慢性酒精刺激小鼠和大鼠后,肝细胞中溶酶体数量减少,p62降解减少^[79-80],提示自噬被抑制。同时因脂滴也出现过度积累^[81-84],高度提示脂质自噬可能被抑制。在分子机制上,慢性酒精刺激引起mTOR表达上调、TFEB入核和促转录活性的抑制、Beclin1和ATG5表达下调^[81-82],提示溶酶体生成减少,同时自噬的启动也被抑制。综上,对慢性饮酒和酒精性脂肪肝患者,保留其脂质自噬功能可能成为潜在的治疗方式。

2.2.3 脂质自噬与肝纤维化及肝硬化 肝纤维化是肝脏对多种原因(如病毒、酒精、脂肪性肝炎等)导致的损伤进行修复的过程,以细胞外基质过度沉积形成的异常瘢痕组织为特征^[72],往往会进一步发

展为肝硬化。在这一过程中,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)经历从未激活状态到活化状态的改变,且前者脂质丰富,后者脂质含量降低,甚至脂滴消失^[73]。在培养的HSC细胞上,抑制自噬可使脂滴含量得到维持,活化受到抑制^[74];在HSC特异敲除Atg7的小鼠中,四氯化碳诱导的肝纤维化被显著抑制^[60]。另外,因脂肪酸的 β -氧化和ATP产生也与HSC活化相关^[75],故推测脂质自噬提供的FFA通过促进 β -氧化而促进HSC活化。因而,与肝细胞自噬抑制NAFLD疾病进程不同,HSC的自噬则促进了肝纤维化的进展。

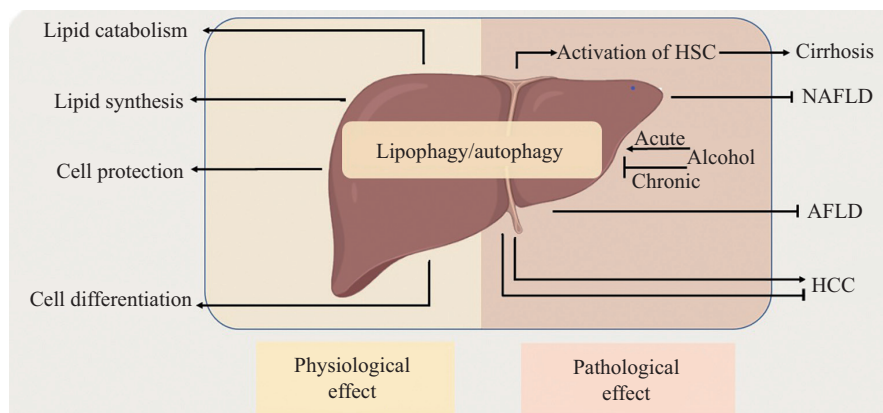
在肝硬化患者中发现部分自噬基因表达比在正常人中显著增高,在患者和模型小鼠的肝细胞中也存在脂质自噬,提示自噬或脂质自噬可能参与肝硬化的疾病进程^[76]。目前尚无脂质自噬在肝硬化发生发展中作用报道,但因肝细胞脂质自噬对NAFLD和HSC自噬对脂滴和肝纤维化的影响,推测脂质自噬在肝硬化中可能也扮演着复杂的角色。

2.2.4 脂质自噬与肝癌 肿瘤的生长伴随脂质代谢的异常,侵袭性肿瘤常表现为脂质、脂蛋白的摄取、生成和储存增加^[85],而脂质自噬在肝癌中可能发挥促进和抑制的“双刃剑”功能。首先,脂质自噬分解脂滴后引起FFA堆积,通过启动内质网应激、线粒体应激触发细胞凋亡^[86]。同时,脂质自噬可能利于肝癌细胞生存,促进肝癌的发生。在NAFLD相关肝癌的发生中,研究发现脂肪酸、低密度脂蛋白增多促进了CCAAT结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β)的表达和脂质自噬的发生,使得细胞内溶血磷脂酸浓度升高,继而增强癌基因YAP(Yes-associated protein)活性和促进肝癌的发生^[87]。在肿瘤细胞饥饿时,增强子C/EBP α 表达并上调脂质自噬,为细胞膜生物合成或信号转导提供脂质,利于细胞生存,并减少脂毒性引起的细胞死亡,而在肝癌组织中C/EBP α 表达也被发现明显上调^[88-89]。

综上,自噬或脂质自噬与肝细胞的生理功能及病理改变有关,在疾病的发生以及治疗中具有复杂的作用(图2)。

3 总结与展望

在细胞自噬中,脂质自噬尚为较新的研究领域,虽然研究者对于其分子机制、生物学意义以及相



HSC: 肝星状细胞; NAFLD: 非酒精性脂肪肝; AFLD: 酒精性脂肪肝; HCC: 肝细胞癌。

HSC: hepatic stellate cell; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; AFLD: alcoholic fatty liver disease; HCC: hepatocellular carcinoma.

图2 脂质自噬在肝脏生理功能和疾病中的角色

Fig.2 Role of lipophagy in liver physiological function and liver diseases

关疾病中的作用均有一定的认识,且这对疾病的治疗也有一定的指导意义,但仍有许多问题有待于探索。在脂质自噬形成的机制上,脂滴的选择性如何实现、脂滴的大小是否影响脂质自噬的发生、脂滴如何被自噬小体吞噬、脂质自噬体的形成与微管介导的膜泡运输是否相关尚不清楚。在脂质自噬的调控机制上,特异的调控分子、信号网络是什么;脂质代谢相关的转录因子或信号通路如何影响脂质自噬相关分子;除了转录调控外,翻译后修饰、表观遗传、非编码RNA等是否也具有特异的调控作用;脂质水解酶、脂滴膜蛋白和溶酶体膜蛋白及自噬体膜蛋白如何相互作用等也需要解析。更为重要的是,脂质自噬对细胞功能活动和异常病理改变的影响纷繁复杂,胞质脂质的酶解和溶酶体-脂质自噬的协调机制是什么,特异干预脂质自噬的靶向药物对肝脏代谢类疾病和肿瘤是否具有临床应用潜力等,均是重要的待解决问题。综上,对于脂质自噬,无论是探索精细的调控机制,还是开展干预脂质自噬以治疗肝脏疾病的临床研究,都具有重要意义。

参考文献 (References)

- [1] CINGOLANI F, CZAIA M J. Regulation and functions of autophagic lipolysis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(10): 696-705.
- [2] SCHULZE R J, SATHYANARAYAN A, MASHEK D G. Breaking fat: the regulation and mechanisms of lipophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862: 1178-87.
- [3] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism [J]. *Nature*, 2009, 458(7242): 1131-5.
- [4] TU Q Q, ZHENG R Y, LI J, et al. Palmitic acid induces autophagy in hepatocytes via JNK2 activation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(4): 504-12.
- [5] ZHAO T, WU K, HOGSTRAND C, et al. Lipophagy mediated carbohydrate-induced changes of lipid metabolism via oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress and ChREBP/PPARgamma pathways [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(10): 1987-2003.
- [6] SINGH B K, SINHA R A, OHBA K, et al. Role of thyroid hormone in hepatic gene regulation, chromatin remodeling, and autophagy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 458: 160-8.
- [7] SINHA R A, SINGH B K, YEN P M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 259-69.
- [8] CHI H C, TSAI C Y, TSAI M M, et al. Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 24.
- [9] TSENG Y H, KE P Y, LIAO C J, et al. Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism [J]. *Autophagy*, 2014, 10(1): 20-31.
- [10] HOLCZER M, BESZE B, ZÁMBÓ V, et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) promotes autophagy-dependent survival via influencing the balance of mTOR-AMPK pathways upon endoplasmic reticulum stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, doi: 10.1155/2018/6721530.
- [11] KIM H S, MONTANA V, JANG H J, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) stimulates autophagy in vascular endothelial cells: a potential role for reducing lipid accumulation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(31): 22693-705.
- [12] LIU C, LIAO J Z, LI P Y. Traditional Chinese herbal extracts inducing autophagy as a novel approach in therapy of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(11): 1964-73.
- [13] VARSHNEY R, VARSHNEY R, MISHRA R, et al. Kaempferol alleviates palmitic acid-induced lipid stores, endoplasmic reticulum stress and pancreatic beta-cell dysfunction through AMPK/mTOR-mediated lipophagy [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 57: 212-27.
- [14] WANG Y, ZHAO H, LI X, et al. Formononetin alleviates hepatic

- steatosis by facilitating TFEB-mediated lysosome biogenesis and lipophagy [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 73: 108214.
- [15] ZHENG Y Y, WANG M, SHU X B, et al. Autophagy activation by Jiang Zhi Granule protects against metabolic stress-induced hepatocyte injury [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(9): 992-1003.
- [16] WEI C C, LUO Z, HOGSTRAND C, et al. Zinc reduces hepatic lipid deposition and activates lipophagy via Zn^{2+} /MTF-1/PPAR α and Ca^{2+} /CaMKK β /AMPK pathways [J]. *FASEB J*, 2018: fj201800463.
- [17] MAUS M, CUK M, PATEL B, et al. Store-operated Ca entry controls induction of lipolysis and the transcriptional reprogramming to lipid metabolism [J]. *Cell metabolism*, 2017, 25(3): 698-712.
- [18] SCHULZE R J, DRIZYTE K, CASEY C A, et al. Hepatic lipophagy: new insights into autophagic catabolism of lipid droplets in the liver [J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(5): 359-69.
- [19] SATHYANARAYAN A, MASHEK M T, MASHEK D G. ATGL promotes autophagy/lipophagy via SIRT1 to control hepatic lipid droplet catabolism [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(1): 1-9.
- [20] SCHOTT M B, WELLER S G, SCHULZE R J, et al. Lipid droplet size directs lipolysis and lipophagy catabolism in hepatocytes [J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(10): 3320-35.
- [21] MARTINEZ-LOPEZ N, GARCIA-MACIA M, SAHU S, et al. Autophagy in the CNS and periphery coordinate lipophagy and lipolysis in the brown adipose tissue and liver [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 113-27.
- [22] HE A, DEAN J M, LU D, et al. Hepatic peroxisomal beta-oxidation suppresses lipophagy via RPTOR acetylation and MTOR activation [J]. *Autophagy*, 2020, 16(9): 1727-8.
- [23] KIMMEL A R, SZTALRYD C. The perilipins: major cytosolic lipid droplet-associated proteins and their roles in cellular lipid storage, mobilization, and systemic homeostasis [J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36: 471-509.
- [24] TSAI T H, CHEN E, LI L, et al. The constitutive lipid droplet protein PLIN2 regulates autophagy in liver [J]. *Autophagy*, 2017, 13(7): 1130-44.
- [25] SZTALRYD C, BRASAEMLE D L. The perilipin family of lipid droplet proteins: gatekeepers of intracellular lipolysis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862: 1221-32.
- [26] KAUSHIK S, CUERVO A M. Degradation of lipid droplet-associated proteins by chaperone-mediated autophagy facilitates lipolysis [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6): 759-70.
- [27] WANG L, ZHOU J, YAN S, et al. Ethanol-triggered lipophagy requires SQSTM1 in AML12 hepatic cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12307.
- [28] LI Y, YANG P, ZHAO L, et al. CD36 plays a negative role in the regulation of lipophagy in hepatocytes through an AMPK-dependent pathway [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 844-55.
- [29] SAMOVSKI D, ABUMRAD N A. Regulation of lipophagy in NAFLD by cellular metabolism and CD36 [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 755-7.
- [30] HAMLIN A N, BASFORD J E, JAESCHKE A, et al. LRP1 protein deficiency exacerbates palmitate-induced steatosis and toxicity in hepatocytes [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(32): 16610-9.
- [31] CHEN X, GU X, ZHANG H. Sidt2 regulates hepatocellular lipid metabolism through autophagy [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(3): 404-15.
- [32] STENMARK H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(8): 513-25.
- [33] KISS R S, NILSSON T. Rab proteins implicated in lipid storage and mobilization [J]. *J Biomed Res*, 2014, 28(3): 169-77.
- [34] SCHROEDER B, SCHULZE R J, WELLER S G, et al. The small GTPase Rab7 as a central regulator of hepatocellular lipophagy [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1896-907.
- [35] LI Z, SCHULZE R J, WELLER S G, et al. A novel Rab10-EHBP1-EHD2 complex essential for the autophagic engulfment of lipid droplets [J]. *Sci Adv*, 2016, 2(12): e1601470.
- [36] MARTIN S, DRIESSEN K, NIXON S J, et al. Regulated localization of Rab18 to lipid droplets: effects of lipolytic stimulation and inhibition of lipid droplet catabolism [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(51): 42325-35.
- [37] LI C, LUO X, ZHAO S, et al. COPI-TRAPP II activates Rab18 and regulates its lipid droplet association [J]. *EMBO J*, 2017, 36(4): 441-57.
- [38] LAMB C A, NUHLEN S, JUDITH D, et al. TBC1D14 regulates autophagy via the TRAPP complex and ATG9 traffic [J]. *EMBO J*, 2016, 35(3): 281-301.
- [39] NAPOLITANO G, BALLABIO A. TFEB at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(13): 2475-81.
- [40] PALMIERI M, IMPEY S, KANG H, et al. Characterization of the CLEAR network reveals an integrated control of cellular clearance pathways [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(19): 3852-66.
- [41] SARDIELLO M, PALMIERI M, DI RONZA A, et al. A gene network regulating lysosomal biogenesis and function [J]. *Science*, 2009, 325(5939): 473-7.
- [42] YU S, WANG Z, DING L, et al. The regulation of TFEB in lipid homeostasis of non-alcoholic fatty liver disease: molecular mechanism and promising therapeutic targets [J]. *Life Sci*, 2020, 246: 117418.
- [43] NAPOLITANO G, ESPOSITO A, CHOI H, et al. mTOR-dependent phosphorylation controls TFEB nuclear export [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3312.
- [44] SETTEMBRE C, CEGLI R D, MANSUETO G, et al. TFEB controls cellular lipid metabolism through a starvation-induced autoregulatory loop [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(6): 647-58.
- [45] CHAO X, WANG S, ZHAO K, et al. Impaired TFEB-mediated lysosome biogenesis and autophagy promote chronic ethanol-induced liver injury and steatosis in mice [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 865-79, e12.
- [46] MARTINA J A, DIAB H I, LISHU L, et al. The nutrient-responsive transcription factor TFE3 promotes autophagy, lysosomal biogenesis, and clearance of cellular debris [J]. *Sci Signal*, 2014, 7(309): ra9.
- [47] XIONG J, WANG K, HE J, et al. TFE3 alleviates hepatic steatosis through autophagy-induced lipophagy and PGC1 α -mediated fatty acid beta-oxidation [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 387.
- [48] PASTORE N, VAINSHTAIN A, KLISCH T J, et al. TFE3 regulates whole-body energy metabolism in cooperation with TFEB [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(5): 605-21.
- [49] SEOK S, FU T, CHOI S E, et al. Transcriptional regulation of autophagy by an FXR-CREB axis [J]. *Nature*, 2014, 516(7529): 108-11.

- [50] BYUN S, KIM Y C, ZHANG Y, et al. A postprandial FGF19-SHP-LSD1 regulatory axis mediates epigenetic repression of hepatic autophagy [J]. *EMBO J*, 2017, 36(12): 1755-69.
- [51] KERSTEN S, STIENSTRA R. The role and regulation of the peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver [J]. *Biochimie*, 2017, 136: 75-84.
- [52] LEE J M, WAGNER M, XIAO R, et al. Nutrient-sensing nuclear receptors coordinate autophagy [J]. *Nature*, 2014, 516(7529): 112-5.
- [53] SINHA R A, RAJAK S, SINGH B K, et al. Hepatic lipid catabolism via PPARalpha-lysosomal crosstalk [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2391.
- [54] SAITO T, KUMA A, SUGIURA Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1 [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1567.
- [55] SEO Y K, JEON T I, CHONG H K, et al. Genome-wide localization of SREBP-2 in hepatic chromatin predicts a role in autophagy [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(4): 367-75.
- [56] KIM K Y, JANG H J, YANG Y R, et al. SREBP-2/PNPLA8 axis improves non-alcoholic fatty liver disease through activation of autophagy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35732.
- [57] DENG X, PAN X, CHENG C, et al. Regulation of SREBP-2 intracellular trafficking improves impaired autophagic flux and alleviates endoplasmic reticulum stress in NAFLD [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(3): 337-50.
- [58] WHITE E. Autophagy and p53 [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(4): a026120.
- [59] PARK E J, LEE A Y, CHANG S H, et al. Role of p53 in the cellular response following oleic acid accumulation in Chang liver cells [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 224(1): 114-20.
- [60] UENO T, KOMATSU M. Autophagy in the liver: functions in health and disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(3): 170-84.
- [61] RAMBOLD A S, COHEN S, LIPPINCOTT-SCHWARTZ J. Fatty acid trafficking in starved cells: regulation by lipid droplet lipolysis, autophagy, and mitochondrial fusion dynamics [J]. *Dev Cell*, 2015, 32(6): 678-92.
- [62] MARTINEZ-LOPEZ N, SINGH R. Autophagy and lipid droplets in the liver [J]. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 215-37.
- [63] ZECHNER R, MADEO F, KRATKY D. Cytosolic lipolysis and lipophagy: two sides of the same coin [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(11): 671-84.
- [64] LIU K, CZAJA M J. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(1): 3-11.
- [65] ZHOU K, YAO P, HE J, et al. Lipophagy in nonliver tissues and some related diseases: pathogenic and therapeutic implications [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7938-47.
- [66] ALLAIRE M, RAUTOU P E, CODOGNO P, et al. Autophagy in liver diseases: time for translation [J]? *J Hepatol*, 2019, 70(5): 985-98.
- [67] TANAKA S, HIKITA H, TATSUMI T, et al. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 1994-2014.
- [68] CAROTTI S, AQUILANO K, ZALFA F, et al. Lipophagy impairment is associated with disease progression in NAFLD [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 850.
- [69] ZUBIETE-FRANCO I, GARCIA-RODRIGUEZ J L, MARTINEZ-UNA M, et al. Methionine and S-adenosylmethionine levels are critical regulators of PP2A activity modulating lipophagy during steatosis [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 409-18.
- [70] WANG L, XU M, JONES O D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease experiences accumulation of hepatic liquid crystal associated with increasing lipophagy [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 55.
- [71] GAO Y, ZHANG W, ZENG L Q, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101635.
- [72] SCHUPPAN D, ASHFAQ-KHAN M, YANG A T, et al. Liver fibrosis: direct antifibrotic agents and targeted therapies [J]. *Matrix Biol*, 2018(68/69): 435-51.
- [73] ZHANG C Y, YUAN W G, HE P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48): 10512-22.
- [74] ZHANG Z, ZHAO S, YAO Z, et al. Autophagy regulates turnover of lipid droplets via ROS-dependent Rab25 activation in hepatic stellate cell [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 322-34.
- [75] HERNANDEZ-GEA V, GHIASSI-NEJAD Z, ROZENFELD R, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 938-46.
- [76] HUNG T M, YUAN R H, HUANG W P, et al. Increased autophagy markers are associated with ductular reaction during the development of cirrhosis [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(9): 2454-67.
- [77] DING W X, LI M, YIN X M. Selective taste of ethanol-induced autophagy for mitochondria and lipid droplets [J]. *Autophagy*, 2011, 7(2): 248-9.
- [78] WILLIAMS J A, DING W X. Role of autophagy in alcohol and drug-induced liver injury [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 111075.
- [79] MENK M, GRAW J A, POYRAZ D, et al. Chronic alcohol consumption inhibits autophagy and promotes apoptosis in the liver [J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(7): 682-8.
- [80] THOMES P G, TRAMBL Y C S, FOX H S, et al. Acute and chronic ethanol administration differentially modulate hepatic autophagy and transcription factor EB [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(12): 2354-63.
- [81] THOMES P G, TRAMBL Y C S, THIELE G M, et al. Proteasome activity and autophagosome content in liver are reciprocally regulated by ethanol treatment [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(1): 262-7.
- [82] CHAO X, NI H M, DING W X. Insufficient autophagy: a novel autophagic flux scenario uncovered by impaired liver TFEB-mediated lysosomal biogenesis from chronic alcohol-drinking mice [J]. *Autophagy*, 2018, 14(9): 1646-8.
- [83] YANG L, YANG C, THOMES P G, et al. Lipophagy and alcohol-induced fatty liver [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 495.
- [84] ZHANG Z, YAO Z, CHEN Y, et al. Lipophagy and liver disease: new perspectives to better understanding and therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 339-48.
- [85] KOUNAKIS K, CHANIOTAKIS M, MARKAKI M, et al. Emerging roles of lipophagy in health and disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 185.
- [86] MUKHOPADHYAY S, SCHLAEPFER I R, BERGMAN B C, et

- al. ATG14 facilitated lipophagy in cancer cells induce ER stress mediated mitoptosis through a ROS dependent pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 199-213.
- [87] TIAN Y, YANG B, QIU W, et al. ER-residential Nogo-B accelerates NAFLD-associated HCC mediated by metabolic reprogramming of oxLDL lipophagy [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3391.
- [88] GOMEZ DE CEDRON M, RAMIREZ DE MOLINA A. Micro-targeting cancer metabolism: opening new therapeutic windows based on lipid metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(2): 193-206.
- [89] LU G D, ANG Y H, ZHOU J, et al. CCAAT/enhancer binding protein alpha predicts poorer prognosis and prevents energy starvation-induced cell death in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 965-78.