·综述·

DOI: 10.12449/JCH240931

自噬途径降解肝脏脂滴的研究进展

王蓉芝, 王琳雳, 焦靖雯, 于云飞, 李宝龙

黑龙江中医药大学药物安全性评价中心, 哈尔滨 150040

通信作者: 李宝龙, lbl73@163.com (ORCID: 0009-0008-1930-2224)

摘要: 自噬是一种高度保守的细胞降解途径,可通过"脂噬"过程来降解脂滴。脂噬可以选择性地识别脂类物质并将其降解,促进β氧化,进而维持细胞内脂质代谢的平衡状态。肝脏通过脂噬信号通路或关键分子来调控脂滴代谢,进而降低肝脏脂肪变性,改善非酒精性脂肪性肝病。本文总结归纳了巨自噬、分子伴侣介导的自噬和微自噬样3种自噬途径降解肝脏脂滴的最新研究进展,AMPK/mTOR-ULK1、ATGL-SIRT1、FGF21-JMJD3、Akt作为调控脂噬过程的主要信号通路,有助于维持肝脂质代谢稳态,能够为临床预防和治疗非酒精性脂肪性肝病提供新思路。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 自噬; 脂类代谢; 病理过程

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81573135); 黑龙江省自然科学基金(LH2023H056); 黑龙江省博士后科研启动项目(LBH-Q21042)

Research advances in the degradation of hepatic lipid droplets through the autophagy pathway

WANG Rongzhi, WANG Linli, JIAO Jingwen, YU Yunfei, LI Baolong. (Center for Safety Evaluation of drugs, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Corresponding author: LI Baolong, lbl73@163.com (ORCID: 0009-0008-1930-2224)

Abstract: Autophagy is a highly conserved cellular degradation pathway that degrades lipid droplets through a process called "lipophagy". Lipophagy can selectively recognize lipid substances and degrade them, promoting β oxidation and thereby maintaining the balance of intracellular lipid metabolism. The liver regulates lipid droplet metabolism through lipophagy signaling pathways or key molecules, thereby alleviating hepatic steatosis and improving nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). This article reviews the latest advances in the degradation of hepatic lipid droplets through the three autophagic pathways of macroautophagy, molecular chaperone-mediated autophagy, and microautophagy. The major signaling pathways of AMPK/mTOR-ULK1, ATGL-SIRT1, FGF21-JMJD3, and Akt are involved in the regulation of the lipophagy process and help to maintain the homeostasis of lipid metabolism in the liver, so as to provide new ideas for clinical prevention and treatment of NAFLD.

Key words: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Autophagy; Lipid Metabolism; Pathologic Processes

Research funding: General Project of National Natural Science Foundation of China (81573135); Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (LH2023H056); Heilongjiang Postdoctoral Research Initiation Program (LBH-Q21042)

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)于2020年后被重新精确评估命名为MAFLD(metabolic related fatty liver disease),将其病因与代谢功能障碍联系起来。近年来,随着人们生活质量的提升和膳食结构的改变,MAFLD已成为欧美等发达国家和我国部分富裕地区的第一大慢性肝病[1]。在全球范围内,其患病率已超过成年人口的1/4,且死亡率呈上升趋势[2]。MAFLD病因复杂,遗传因素、肝脏内脂质积累、能量代谢异常、饮食因素、胰岛素抵抗、内质网应激、肠道菌群改变和炎症过程等多种协同作用因素都与MAFLD的发生发展和临床表现密切相关。这些因素导致肝脂质过度堆积、肝细胞功能损坏,从而发生脂肪变性。如果不加干预,单纯性的脂肪肝可发展为肝炎、肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌、肝衰竭,且目前尚无相关特效治疗药物[3]。

肝脏是人体重要的能量代谢枢纽，肝脂质代谢障碍时，脂质积累的速度大于细胞代谢的速度，过量的脂质以甘油三酯（TG）的形式储存在脂肪滴中，严重聚集后可发生脂肪变性并诱发炎症。因此，促进肝脏中脂滴的降解是缓解肝脂肪变性的有效手段。自噬是一种细胞自我降解消化的过程，细胞可通过不同的自噬途径将底物运输至溶酶体内分解，从而改善肝脏损伤程度，缓解疾病进程[4]。

1 细胞自噬

“自噬”一词是由Christian de Duve在1963年关于溶酶体研究中首次提出[5]。细胞自噬又可以称为自我吞噬或者自我消化，是利用溶酶体的独特结构和功能，细胞将受损或衰老的细胞器（如线粒体、内质网、脂滴等）、错误折叠或聚集的蛋白质和其他大分子物质（如病毒、细菌等）运输至溶酶体（哺乳动物）或液泡（植物或酵母）中进行降解，实现细胞成分的再循环和再利用、控制胞质成分的总体质量、促进细胞的新陈代谢和维持内部环境的稳定。这一过程发生在所有的真核细胞中。根据细胞物质运输到溶酶体的途径不同，自噬可以分为三种类型：巨自噬（macroautophagy）、微自噬（microautophagy）以及分子伴侣介导的自噬（chaperone mediated autophagy，CMA）。细胞自噬过程具有高度的保守性，无论是在酵母细胞还是高级真核生物的哺乳动物，其通常是由各种生理刺激如营养缺乏、病理生理状态、氧化机械应激等引起细胞应激反应[6]。自噬功能紊乱会造成运输物质的堆积，引发诸多疾病。比如自噬受阻后，可见肌肉组织产生退行性改变，肌肉力量降低，肌纤维发生变性，细胞器线粒体受损，说明自噬异常会导致骨骼肌产生病理性改变。此外，神经退行性疾病、肝脏疾病、自身免疫病、传染病和癌症等均与自噬联系密切[7-8]。因此，自噬对细胞的生存甚至人类的健康非常重要，有望作为相关疾病的治疗靶标。

1.1 自噬的分子机制

1.1.1 巨自噬核心机制/ATG 巨自噬是蛋白质与细胞器转换的主要细胞途径，也是维持能量平衡和质量控制的主要分解代谢机制。巨自噬离不开核心自噬机制，保守家族蛋白——ATG在核心机制中发挥巨大的作用。研究者在酵母中首次检测出ATG，此后ATG的同源序列在哺乳动物中的发现再次证实了自噬过程高度保守。巨自噬的生物学过程可以总结为如下阶段：诱导、形成、延伸、融合并降解（图1），此过程中自噬ATG基因发挥了关键作用。最后水解产物（氨基酸、脂肪酸、葡萄糖、核苷酸等）通过渗透作用输送到胞浆中，供生物体循环利用生产能量，进行正常的新陈代谢。

1.1.2 CMA：HSC70/LAMP-2A CMA是一种具有高度特异性的细胞自噬形式，对降解的底物具有独特的选择性，仅在哺乳动物中发生，几乎所有哺乳动物细胞的基础检测中都可发现。热休克蛋白70（HSC70）作为分子伴侣，识别带有特定五肽靶向基序（如KFERQ样）的底物蛋白，并且依靠溶酶体膜上的蛋白质易位系统来完成降解。在溶酶体膜上，HSC70-KFERQ复合物和溶酶体膜相关蛋白LAMP-2A的胞浆尾部结合，这是一种仅在哺乳动物溶酶体膜上表达的CMA受体蛋白。之后在溶酶体管腔内驻留的HSC70（Lys-HSC70）的协助下，吸收底物分子进入溶酶体腔，被酸性水解酶降解[9]。

1.1.3 微自噬：HSC70和ESCRT复合体 微自噬相比于另外两种自噬受到的关注很少，但近年来，相关研究逐渐

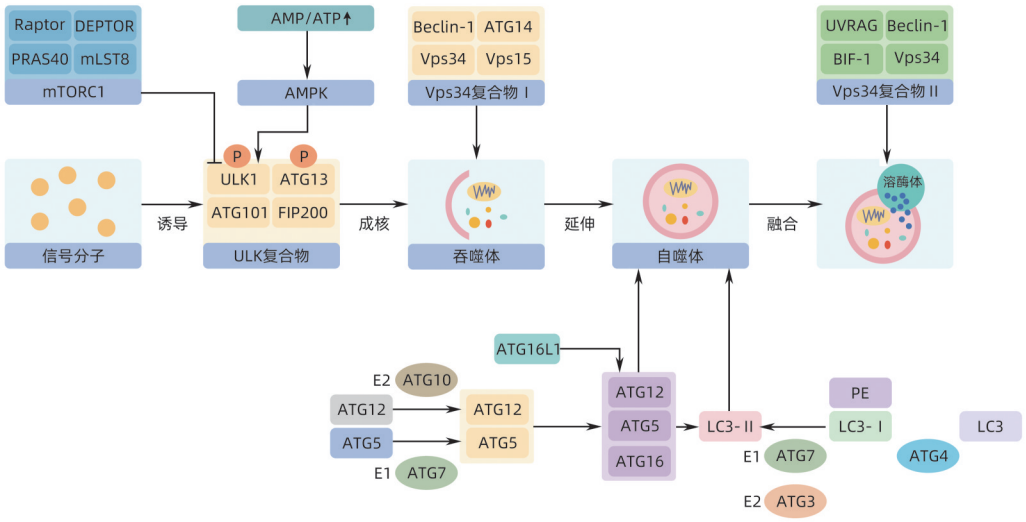

图1 巨自噬信号通路示意图

Figure 1 Schematic diagram of the macroautophagy signaling pathway

增加。微自噬是溶酶体/内涵体膜或液泡膜内陷或突出直接吞噬微小胞质成分的一种降解细胞的方式。Sahu等[10]发现在多泡体生物过程中存在微自噬机制，选择性的将可溶性胞质蛋白转送至多泡体，HSC70和囊泡转运分类内涵体（endosomal sorting complexes required for transport，ESCRT）在此过程中至关重要。HSC70的阳离子结构域和内体酸性磷脂产生静电相互作用来选择运输物质的类型，ESCRT复合物主要发挥控制囊泡和蛋白转运的功能。微自噬在选择性识别细胞器方面的研究已经有所拓展，如线粒体微自噬、内质网微自噬、脂滴微自噬的研究，从酵母细胞已经扩展到哺乳动物细胞中，植物的色素聚集体、叶绿体微自噬也被开始研究[11]。

2 肝脏自噬与脂滴

2.1 肝脏脂滴的形成 大量研究证明，自噬在肝脏的新陈代谢和能量平衡中发挥了关键作用。肝脏作为人体的主要代谢器官，各种营养物质经消化吸收被运输到肝脏后经溶酶体分解。这里蛋白质分解成氨基酸，脂肪分解成脂肪酸（fatty acid，FA），淀粉分解为葡萄糖。肝脏自噬为缺乏营养的细胞提供这些小分子物质，进而合成大分子并产生能量。脂滴是细胞内中性脂质的主要贮存场所，也称为脂质体、脂肪体，是源于内质网的中性脂质细胞器。脂滴内物质包括TG、胆固醇酯（cholesterol ester，TC）、磷脂分子（phospholipid，PL）和各种特定的蛋白，这些物质组成的疏水性内核由单层磷脂膜包裹，维持脂滴在水相中的稳定性和形态，也促进了脂滴与其他细胞器之间的相互作用。最主要的功能是避免与高细胞浓度游离脂肪酸（free fatty acid, FFA）引起的脂毒性。尽管近年来对脂滴的研究已取得一定进展，但是对其生成的相关分子机制仍知之甚少。脂滴的生物过程主要涉及在内质网成核、生长和出芽[6]。脂滴成核的标志是在内质网的双层膜之间形成一个含有中性脂质的“油镜”晶状体结构，接着三酰基甘油（triacylglycerol，TAG）和甾醇酯的积累促使晶状体的生长，形成新生脂肪滴，同时也可调节脂滴的成熟。在哺乳动物细胞中，脂滴的出芽依赖脂肪储存诱导跨膜蛋白，耗损脂肪储存诱导跨膜蛋白会抑制脂滴的萌发[12]。

2.2 巨自噬诱导肝脏脂滴降解

脂滴首先经TG水解酶触发成为脂肪分解的一系列水解反应，或者经选择性自噬将脂滴转运至溶酶体，被溶酶体内的酸性水解酶降解，后者称为脂肪自噬，简称脂噬[13]。脂噬是机体中存在的一种特殊的自噬形式，能够选择性的识别降解内容物——脂滴。研究证明巨自噬和CMA均参与哺乳动物肝脂质代谢的调控，降解脂滴，调节稳态（图2）。巨脂噬的过程主要分为以下3个步骤：LC3特异性识别脂肪滴上的自噬受体，脂肪滴表面的自噬相关蛋白与磷脂分子组装成“新月”型结构的吞噬囊泡；LC3通过与脂肪甘油三酯脂肪酶（adipocyte triglyceride lipase，ATGL）的相互作用促进形成自噬体；最后自噬体与溶酶体融合，降解释放主要产物FFA，用于线粒体β氧化和其他途径。巨自噬、CMA以及微自噬都能调控脂肪吞噬，且不只在哺乳动物和酵母细胞中发生（表1）。

巨脂噬过程比较复杂，受多种基因和酶的调控，如ATGL、Rab7、Rab10、Rab18等。ATGL首先在脂解过程中作用于大体积的脂滴，抑制ATGL使大体积脂滴数量积聚，小脂滴则优先被脂噬溶酶体内的酸性脂肪酶分解。Rab活性蛋白和脂滴的磷脂单层关系密切，参与细胞的内吞途径，依赖鸟嘌呤核苷酸开关机制，调节囊泡的形成、转运、栓系和融合[29]。在营养缺乏或mTOR抑制的

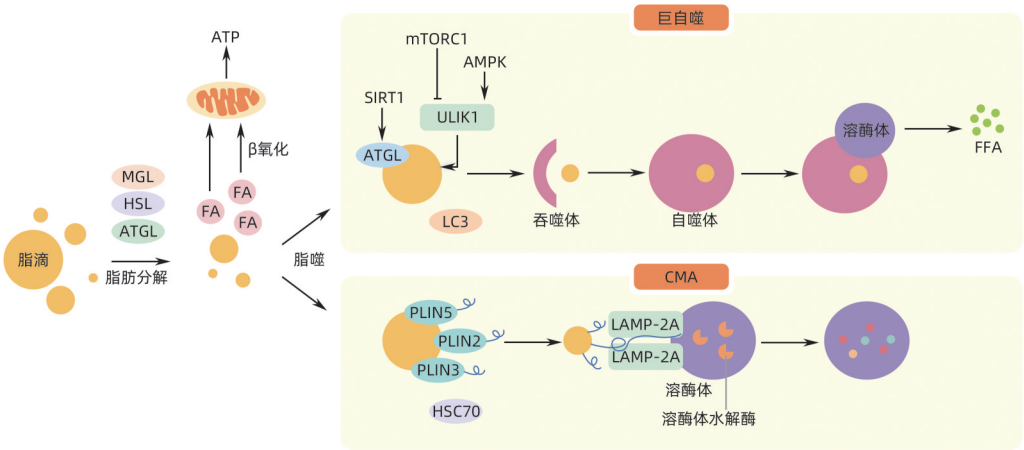

图2 巨自噬和CMA参与脂质代谢示意图

Figure 2 Schematic diagram of the involvement of macroautophagy and CMA in lipid metabolism

表1 不同自噬形式参与脂滴降解的分子机制

Table 1 Molecular mechanisms of different forms of autophagy involved in lipid droplet degradation

自噬类型	关键分子机制及通路	作用	生物	文献
巨自噬	ULK1/ATG1	启动自噬体的形成	哺乳动物、酵母	[14]
	mTOR-ULK1	抑制脂噬	哺乳动物	[15]
	AMPK-ULK1	促进脂噬	哺乳动物	[15]
	TFEB	脂噬主要调节因子	哺乳动物	[16]
	HLH-30、MXL-3	调节脂噬	秀丽隐杆线虫	[16]
	FgATG15（酵母ATG15同源物）	参与脂滴分解	禾谷镰刀菌	[17]
	OsATG7（酵母ATG7同源物）	参与脂滴分解	水稻	[18]
	ATG蛋白	识别脂滴，促进自噬体的形成	酵母、哺乳动物、植物、微藻	[19-21]
	SNARE蛋白	介导自噬体膜的扩展/闭合	酵母、哺乳动物	[22-23]
	SQSTM1/p62	桥接脂滴与吞噬泡	哺乳动物	[24]
	Rab GTP酶	介导脂滴的募集	哺乳动物	[25]
CMA	HSC70	识别并结合脂滴	哺乳动物	[26]
	LAMP-2A	结合脂滴并将其移至溶酶体内	哺乳动物	[26]
微自噬	ATG6和ATG14	形成脂滴募集位点	酵母	[27]
	ESCRT蛋白Vps27	将脂滴转移到液泡	酵母	[28]

刺激下，激活自噬体膜上的Rab10，通过组装复合物，介导对脂滴的靶向选择，促进脂肪吞噬[30]。Deng等[31]在油酸诱导的小鼠成肌细胞C2C12的研究中发现，Rab18从内质网到脂滴的转运受膜蛋白PLIN2的调节。Rab18与PLIN2的C端相互作用，当PLIN2高表达，会增强Rab18在脂滴上的定位。而且，激活Rab18后，TAG含量升高、脂滴数量增加。脂噬还受几种转录因子的调节，如碱性HLH-亮氨酸拉链转录因子（transcription factor, TF）EB、cAMP反应元件结合蛋白、TFE3等[32]。脂噬存在于多种细胞类型中，如巨噬细胞、神经细胞、淋巴细胞、骨骼肌细胞等，但在肝脏中的研究最多，肝脏是调节脂滴的中心器官。

2009年，Singh等[33]报道了在小鼠肝细胞中巨自噬利用双膜囊泡将脂质隔离并且转移至溶酶体内进行降解吸收。添加外源性油脂补充油酸来形成TG的培养基，在此基础上敲除巨自噬基因ATG5或ATG7，油红O脂质染色后发现脂滴的大小和数量都有所增加，脂滴内TG水平显著升高，肝体积变大。而且发现溶酶体不会直接与脂滴融合释放，而是先与包裹着脂滴的双膜自噬体融合。随后添加溶酶体抑制剂，TG、胆固醇含量上升；再用自噬激活剂雷帕霉素处理，明显观察到脂滴数量减少和TG水平降低。通过体内动物实验和体外细胞实验为巨自噬在降解肝脏脂滴方面发挥的重要功能作了首次说明，抑制巨自噬会使体内体外的TG和脂滴增加，激活巨自噬有助于肝细胞脂滴的降解。

巨脂噬与多种脂质代谢疾病的发生和发展有关，比如消化系统疾病、心血管系统疾病、神经系统疾病、泌尿系统疾病以及肿瘤等[34]。在肝细胞中，脂滴的异常积累是肝脂肪变性的标志，也是脂肪肝的重要病理特征。因此，通过脂噬降解脂滴可以很好的预防和逆转这一状态。对脂噬信号通路方面的深入研究也可能在未来对开发缓解和治疗肝脂肪变性的潜在靶点有重要意义。

2.2.1 ATGL-SIRT1信号通路 近年来，研究表明发生在脂噬上游的经典脂解过程可以与脂噬发生协同作用，并且脂解中的关键分子能促进脂噬。ATGL的主要作用是从TG中水解释放用于能量和物质合成的FFA，在脂解过程中发挥重要作用。ATGL失活会导致脂解功能障碍、脂质过度聚集产生代谢疾病[35]。ATGL缺失增加心脏脂肪含量，促进心脏脂肪变性。ATGL还有助于调节肝脂质代谢。Zhao等[36]发现在小鼠肝脏中抑制ATGL也会使脂肪变性，增加ATGL的表达会减轻脂肪变性。ATGL与脂质代谢有关的过程就是脂噬。SIRT1是一种NAD^+依赖性蛋白脱乙酰酶，Sathyanarayan等[37]将携带ATGL的腺病毒转移至特异性SIRT1小鼠后，自噬基因的表达量增加，过表达ATGL后FA氧化能力变弱。加入SIRT1抑制剂后阻断了LC3与脂滴的共定位，使得ATGL介导的自噬受阻，证实了ATGL介导SIRT1促进脂噬，调控肝脂分解代谢。ATGL的水解活性通过影响过氧化物酶体增殖物激活受体α（peroxisome proliferator-activated receptor-α，PPAR-α）调节基因的表达，在禁食后诱导发生脂噬。PPAR-γ共激活因子1α（PGC-1α）是转录协同调节因子，SIRT1激活后，在脱乙酰基反应中PGC-1α与多种转录因子结合来促进线粒体的抗应激和氧化代谢。肝SIRT1

与PPAR-α结合，促进PPAR-α与PGC-1α的相互作用来调节脂质稳态。最近的一项研究[38]发现，STX11通过ATGL-SIRT1信号通路调控脂。STX11的C端结构域与ATGL的PT结构域互相作用，STX11的表达变化均会调控ATGL介导的脂解，SIRT1最终导致脂噬。

2.2.2 AMPK-mTOR-ULK1通路 能量蛋白激酶AMPK是一种细胞能量代谢关键分子，调节糖代谢和肝脂肪代谢。AMPK参与多种信号通路，所以它与肿瘤、神经退行性疾病、能量代谢性疾病、各种癌症的发生关系密切。只要是通过干扰ATP的合成影响能量平衡的各种代谢压力都会激活AMPK，比如低氧、缺血、热休克、营养缺乏等。营养/能量传感器通路的两个重要组成部分调节自噬的启动，AMPK正向诱导自噬，mTOR则负调控诱导自噬。在能量匮乏的条件下，AMPK被激活促进自噬，进而有助于分解代谢，AMPK的完全激活需要将苏氨酸残基磷酸化。AMPK的激活对于代谢性疾病也是重要的治疗选择。活化后的AMPK将mTOR上游调节因子TSC2和mTORC1亚基RAPTOR磷酸化，导致mTORC1活性下调。这一现象减轻了对ULK1的抑制性磷酸化以激活脂噬。另外，AMPK也可以直接磷酸化ULK1上的位点（Ser317、Ser777、Ser555、Ser622等），驱动形成吞噬载体，促进脂噬。Li等[39]用高脂饮食（high-fat diet，HFD）喂养大鼠构建2型糖尿病模型，用棕榈酸培养人正常肝LO2细胞诱导肝脂肪变性，后期体内、体外研究均使用达格列净，观察发现大鼠和肝LO2细胞中自噬标志物的表达水平增加，肝细胞脂滴发生降解，说明激活了脂噬。而且P-AMPK/AMPK比率和P-mTOR/mTOR比率均降低，AMPK抑制剂干预后药物对脂质堆积的作用被逆转，说明达格列净通过AMPK-mTOR通路诱导脂噬。在营养丰富的情况下雷帕霉素复合物mTORC1被激活，可以直接磷酸化ULK1 Ser757，但这会破坏AMPK和ULK1之间的相互作用，抑制AMPK激活ULK1，从而抑制脂噬。因此，AMPK和mTORC1都是重要的调节因子，营养信号通过AMPK和mTORC1的协同作用来调控ULKI诱导脂噬。最近有很多实验发现，药用植物的化合物或提取物可以通过AMPK-mTOR-ULK1通路诱导自噬降解肝脏脂滴。比如Zhang等[40]报道百里醌在HFD诱导的NAFLD小鼠体内和FFA诱导的体外人HepG2细胞中激活AMPK-mTOR-ULK1通路，从而减少肝脂质累积，缓解肝脂肪变性。综上，AMPK-mTOR-ULK1信号通路在天然药用植物对高脂诱导的肝损伤保护方面扮演着重要角色。

2.2.3 FGF21-JMJD3-肝脏自噬轴 JMJD3（Jumonji domain-containing 3）是属于KDM6家族的组蛋白赖氨酸去甲基酶，通过去甲基化抑制组蛋白H3K27-me3在表观遗传学上对发育、分化、免疫、肿瘤、代谢方面发挥生物学功能，也在棕色脂肪的发育和白色脂肪的可塑性调节方面有重要作用。2018年，Seok等[41]首次提出了JMJD3的代谢作用，在禁食反应中，JMJD3作为SIRT1的基因特异性转录伴侣与之相互作用，增加了JMJD3和SIRT1在肝脏的核共定位，与禁食敏感因子PPAR-α形成调节环路，共同促进线粒体脂肪酸β氧化。成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor 21，FGF21）可在肝脏、脂肪、肌肉、胰腺等多种组织中表达，可以减少肝脂肪及肝细胞损伤、保护胰腺细胞、调节肌纤维类型，其在脂质和FFA代谢领域的作用最为显著[42]。生物体营养状态的变化（饥饿/禁食或HFD）能够激活FGF21表达。正常生理活动中，大多数FGF21从肝脏选择性释放，FGF21缺乏将使溶酶体功能障碍并增强肝组织中的脂质积累。最近有研究报道禁食诱导的FGF21信号通过激活JMJD3促进肝脏脂噬。Byun等[43]实验发现，PPAR-α是在禁食期间诱导FGF21-JMJD3轴触发肝脏脂噬的关键组成部分，PPAR-α的下调显著影响脂噬过程中的基因表达。值得注意的是，信号FGF21是在肝细胞的Thr-1044位点上将JMJD3磷酸化激活，Thr-1044也是唯一可检测到的磷酸化位点。然而，与正常人相比，在NAFLD患者肝脏中JMJD3和一些关键自噬基因的表达均有所降低，FGF21受体蛋白KLB的mRNA水平也降低，FGF21信号传导减少，说明FGF21-JMJD3自噬轴在NAFLD中失调，导致肝脂肪变性。

2.2.4 Akt信号通路 Akt和AMPK类似，也是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，称为蛋白激酶B。通常情况下，如激素、营养、胰岛素等信号通过刺激Akt通路促进细胞的生殖、代谢和存活等[44]。Akt虽在mTOR的上游调控自噬，但是可独立于mTOR发挥作用，通过抑制磷酸化ULK1、Beclin 1等抑制自噬。近年有研究表明磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）/Akt信号通路参与调节肝脏糖脂代谢的平衡。刘玉玉等[45]报道在HFD诱导的MAFLD大鼠饲喂丹栀调脂汤后，肝脂质聚集、肝细胞肿大、脂滴大小等情况均有改善，TG、TC水平降低，经Western Blot检测PI3K、Akt、FOXO1蛋白磷酸化表达水平升高，证实丹栀调脂汤通过PI3K/Akt通路，磷酸化下游底物FOXO1蛋白，调节糖脂代谢，减轻胰岛素抵抗，改善MAFLD。Wang等[46]给高脂肪高蔗糖诱导小鼠喂食葛根素，发现其激活P13K/Akt通路，抑制肝脂肪生成，减少肝损伤。另外，泽泻汤可通过调控Akt通路促进TFEB的核转位，上调脂噬[47]。

除了上述信号通路外，还有其他脂噬通路经不同的

机制参与肝脏脂滴降解的调控进程，在干预脂代谢紊乱中扮演重要角色，如JNK[48]、cGAS-STING[49]、FXR[50]等。

2.3 CMA降解肝脏脂滴

2.3.1 CMA识别PLIN膜蛋白降解脂滴 CMA通过靶向特定受损或变异的脂蛋白调节肝脂质代谢，已成为治疗和预防代谢性疾病的潜在靶标。在转基因小鼠中阻断CMA途径，发现小鼠肝脏中脂质积累严重，导致肝功能受损，内环境稳态失衡，证实脂滴分解代谢可受CMA调控。CMA虽然特异性识别的底物是蛋白质不是脂质，但是已有研究证明脂滴表面围绕的功能蛋白PLIN家族的5位成员中，PLIN2、PLIN3和PLIN5是CMA降解脂滴过程的作用底物，具有能够让伴侣HSC70识别的KFERQ样基序。通过识别PLIN蛋白形成HSC70-脂滴复合体，然后与溶酶体膜蛋白LAMP-2A的胞浆尾部结合，最后转移至溶酶体内被酸性酶降解。CMA清除脂滴还有助于ATGL和自噬ATG基因与脂滴的相互作用，促进巨自噬过程的发生。而肝脏特异性CMA缺陷模型中，脂蛋白的降解受到抑制，脂滴与LAMP-2A的结合降低，导致脂肪变性。禁食/饥饿条件是最有潜力的CMA的诱导激活剂。营养富余即饱食时，脂解储存在脂滴中的脂类物质；饥饿时，为了满足能量需求，CMA便会被激活以维持营养平衡状态。且饥饿时降解PLIN2/PLIN3的CMA活性高于饱食时的CMA活性。最近，Ma等[51]在肝脂肪变性的患者和HFD诱导的脂肪肝小鼠中发现脂滴蛋白PLIN5的表达和其mRNA水平均升高，PLIN5和CMA伴侣蛋白HSC70共定位并相互发生作用。而且发现CMA的活性随着脂肪变性的程度不同发生变化，轻度变性的自噬活性会作为一种补偿措施而增强，中度和重度变性的自噬活性减弱。饥饿处理后，CMA受损肝细胞与正常细胞相比，PLIN5仍处于较高水平，由此可见CMA功能障碍会影响脂质清除。

2.3.2 LAMP-2A是影响CMA降解脂滴的关键因素 LAMP-2A是CMA的关键限速标志物，其活性将直接决定CMA是否发生作用或者作用的强度，因此也会对脂噬过程产生影响。平常位于溶酶体表面的LAMP-2A是单聚体形式，且大面积处于富含胆固醇的结构域中。当脂滴-伴侣复合物与LAMP-2A相互作用后，LAMP-2A从单聚体转变成多聚体，底物进入溶酶体腔后多聚体又会恢复成单聚体进入下一个与底物结合转运的循环过程。LAMP-2A的多聚化是底物易位所必需的。因此，LAMP-2A在单聚体与多聚体之间的转换会影响底物的结合和转运，进而也会影响CMA分解脂滴的速率。LAMP-2A缺陷对于饥饿诱导的脂肪分解作用不显著，并且脂肪中脂滴的大小和数量增加，肝细胞中TG水平上升，发生脂肪变性。组织蛋白酶A（cathepsin A，CTSA）是一种溶酶体降解酶，在溶酶体膜上被恢复活性并与LAMP-2A发生作用促进其降解。分选连接蛋白10（sorting nexin 10，SNX10）主要负责将CTSA激活并运输至溶酶体膜，是溶酶体稳定和运输功能的重要调节因子。CTSA功能缺陷会导致LAMP-2A降解能力下降，LAMP-2A的表达能力升高，CMA活性就增强。You等[52]用SNX10敲除小鼠和野生型小鼠喂食酒精建立酒精性肝病模型，发现SNX10缺乏抑制了CTSA的成熟，上调LAMP-2A的转录，增加了LAMP-2A的稳定性，诱导发生CMA，明显减轻了酒精造成的肝氧化性损伤和脂肪性损伤。Lee等[53]在小鼠体内实验中用非甾体抗炎药证明了通过诱导SNX10上调和CTSA的成熟会促进溶酶体LAMP-2A的降解，从而抑制CMA的活性，导致肝脏脂质的积累，造成脂肪变性。另外，转录因子Nrf2也参与调节LAMP-2A的表达，进而影响CMA。Nrf2通过结合LAMP-2A的抗氧化反应元件ARE位点，促进LAMP-2A的转录和表达，进而增强CMA的活性[54]。在Nrf2敲除后检测到CMA功能受损，底物降解能力下降。

2.4 微自噬与脂滴 微脂噬途径即降解物脂肪滴与溶酶体直接相互作用被其吞噬。早期观点认为大体积的脂滴被液泡吸收后将增加液泡的表面积，脂滴通常比溶酶体大，哺乳动物细胞内的溶酶体可能无法实现微脂噬，微脂噬的研究绝大部分集中在酵母。然而，近年来的研究发现改变了这一认识，有研究[55]表明，在营养限制的条件下，肝细胞内的脂滴和溶酶体可以不依靠巨自噬的自噬体直接相互作用，膜内陷将脂滴吞噬于溶酶体内，说明哺乳动物细胞内也可诱导微脂噬。但目前对于脂滴进入肝细胞溶酶体的具体机制仍不清楚。极少的微脂噬需要核心蛋白ATG的参与（比如氮缺乏），这也意味着巨自噬间接的参与微脂噬过程。微脂噬在长时间饥饿期，酵母液泡膜以高尔夫球状的形式发生分离，分出有、无甾醇的液体有序脂质微结构域，这个结构域有利于脂滴的进入，微脂噬就在富含甾醇的筏状区域发生[56]。有趣的是，酵母细胞中脂滴一般只会与液泡膜的内陷产生关联，其他膜不会吞噬脂滴。核内质网-液泡交界处脂滴的局部生物效应诱导出芽，发生形态改变，促进微脂噬过程，直接将脂滴吸收，进入到富含甾醇结构域的液泡中进而清除。最近研究[57]报道微脂噬是内质网应激在出芽酵母中诱导脂滴降解的主要机制。这种应激下微脂噬的诱导，除了依赖脂滴微结构域机制，还有ESCRT机制的响应。在脂滴摄取期间，内体成分ESCRT被招募并定位于液泡膜凹陷和断裂处，促进脂滴的转运。

3 小结

肝脏中TG的过度累积导致脂滴数量增多,引起内质网应激、线粒体障碍和脂肪变性,从而使脂质代谢紊乱,破坏肝脏内环境稳态平衡,诱发单纯性NAFLD,进一步加重肝损伤形成炎症,最终导致晚期肝病。近年来,自噬在肝脏代谢疾病方面的作用得到了学术界的广泛研究,自噬与脂滴又有复杂的关系。核心自噬机制通过巨脂噬高度选择性地靶向脂滴,将其包裹于自噬体内隔离分解,也可经伴侣介导的自噬途径选择性去除脂滴表面蛋白,减少肝脏脂滴积累,影响NAFLD的发病。还可经微脂噬直接吞噬脂滴。而微自噬调节脂滴代谢的研究主要是以酵母细胞为对象,对肝细胞的脂滴降解所知甚少。至于在肝脏中脂滴诱导微自噬的发生以及作用的具体通路机制有待继续研究。自噬的影响因素与饮食、药物和环境有关。所以,这些因素通过干扰自噬过程来调节肝脏脂质代谢,增强自噬可以减少肝脂肪变性和肝功能损伤。虽然目前还没有专门针对NAFLD的特效药物,现在有越来多的实验证明,植物的活性成分可以通过诱导自噬对NAFLD的潜在机制产生影响,缓解肝脏脂滴异常堆积。因此,进一步研究自噬途径降解肝脏脂滴的作用及相关机制具有重大意义,是开发有效治疗NAFLD等肝脏代谢性疾病药物的潜在靶点。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:王琳雳、焦靖雯、于云飞负责收集资料;李宝龙、王蓉芝负责课题设计,资料分析,撰写论文,修改论文并最终定稿。

参考文献:

[1] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, PAIK JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1335-1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.

[2] SARIN SK, KUMAR M, ESLAM M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(2): 167-228. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30342-5.

[3] ANDROUTSAKOS T, NASIRI-ANSARI N, BAKASIS AD, et al. SGLT-2 inhibitors in NAFLD: expanding their role beyond diabetes and cardioprotection[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6). DOI: 10.3390/ijms23063107.

[4] KOU XX, ZHANG H, DENG JX, et al. Role of intrahepatic microenvironment induced-autophagy in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(6): 1440-1445. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.029.
寇萱萱, 张华, 邓婧鑫, 等. 肝内微环境诱导的自噬在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1440-1445. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.029.

[5] WEN X, KLIONSKY DJ. At a glance: A history of autophagy and cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 66: 3-11. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.11.005.

[6] FILALI-MOUNCEF Y, HUNTER C, ROCCIO F, et al. The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease[J]. Autophagy, 2022, 18(1): 50-72. DOI: 10.1080/15548627.2021.1895658.

[7] KOCAK M, EZAZI ERDI S, JORBA G, et al. Targeting autophagy in disease: established and new strategies[J]. Autophagy, 2022, 18(3): 473-495. DOI: 10.1080/15548627.2021.1936359.

[8] YUAN C, LIAN QH, NI BB, et al. Screening and bioinformatics analysis of key autophagy-related genes in alcoholic hepatitis[J]. Ogran Transplant, 2024, 15(1): 90-101. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-7445.2023163.
袁超, 练庆海, 尼贝贝, 等. 酒精性肝炎自噬关键基因的筛选及生物信息学分析[J]. 器官移植, 2024, 15(1): 90-101. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023163.

[9] KIRCHNER P, BOURDENX M, MADRIGAL-MATUTE J, et al. Proteome-wide analysis of chaperone-mediated autophagy targeting motifs[J]. PLoS Biol, 2019, 17(5): e3000301. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000301.

[10] SAHU R, KAUSHIK S, CLEMENT CC, et al. Microautophagy of cytosolic proteins by late endosomes[J]. Dev Cell, 2011, 20(1): 131-139. DOI: 10.1016/j.devcel.2010.12.003.

[11] WANG L, KLIONSKY DJ, SHEN HM. The emerging mechanisms and functions of microautophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(3): 186-203. DOI: 10.1038/s41580-022-00529-z.

[12] OLZMANN JA, CARVALHO P. Dynamics and functions of lipid droplets[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3): 137-155. DOI: 10.1038/s41580-018-0085-z.

[13] CHUNG J, PARK J, LAI ZW, et al. The Troyer syndrome protein spartin mediates selective autophagy of lipid droplets[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(8): 1101-1110. DOI: 10.1038/s41556-023-01178-w.

[14] BACKE SJ, SAGER RA, HERITZ JA, et al. Activation of autophagy depends on Atg1/Ulk1-mediated phosphorylation and inhibition of the Hsp90 chaperone machinery[J]. Cell Rep, 2023, 42(7): 112807. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112807.

[15] XU Y, WANG S, LEUNG CK, et al. α-amanitin induces autophagy through AMPK-mTOR-ULK1 signaling pathway in hepatocytes[J]. Toxicol Lett, 2023, 383: 89-97. DOI: 10.1016/j.toxlet.2023.06.004.

[16] BAI J, ZHU Y, HE L, et al. Saponins from bitter melon reduce lipid accumulation via induction of autophagy in C. elegans and HepG2 cell line[J]. Curr Res Food Sci, 2022, 5: 1167-1175. DOI: 10.1016/j.crfs.2022.06.011.

[17] NGUYEN LN, BORMANN J, LE GT, et al. Autophagy-related lipase FgATG15 of Fusarium graminearum is important for lipid turnover and plant infection[J]. Fungal Genet Biol, 2011, 48(3): 217-224. DOI: 10.1016/j.fgb.2010.11.004.

[18] KURUSU T, KOYANO T, HANAMATA S, et al. OsATG7 is required for autophagy-dependent lipid metabolism in rice postmeiotic anther development[J]. Autophagy, 2014, 10(5): 878-888. DOI: 10.4161/auto.28279.

[19] de la BALLINA LR, MUNSON MJ, SIMONSEN A. Lipids and lipid-binding proteins in selective autophagy[J]. J Mol Biol, 2020, 432(1): 135-159. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.05.051.

[20] BARROS J, MAGEN S, LAPIDOT-COHEN T, et al. Autophagy is required for lipid homeostasis during dark-induced senescence[J]. Plant Physiol, 2021, 185(4): 1542-1558. DOI: 10.1093/plphys/kiaa120.

[21] MALLÉN-PONCE MJ, GÁMEZ-ARCAS S, PÉREZ-PÉREZ ME. Redox partner interactions in the ATG8 lipidation system in microalgae[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 203: 58-68. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.04.004.

[22] OUYANG Q, LIU R. MTOR-mediates hepatic lipid metabolism through an autophagic SNARE complex[J]. Autophagy, 2022, 18(6): 1467-1469. DOI: 10.1080/15548627.2022.2037853.

[23] ADNAN M, ISLAM W, ZHANG J, et al. Diverse role of SNARE protein Sec22 in vesicle trafficking, membrane fusion, and autophagy[J]. Cells, 2019, 8(4): 337. DOI: 10.3390/cells8040337.

[24] SHROFF A, NAZARKO TY. SQSTM1, lipid droplets and current state of their lipophagy affairs[J]. Autophagy, 2023, 19(2): 720-723. DOI: 10.1080/15548627.2022.2094606.

[25] SCHULZE RJ, DRIŽYTĖ K, CASEY CA, et al. Hepatic lipophagy: new insights into autophagic catabolism of lipid droplets in the liver[J]. Hepatol Commun, 2017, 1(5): 359-369. DOI: 10.1002/hep4.1056.

[26] YANG M, LUO S, CHEN W, et al. Chaperone-mediated autophagy: a potential target for metabolic diseases[J]. Curr Med Chem, 2023,

30(16): 1887-1899. DOI: 10.2174/0929867329666220811141955.
[27] SEO AY, LAU PW, FELICIANO D, et al. AMPK and vacuole-associated Atg14p orchestrate μ-lipophagy for energy production and long-term survival under glucose starvation[J]. Elife, 2017, 6: e21690. DOI: 10.7554/eLife.21690.
[28] OKU M, MAEDA Y, KAGOHASHI Y, et al. Evidence for ESCRT- and clathrin-dependent microautophagy[J]. J Cell Biol, 2017, 216(10): 3263-3274. DOI: 10.1083/jcb.201611029.
[29] HOMMA Y, HIRAGI S, FUKUDA M. Rab family of small GTPases: an updated view on their regulation and functions[J]. FEBS J, 2021, 288(1): 36-55. DOI: 10.1111/febs.15453.
[30] LI Z, WELLER SG, DRIZYTE-MILLER K, et al. Maturation of lipophagic organelles in hepatocytes is dependent upon a Rab10/dynamin-2 complex[J]. Hepatology, 2020, 72(2): 486-502. DOI: 10.1002/hep.31059.
[31] DENG Y, ZHOU C, MIRZA AH, et al. Rab18 binds PLIN2 and ACSL3 to mediate lipid droplet dynamics[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2021, 1866(7): 158923. DOI: 10.1016/j.bbalip.2021.158923.
[32] KLOSKA A, WĘSIERSKA M, MALINOWSKA M, et al. Lipophagy and lipolysis status in lipid storage and lipid metabolism diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17). DOI: 10.3390/ijms21176113.
[33] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism[J]. Nature, 2009, 458(7242): 1131-1135. DOI: 10.1038/nature07976.
[34] TAN YM, TAN YF, MENG GZ, et al. The regulatory role of lipophagy in lipid metabolism diseases[J]. J Med Sci Cent South China, 2022, 50(5): 777-780. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.05.039.
谭艳美, 谭艳飞, 蒙国照, 等. 脂噬在脂代谢疾病中的调控作用[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(5): 777-780. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.05.039.
[35] CUI W, SATHYANARAYAN A, LOPRESTI M, et al. Lipophagy-derived fatty acids undergo extracellular efflux via lysosomal exocytosis[J]. Autophagy, 2021, 17(3): 690-705. DOI: 10.1080/15548627.2020.1728097.
[36] ZHAO N, TAN H, WANG L, et al. Palmitate induces fat accumulation via repressing FoxO1-mediated ATGL-dependent lipolysis in HepG2 hepatocytes[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0243938. DOI: 10.1371/journal.pone.0243938.
[37] SATHYANARAYAN A, MASHEK MT, MASHEK DG. ATGL promotes autophagy/lipophagy via SIRT1 to control hepatic lipid droplet catabolism[J]. Cell Rep, 2017, 19(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.03.026.
[38] ZHANG G, HAN J, WANG L, et al. The vesicular transporter STX11 governs ATGL-mediated hepatic lipolysis and lipophagy[J]. iScience, 2022, 25(4): 104085. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104085.
[39] LI L, LI Q, HUANG W, et al. Dapagliflozin alleviates hepatic steatosis by restoring autophagy via the AMPK-mTOR pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 589273. DOI: 10.3389/fphar.2021.589273.
[40] ZHANG D, ZHANG Y, WANG Z, et al. Thymoquinone attenuates hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR/ULK1-dependent pathway in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Phytother Res, 2023, 37(3): 781-797. DOI: 10.1002/ptr.7662.
[41] SEOK S, KIM YC, BYUN S, et al. Fasting-induced JMJD3 histone demethylase epigenetically activates mitochondrial fatty acid β-oxidation[J]. J Clin Invest, 2018, 128(7): 3144-3159. DOI: 10.1172/JCI97736.
[42] TALUKDAR S, KHARITONENKOV A. FGF19 and FGF21: In NASH we trust[J]. Mol Metab, 2021, 46: 101152. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101152.
[43] BYUN S, SEOK S, KIM YC, et al. Fasting-induced FGF21 signaling activates hepatic autophagy and lipid degradation via JMJD3 histone demethylase[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 807. DOI: 10.1038/s41467-020-14384-z.
[44] ALSHEHADE S, ALSHAWSH MA, MURUGAIYAH V, et al. The role of protein kinases as key drivers of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease progression: New insights and future directions[J]. Life Sci, 2022, 305: 120732. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120732.
[45] LIU YY, SUI M, JIANG XF, et al. Effect of Danzhi Tiaozhi decoction on the PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway in high-fat induced MAFLD rats[J]. J Nangjing Univ Tradit Chin Med, 2023, 39(6): 541-547. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2023.0541.
刘玉玉, 隋淼, 蒋小飞, 等. 丹栀调脂汤对高脂诱导MAFLD大鼠PI3K/AKT/FOXO1信号通路的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(6): 541-547. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2023.0541.
[46] WANG S, YANG FJ, SHANG LC, et al. Puerarin protects against high-fat high-sucrose diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by modulating PARP-1/PI3K/AKT signaling pathway and facilitating mitochondrial homeostasis[J]. Phytother Res, 2019, 33(9): 2347-2359. DOI: 10.1002/ptr.6417.
[47] WANG MY, LI EW, GAO G, et al. Zexie Decoction regulates Akt/TFEB signaling pathway to promote lipophagy in hepatocytes[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(22): 6183-6190. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20220706.702.
王梦瑶, 李二稳, 高改, 等. 泽泻汤调控Akt/TFEB促进肝细胞脂噬机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(22): 6183-6190. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20220706.702.
[48] YAN H, CHAI CY, ZHANG D, et al. Explore the mechanism of autophagy and insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease based on JNK signaling pathway[J]. Shaanxi Med J, 2023, 52(11): 1506-1510. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.11.012.
延华, 柴春艳, 张丹, 等. 基于JNK信号通路探讨自噬、胰岛素抵抗在非酒精性脂肪性肝病中的发病机制[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(11): 1506-1510. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2023.11.012.
[49] GONG J, GAO X, GE S, et al. The role of cGAS-STING signalling in metabolic diseases: from signalling networks to targeted intervention[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(1): 152-174. DOI: 10.7150/ijbs.84890.
[50] PANZITT K, WAGNER M. FXR in liver physiology: Multiple faces to regulate liver metabolism[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(7): 166133. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166133.
[51] MA SY, SUN KS, ZHANG M, et al. Disruption of Plin5 degradation by CMA causes lipid homeostasis imbalance in NAFLD[J]. Liver Int, 2020, 40(10): 2427-2438. DOI: 10.1111/liv.14492.
[52] YOU Y, LI WZ, ZHANG S, et al. SNX10 mediates alcohol-induced liver injury and steatosis by regulating the activation of chaperone-mediated autophagy[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 129-141. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.038.
[53] LEE W, KIM HY, CHOI YJ, et al. SNX10-mediated degradation of LAMP2A by NSAIDs inhibits chaperone-mediated autophagy and induces hepatic lipid accumulation[J]. Theranostics, 2022, 12(5): 2351-2369. DOI: 10.7150/thno.70692.
[54] QIAO L, HU J, QIU X, et al. LAMP2A, LAMP2B and LAMP2C: similar structures, divergent roles[J]. Autophagy, 2023, 19(11): 2837-2852. DOI: 10.1080/15548627.2023.2235196.
[55] SCHULZE RJ, KRUEGER EW, WELLER SG, et al. Direct lysosome-based autophagy of lipid droplets in hepatocytes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(51): 32443-32452. DOI: 10.1073/pnas.2011442117.
[56] LIAO PC, GARCIA EJ, TAN G, et al. Roles for L_o microdomains and ESCRT in ER stress-induced lipid droplet microautophagy in budding yeast[J]. Mol Biol Cell, 2021, 32(22): br12. DOI: 10.1091/mbc.E21-04-0179.
[57] GARCIA EJ, LIAO PC, TAN G, et al. Membrane dynamics and protein targets of lipid droplet microautophagy during ER stress-induced proteostasis in the budding yeast, Saccharomyces cerevisiae[J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2363-2383. DOI: 10.1080/15548627.2020.1826691.

收稿日期：2023-12-21；**录用日期：**2024-02-21
本文编辑：刘晓红

引证本文：WANG RZ, WANG LL, JIAO JW, et al. Research advances in the degradation of hepatic lipid droplets through the autophagy pathway[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1916-1923.
王蓉芝, 王琳雳, 焦靖雯, 等. 自噬途径降解肝脏脂滴的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1916-1923.