

酒精性脂肪性肝病与细胞自噬研究进展

全敏¹, 段英¹, 邢卉春¹ (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病三科, 北京 100015)

摘要: 长期大量摄入酒精可诱发酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)。自噬是依赖于溶酶体的细胞分解代谢过程。脂噬作为大自噬, 是一种选择性自噬形式, 可将脂滴吞噬并与溶酶体融合, 形成自噬溶酶体, 将吞噬的脂滴降解为脂肪酸。长期摄入酒精会延缓脂噬, 减缓脂质降解, 破坏肝脏内脂肪燃烧功能, 同时加速脂肪生成。本文就酒精性脂肪性肝病与细胞自噬的研究进展进行综述。

关键词: 脂肪性肝病, 酒精性; 细胞自噬; 脂噬; 酒精

Research progress on alcoholic fatty liver disease and autophagy

Quan Min, Duan Ying, Xing Huichun (Department of Hepatology Division 3rd, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: A large amount of alcohol intake can induce alcoholic liver disease (ALD). Autophagy is a cellular catabolism process which depends on lysosome. As a major autophagy, lipophagy is a form of selective autophagy, which can phagocytose lipids and fuse with lysosomes to form autophagosomes and degrade the phagocytic lipids into fatty acids. Long-term intake of ethanol will delay lipid digesting, slow down lipid degradation, destroy fat burning function in liver and accelerate fat generation. This article reviewed the progress of studies on how alcohol intake affects lipophagy.

Key words: Fatty liver disease, alcoholic; Autophagy; Lipophagy; Alcohol

酗酒是世界范围内导致肝脏疾病的主要原因, 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)已成为肝硬化和肝癌相关病死的第2大最常见病因^[1]。脂肪变性是细胞浆内甘油三酯的过度蓄积, 是酒精性脂肪性肝病发病的核心, 而脂噬在脂滴降解过程中发挥重要作用。关于酒精及其代谢物对脂噬通路的影响及自噬通路调节对脂质代谢的影响越来越受到关注, 本文就此进行综述。

1 自噬

自噬是真核生物细胞维持内环境稳定的主要途径, 自噬体在应激条件下形成, 通过与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 最后由自噬溶酶体降解, 回收利用受损的细胞器(如蛋白质、线粒体、高尔基体、脂滴或内质网膜等), 维持细胞内稳态, 为细胞提供能量。这一过程可有效调节肝脏中的糖脂代谢,

对多种原因所致的肝损伤均有一定保护作用。饮食、环境、酒精、药物可通过影响自噬而影响脂质代谢。自噬对脂滴的分解代谢及受损线粒体等细胞器的降解可明显缓解脂肪性肝损伤。自噬被证实是一个非选择性和选择性的过程, 非选择性自噬发生在营养剥夺期间, 通过降解细胞内容物产生能量; 选择性自噬可介导损伤或过度损伤的特定细胞器的降解, 如线粒体和脂滴选择性降解的自噬和脂噬^[2]。几种选择性自噬途径在ALD中均发挥作用, 肝细胞的自噬、脂噬以及肝巨噬细胞选择性自噬去除干扰素调节因子1(interferon regulatory factor-1, IRF1)和线粒体是ALD的保护机制。

2 过度饮酒对脂质代谢的影响

脂肪变性的特征是脂肪过多及脂肪沉积。过度饮酒后肝内脂滴积聚的原因包括: ①肝内脂肪生成加速^[3]; ②脂肪酸从血浆进入肝脏增多^[4]; ③从肝脏进入血浆的过程中脂蛋白(如极低密度脂蛋白)分泌缺陷, 导致脂滴在肝脏滞留^[5]; ④线粒体中脂肪酸氧化减少; ⑤脂噬过程受抑制^[6,7]。显微镜下细胞内脂质呈脂滴样形态, 但脂滴并非脂肪细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.03.004

基金项目: 北京市医院管理中心扬帆计划(xmlx201837); “十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治(2018ZX10302206-003-006); 首都卫生发展科研专项(首发2020-1-2171); 吴阶平医学基金会(LDWJPMF-103-17001); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心项目(XXT26)

通讯作者: 邢卉春 Email: hchxing@sohu.com

所特有,在肝细胞和肌肉细胞等组织细胞中也存在。在显微镜下可看到脂滴单独悬浮在可溶性细胞质或与其他物质接触的细胞膜质细胞器,包括内质网^[8]。脂滴还可与线粒体、溶酶体、过氧化物酶体和高尔基体等细胞器膜相互作用^[9]。脂滴在脂类代谢、存储、膜转运和蛋白降解中发挥重要作用。除胞浆脂肪酶途径外,脂滴的自噬是调节细胞内脂质平衡的另一个重要途径。脂滴作为储存脂肪的疏水性岛屿,每一层都被磷脂单分子层包围,而磷脂单分子层本身含有维持脂滴完整性的特定蛋白。2009年以前,研究人员认为脂滴是由胞浆内的脂肪酶和溶酶体酸性脂肪酶降解的,其不进行大自噬,在Singh等^[10]证实了脂滴的宏观自噬降解后,废弃了这一观念。

脂质进入自噬体后可被运送到溶酶体降解为脂肪酸,是自噬调节脂质代谢的主要途径。脂噬是一种特殊的选择性自噬,用于降解细胞内的脂滴,可发生在营养缺乏时用于提供能量,也可发生于细胞应激时以清除过量脂滴^[11,12]。脂噬可能需要胞质脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)启动大脂多糖分解成小脂多糖,然后促进自噬体清除^[13,14]。此外,溶酶体可直接包裹脂滴进行微脂吞噬降解,脂滴会被溶酶体脂肪酶分解为脂肪酸^[15]。Schulze等^[12]总结了脂滴在肝细胞中降解的多种途径,大脂吞噬是典型的囊泡途径,在此过程中,脂滴(或部分脂滴)被选择性隔离在自噬体中,而微管通过自噬体与溶酶体融合,形成自噬溶酶体;在微脂吞噬过程中,脂滴直接与溶酶体相互作用或被溶酶体吞噬,类似于内吞作用,可直接对脂滴的内容物进行脂解;伴侣介导的自噬则是选择性通过溶酶体降解位于脂滴膜上的特定蛋白质。肝细胞脂滴直径为60~20000 nm,差异较大。在酒精喂养的啮齿动物肝脏组织学切片^[16,17]和酒精利用障碍患者的肝组织活检切片中易观察到体积较大的脂滴^[18]。目前有证据表明,脂滴大小可影响其分解途径,乙醇诱导的脂滴表面磷脂变化可通过改变脂滴表面蛋白组成和抑制脂溶途径(包括脂吞噬)直接影响脂滴的大小和数量^[19],这可能是酒精影响脂噬的机制之一。

3 慢性酒精暴露对脂噬的影响

自噬作为脂质代谢途径之一,会不同程度受到乙醇的影响。目前研究表明,乙醇对细胞自噬在ALD的不同阶段具有不同影响。动物实验提示慢性乙醇摄入与急性乙醇摄入对自噬的影响不同。乙醇暴露在体内或体外是否刺激或延缓自噬取决于乙醇

摄入或暴露的时间、剂量和急性摄入量^[20]。动物单纯急性乙醇灌胃可加速肝脏自噬^[20]。Guo等^[21]研究表明,自噬会随着乙醇代谢过程中产生的乙醛通量水平而减慢或正常进行。用乙醇液体喂养啮齿类动物几周后,脂质积累及肝细胞内标记自噬活性的标志性蛋白及溶酶体降解底物的累积反映出肝细胞自噬流减弱^[22]。体外实验也证明乙醇(100 mmol/L)或乙醛(100 μ mol/L或500 μ mol/L)直接接触乙醇代谢细胞(VA-13^{ADH+/CYP2E1}细胞)可抑制细胞内自噬,提示乙醇代谢可减缓脂吞噬^[23]。具体机制方面,实验观察到啮齿动物摄入乙醇后肝溶酶体的结构完整性被破坏,溶酶体在体内、体外的生物活性降低^[24],乙醇喂养的大鼠肝细胞中溶酶体的含量减少了42%,分析乙醇引起的脂滴降解延迟可能部分源于错误的溶酶体再生,之前有研究提示乙醇喂养的大鼠肝脏新生溶酶体的生成出现下降^[25]。最近在小鼠中也有类似发现,Schulze等^[7]研究表明,慢性乙醇摄入可损害Rab7(一种促进溶酶体向脂滴募集的小GTP酶),乙醇喂养的大鼠肝细胞溶酶体有聚集现象,表明溶酶体的流动性和弥散性受到部分阻碍。与同样处理的对照组大鼠肝细胞相比,经乙醇喂养的大鼠禁食后肝细胞Rab7活性下降了50%。总之,乙醇暴露对在溶酶体功能中起辅助作用的GTP酶有负性影响,提示乙醇摄入显著破坏了脂噬的降解(溶酶体)。

转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)是激活编码自噬、溶酶体生物发生和线粒体生物发生相关蛋白基因的主要转录因子^[26]。TFEB可促进脂吞噬,慢性乙醇摄入可损伤TFEB功能,使溶酶体生成减少,从而导致小鼠肝脏脂肪变性和肝损伤。急性和慢性乙醇喂养小鼠后,检测细胞核内(转录激活的)及胞质内(非激活的)TFEB在肝脏的表达,结果表明,急性乙醇灌胃组小鼠肝脏中TFEB核内容物显著增加,提示骤然的氧化应激反应可促进自噬;慢性乙醇喂养5~9周的小鼠肝细胞核内TFEB水平低于急性乙醇喂养小鼠,虽然导致慢性乙醇喂养的大鼠和小鼠核TFEB水平下降的机制尚未明确,但可明确的是TFEB介导的溶酶体生成增强了自噬流以保护乙醇诱导的肝损伤^[27]。

3 参与自噬对脂质代谢调控的相关基因

3.1 SIRT3 沉默信息调节因子2相关酶类3(silent mating type information regulation2 homolog-3, SIRT3)是一种主要位于线粒体内的NAD⁺依赖性去乙酰化酶,慢性酒精暴露可导致ALD模型小鼠肝内SIRT3上调,而基因敲除肝脏特异性SIRT3可诱导自

噬激活,从而减轻酒精摄入引起的肝损伤和脂质积累^[28]。

3.2 细胞色素P4502E1 细胞色素P4502E1 (CYP2E1) 是一种肝脏细胞色素P450药物代谢酶,是微粒体氧化酶系统中代谢乙醇的主要酶类,在肾、脑、肺、小肠和肝脏中广泛分布。肝脏是CYP2E1基因的主要表达器官,肝脏小叶中心肝细胞的内质网为该基因的主要表达区域,该区域CYP2E1的表达水平及活性氧自由基均较汇管区肝细胞高,对于长期饮酒人群,肝脏中央静脉周围是酒精性肝损伤的易损区域。目前有研究提示CYP2E1在酒精性脂肪性肝病发病机制中发挥重要作用。长期大量饮酒时肝脏CYP2E1水平升高,酒精性肝损伤病变程度与CYP2E1水平和脂质过氧化水平密切相关。CYP2E1来源的活性氧可通过抑制自噬而导致脂滴的积聚,CYP2E1促进了酒精诱导的肝毒性、脂肪变性和氧化应激^[29]。慢性乙醇诱导的脂肪肝至少部分依赖于CYP2E1。CYP2E1通过多种信号转导通路参与ALD的发病机制。酒精增加氧化应激可激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路,急性酒精性CYP2E1升高、氧化应激和JNK活化相互作用会抑制自噬,增加脂源性胆固醇调节元件结合蛋白,导致脂肪肝发生^[30]。

3.3 ALDH2 线粒体乙醛脱氢酶2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)在乙醇代谢物乙醛的解毒过程中起关键作用。研究表明,ALDH2通过调节自噬,在改善慢性酒精摄入引起的肝脏脂肪变性和炎症中发挥有益作用^[21]。

3.4 IRF1 自噬通过降解IRF1和破坏肝巨噬细胞线粒体而降低酒精对细胞的影响^[31]。研究表明,巨噬细胞自噬通过促进IRF1降解和清除线粒体损伤而抑制ALD所发生的巨噬细胞激活和炎症反应^[32]。

3.5 HIF-1 肝脏缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是机体维持氧稳态信号系统中关键的异二聚体,是介导生理性和病理性低氧反应的关键转录因子,小鼠肝脏中HIF-1b的缺失对ALD及脂肪变性有保护作用,该保护作用与FoxO3a(Forkhead box O3)激活自噬相关^[33]。

3.6 FoxO3a 在乙醇处理的原代肝细胞和小鼠肝脏中,FoxO3a蛋白的核转位和FoxO3a靶基因表达均增加。FoxO3a的过表达抑制了乙醇诱导的自噬相关基因的表达,增强了乙醇诱导的原代肝细胞死亡,提示FoxO3a是调节乙醇诱导的自噬和细胞存活的关键因素。

此外,与野生型小鼠相比,急性乙醇处理的Foxo3a^{-/-}小鼠自噬相关基因表达减少,但脂肪变性和肝损伤加重。白藜芦醇是一种SIRT1激动剂,可通过增加FoxO3a的去乙酰化表达而增强乙醇诱导的自噬相关基因的表达。推测调控FoxO3a自噬途径可能为ALD的治疗提供新靶点^[34]。

3.7 SNX10 分选连接蛋白10(sorting nexin-10, SNX-10)在核内溶酶体转运和稳定中具有调节作用,在分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)调节肝脏脂质代谢中也有重要作用。CMA的底物蛋白选择性靶向递送至溶酶体,这种选择性作用导致了目标蛋白质的定时降解,在酶代谢系统和胞内转录过程中起调节作用。研究表明,SNX10缺失通过抑制组织蛋白酶A的成熟增加了溶酶体相关膜蛋白2A的稳定性,导致CMA活性的增加,从而减轻了酒精性肝损伤和脂肪变性^[35]。

除以上基因外,亦有肠道菌群对酒精后自噬调控的报道。研究表明,鼠李糖乳杆菌及其培养上清处理细胞后自噬流加快,酒精诱导的自然杀伤B细胞和卵泡辅助T细胞数量减少,提示鼠李糖乳杆菌处理细胞后可通过对自噬的调节缓解酒精性脂肪性肝炎的进展^[36]。

4 通过调节自噬缓解酒精性肝损伤的药物

4.1 西洛他唑 西洛他唑是一种选择性III型磷酸二酯酶抑制剂, Lee等^[37]在乙醇(5 g/kg体质量)灌胃小鼠的腹腔内给予西洛他唑,观察细胞凋亡及AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号转导通路激活情况,结果表明西洛他唑激活了AMPK,增强了自噬活性,抑制了乙醇诱导的肝细胞凋亡。证实了西洛他唑主要通过AMPK信号转导通路保护乙醇诱导的肝细胞凋亡,提示西洛他唑可能成为治疗ALD的药物之一。

4.2 辛伐他汀 辛伐他汀是一种自噬诱导剂,其通过诱导自噬、减轻氧化应激、炎症和内质网应激诱导的细胞凋亡来预防和逆转酒精引起的肝损伤^[38]。

4.3 甘草 甘草是一种传统中药,在治疗多种疾病(包括肝病)方面已有一定的临床应用基础。Song等^[39]观察了甘草中香豆素对慢性 and 急性酒精性肝损伤动物模型肝脏的保护作用,结果表明在慢性或急性乙醇暴露下,香豆素可诱导自噬而显著降低酒精性肝毒性。

4.4 大麻二酚 氧化应激是酒精诱导脂肪变性的机制之一。研究表明大麻二酚可保护肝脏免受酒精引起的氧化应激导致的脂肪变性,其可能通过阻止氧化

应激的增加和JNK MAPK信号转导通路的激活以及缓解酒精对自噬的抑制来预防小鼠急性酒精性脂肪肝变性^[40]。

5 其他影响自噬的因素

研究表明,在乙醇中毒时,高锌摄入量可导致乙醇暴露小鼠的自噬增强;相反,缺锌与乙醇诱导的小鼠和细胞自噬受损一致。缺锌小鼠可表现出高度酒精性脂肪变性。此外,锌消耗加速了乙醇处理细胞的凋亡。酗酒者体内锌缺乏较常见,可能会导致自噬功能缺陷。该研究提示适当的锌摄入对乙醇诱导自噬是必需的^[41]。ALD患者适量补锌可能有利于缓解病情。

综上,自噬是维持肝细胞正常功能的关键,其在过度饮酒引起的脂肪性肝病中发挥重要作用。尽管酒精诱导的肝细胞自噬活性受摄入时间、暴露量及摄入方式等影响,目前可明确的是,乙醇的长期摄入会延缓这一过程所积累脂滴的脂噬。酒精性脂肪性肝病发病过程中导致脂滴降解延迟的原因主要有:①乙醇氧化可破坏脂噬机制(如改变溶酶体的结构和生物活性);②酒精代谢产物改变了脂滴膜的磷脂组成及驻留蛋白的含量,使其具有更强的膜抵抗脂质吞噬和脂解功能;③乙醇代谢通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和破坏线粒体功能而阻碍脂肪的线粒体氧化。综上,酗酒可引起慢性酒精中毒,可导致线粒体损伤、脂肪变性、细胞凋亡和坏死,这均可通过自噬进行调节。关于自噬在ALD中的其他作用机制还需更多研究明确,通过调控自噬而改善酒精性肝损伤具有较好的临床应用前景。

参考文献

- [1] KIM D, LI A A, GADIPARTHI C, et al. Changing trends in etiology-based annual mortality from chronic liver disease, from 2007 through 2016[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(4): 1154-1163.
- [2] GATICA D, LAHIRI V, KLIONSKY D J. Cargo recognition and degradation by selective autophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 233-242.
- [3] YOU M, FISCHER M, DEEG M A, et al. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP)[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(32): 29342-29347.
- [4] WEI X, SHI X, ZHONG W, et al. Chronic alcohol exposure disturbs lipid homeostasis at the adipose tissue-liver axis in mice: analysis of triacylglycerols using high-resolution mass spectrometry in combination with in vivo metabolite deuterium labeling[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55382.
- [5] KHARBANDA K K, TODERO S L, WARD B W, et al. Betaine administration corrects ethanol-induced defective VLDL secretion[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 327(1-2): 75-78.
- [6] RASINENI K, DONOHUE T M Jr, THOMES P G, et al. Ethanol-induced steatosis involves impairment of lipophagy, associated with reduced Dynamin2 activity[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(6): 501-512.
- [7] SCHULZE R J, RASINENI K, WELLER S G, et al. Ethanol exposure inhibits hepatocyte lipophagy by inactivating the small guanosine triphosphatase Rab7[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(2): 140-152.
- [8] FEI W, WANG H, FU X, et al. Conditions of endoplasmic reticulum stress stimulate lipid droplet formation in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Biochem J*, 2009, 424(1): 61-67.
- [9] BARBOSA A D, SAVAGE D B, SINIOSSOGLU S. Lipid droplet-organellar interactions: emerging roles in lipid metabolism[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 35: 91-97.
- [10] SINGH R, KAUSHIK S, WANG Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism[J]. *Nature*, 2009, 458(7242): 1131-1135.
- [11] KOUNAKIS K, CHANIOTAKIS M, MARKAKI M, et al. Emerging roles of lipophagy in health and disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 185.
- [12] 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(10 Pt B): 1178-1187.
- [13] 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.
- [14] 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): 3320-3335.
- [15] LI Y, ZONG W X, DING W X. Recycling the danger via lipid droplet biogenesis after autophagy[J]. *Autophagy*, 2017, 13(11): 1995-1997.
- [16] DONOHUE T M Jr, CEDERBAUM A I, FRENCH S W, et al. Role of the proteasome in ethanol-induced liver pathology[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(9): 1446-1459.
- [17] DONOHUE T M, CURRY-MCCOY T V, NANJI A A, et al. Lysosomal leakage and lack of adaptation of hepatoprotective enzyme contribute to enhanced susceptibility to ethanol-induced liver injury in female rats[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31(11): 1944-1952.
- [18] TORRUELLAS C, FRENCH S W, MEDICI V. Diagnosis of alcoholic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11684-11699.
- [19] LISTENBERGER L, TOWNSEND E, RICKERTSEN C, et al. Decreasing phosphatidylcholine on the surface of the lipid droplet correlates with altered protein binding and steatosis[J]. *Cells*, 2018, 7(12): 230.
- [20] ZAKHARI S, LI T K. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease[J]. *Hepatology*, 2007, 46(6): 2032-2039.
- [21] GUO R, XU X, BABCOCK S A, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 plays a beneficial role in ameliorating chronic alcohol-induced hepatic steatosis and inflammation through regulation of autophagy[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3): 647-656.
- [22] 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): 682-688.
- [23] MCVICKER BENITA L, RASINENI K, TUMA D J, et al. Lipid droplet accumulation and impaired fat efflux in polarized hepatic cells: consequences of ethanol metabolism[J]. *Int J Hepatol*, 2012, 2012: 978136.
- [24] THOMES P G, EHLERS R A, TRAMBLAY C S, et al. Multilevel regulation of autophagosome content by ethanol oxidation in HepG2 cells[J]. *Autophagy*, 2013, 9(1): 63-73.
- [25] 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):865-879.
- [26] SETTEMBRE C, MEDINA D L. TFEB and the CLEAR network[J]. *Methods Cell Biol*, 2015,126:45-62.
- [27] 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):1646-1648.
- [28] MA Y, CHAI H, DING Q, et al. Hepatic SIRT3 upregulation in response to chronic alcohol consumption contributes to alcoholic liver disease in mice[J]. *Front Physiol*, 2019,10:1042.
- [29] WU D, WANG X, ZHOU R, et al. Alcohol steatosis and cytotoxicity: the role of cytochrome P4502E1 and autophagy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012,53(6):1346-1357.
- [30] YANG L, WU D, WANG X, et al. Cytochrome P4502E1, oxidative stress, JNK, and autophagy in acute alcohol-induced fatty liver[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012,53(5):1170-1180.
- [31] WILLIAMS J A, DING W X. Role of autophagy in alcohol and drug-induced liver injury[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020,136:111075.
- [32] LIANG S, ZHONG Z, KIM S Y, et al. Murine macrophage autophagy protects against alcohol-induced liver injury by degrading interferon regulatory factor 1 (IRF1) and removing damaged mitochondria[J]. *J Biol Chem*, 2019,294(33):12359-12369.
- [33] NI H M, BHAKTA A, WANG S, et al. Role of hypoxia inducing factor-1 β in alcohol-induced autophagy, steatosis and liver injury in mice[J]. *PLoS One*, 2014,9(12):e115849.
- [34] NI H M, DU K, YOU M, et al. Critical role of FoxO3a in alcohol-induced autophagy and hepatotoxicity[J]. *Am J Pathol*, 2013,183(6):1815-1825.
- [35] YOU Y, LI W Z, 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.
- [36] CAI C, CHEN D Z, GE L C, et al. Synergistic effects of lactobacillus rhamnosus culture supernatant and bone marrow mesenchymal stem cells on the development of alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Am J Transl Res*, 2019,11(9):5703-5715.
- [37] LEE Y J, SHU M S, KIM J Y, et al. Cilostazol protects hepatocytes against alcohol-induced apoptosis via activation of AMPK pathway[J]. *PLoS One*, 2019,14(1):e0211415.
- [38] ATEF M M, HAFEZ Y M, ALSHENAWY H A, et al. Ameliorative effects of autophagy inducer, simvastatin on alcohol-induced liver disease in a rat model[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120:7679-7688.
- [39] SONG X, YIN S, HUO Y, et al. Glycycomarin ameliorates alcohol-induced hepatotoxicity via activation of Nrf2 and autophagy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015,89:135-146.
- [40] YANG L, ROZENFELD R, WU D, et al. Cannabidiol protects liver from binge alcohol-induced steatosis by mechanisms including inhibition of oxidative stress and increase in autophagy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014,68:260-267.
- [41] LIUZZI J P, NARAYANAN V, DOAN H, et al. Effect of zinc intake on hepatic autophagy during acute alcohol intoxication[J]. *Biometals*, 2018,31(2):217-232.

收稿日期: 2020-07-16

全敏, 段英, 邢卉春. 酒精性脂肪性肝病与细胞自噬研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021,13(3):25-29.