

# 脓毒症肝损伤与自噬

邢博民<sup>1</sup>, 郭娜<sup>1</sup>, 宁海慧<sup>1</sup>, 高翠敏<sup>1</sup>, 马玉清<sup>2</sup> (1.兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2.兰州大学第一医院 麻醉科, 兰州 730000)

**摘要:** 肝脏作为维持人体生命活动的重要器官之一, 参与生物合成、新陈代谢、生物转化和免疫防御等过程, 易受感染、创伤和休克等因素的侵害, 是脓毒症早期易受损害的器官之一。自噬是真核生物内普遍存在的生命现象, 在生理状态下自噬保护细胞免受外来刺激。在脓毒症所致的多器官损伤过程中, 自噬有一定的保护作用。本文就自噬与脓毒症肝损伤的最新研究进展进行综述。

**关键词:** 脓毒症; 自噬; 肝损伤

## Sepsis liver damage and autophagy

Xing Bomin<sup>1</sup>, Guo Na<sup>1</sup>, Ning Haihui<sup>1</sup>, Gao Cuimin<sup>1</sup>, Ma Yuqing<sup>2</sup> (1.The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China; 2.Department of Anesthesiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** As one of the important organs to maintain human life, liver is involved in the processes of biosynthesis, metabolism, biotransformation and immune defense. It is susceptible to infection, trauma, shock and other factors. It is one of the early vulnerable organs in sepsis. Autophagy is a ubiquitous life phenomenon in eukaryotes. Under physiological conditions, autophagy protects cells from external stimuli. In the process of multiple organ damage caused by sepsis, autophagy has a certain protective effect. This article reviewed the latest research progress on autophagy and sepsis liver injury.

**Key words:** Sepsis; Autophagy; Liver injury

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征, 可导致器官功能障碍甚至危及生命<sup>[1]</sup>。脓毒症病死率较高, 全世界总病例数约3000万, 病死人数约6000万<sup>[2]</sup>。肝脏在免疫系统和代谢反应中发挥重要作用, 肝功能障碍被认为是脓毒症预后不良的早期指标<sup>[3]</sup>。脓毒症肝损伤的发生率约为30%<sup>[4]</sup>, 急性肝衰竭时肝细胞大量坏死, 大量免疫复合物产生并激活补体系统、库普弗细胞及血管内皮细胞诱生促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素6 (interleukin6, IL-6) 等, 引起瀑布样炎症反应<sup>[5]</sup>, 减轻肝损伤可降低脓毒症患者的发病率和病死率。自噬是一种自食分解代谢途径, 通过去除错误折叠的蛋白质、受损的细胞器和脂滴以维持机体稳态<sup>[6]</sup>。正常情况下肝脏存在低水平的自噬, 在细胞饥饿、缺氧和感染

等诱导下自噬水平显著上调, 从而减轻器官功能障碍, 提高存活率。

## 1 脓毒症肝损伤的相关机制

肝脏是脓毒症最易受损的器官之一, 急性肝损伤可发生在脓毒症的任何阶段, 大多数肝损伤发生在脓毒症72 h内<sup>[7]</sup>, 脓毒症发生时, 中性粒细胞和单核细胞可释放白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF- $\alpha$ 等炎症因子, 诱发过度的氧化应激反应, 导致细胞代谢紊乱, 造成细胞损伤<sup>[8]</sup>。脓毒症肝损伤与肝脏微循环改变、线粒体损害、炎症反应亢进、免疫功能紊乱及机体天然屏障破坏等诸多因素有关<sup>[9]</sup>。

1.1 肝脏微循环改变 脓毒症发生时, 肝窦内皮细胞激活引起中性粒细胞和血小板聚集, 导致纤维蛋白沉积和微血栓形成, 加重了微循环障碍和肝损伤<sup>[5]</sup>。生理状态下, 内皮素1 (endothelin-1, ET-1) 具有强烈的缩血管作用, 脓毒症时肝脏微

血管对ET-1的敏感性增加,使肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)介导的肝窦血管收缩,肝窦灌注显著降低<sup>[10]</sup>。给予盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)大鼠以外源性ET-1,观察脓毒症时肝脏微循环的变化,可发现CLP组大鼠肝窦内皮细胞明显收缩,窦内血流阻力升高<sup>[11]</sup>。凝血酶和基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase1, MMP1)可激活蛋白酶激活受体1(proteinase-activated receptor, 1PAR1),导致内皮细胞功能障碍,血管通透性改变,微血管循环灌注减少,发生微循环障碍<sup>[12]</sup>。非结合血红素可损害脓毒症大鼠肝脏微循环,加重脓毒症相关脏器损伤,这可能与HSC介导的舒缩功能失调有关<sup>[13]</sup>。

**1.2 线粒体损伤** 线粒体是提供细胞生命活动所需能量的重要细胞器。脓毒症状态下,氧自由基和活性氧类产生增多、Ca<sup>2+</sup>超载、一氧化氮损伤及线粒体膜电位下降等造成线粒体损伤,细胞所需能量产生不足,造成多器官功能衰竭<sup>[14]</sup>。线粒体功能障碍是肝功能障碍的早期表现,脓毒症所致急性肝损伤主要受线粒体功能障碍和细胞能量耗竭的影响。当脓毒症发生时,细菌和内毒素可激活肝细胞,诱导活性氧的过度释放,导致肝线粒体损伤<sup>[15]</sup>。一氧化氮可抑制呼吸链中有电子传递功能的酶复合体I和IV,当TNF- $\alpha$ 和脂多糖等刺激肝脏库普弗细胞时,内源性一氧化氮生成增多,影响细胞内氧化磷酸化和ATP合成,造成能量代谢障碍<sup>[9]</sup>。脓毒症过量产生的活性氧作用于肝脏线粒体膜,使线粒体内的细胞色素氧化酶无法与氧气正常结合,导致呼吸链能量传递中断,细胞不能发挥正常功能<sup>[16]</sup>。脓毒症时,氧自由基可损伤线粒体,干扰细胞内外Ca<sup>2+</sup>平衡,大量Ca<sup>2+</sup>内流发生“钙超载”,线粒体功能发生障碍<sup>[17]</sup>。

**1.3 炎症反应亢进** 在感染状态下,机体发生氧化应激反应,产生的氧自由基和代谢产物进入肝脏,引起炎症因子大量释放<sup>[18]</sup>。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)介导核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)激活,诱导TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 等炎症因子的产生,继而TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 刺激肝细胞和库普弗细胞产生IL-6<sup>[19]</sup>。炎症因子过度生成和释放导致肝脏损伤,在脂多糖刺激下TNF- $\alpha$ 也可直接引起肝细胞损伤<sup>[20]</sup>。IL-27具有促进炎症反应的作用,与LPS一起显著增加巨噬细胞中p-Jun氨基端激酶(p-Jun N-terminal kinase, p-JNK)的表达,促进巨噬细胞中IL-6和TNF- $\alpha$ 等炎症因子产生并导致肝损伤<sup>[21]</sup>。脓毒症晚期的主要炎症因子高迁移率蛋

白B与晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)、TLR等结合使MAPK、p38-MAPK途径活化启动NF- $\kappa$ B通路,导致炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-18等产生,加重炎症反应<sup>[22]</sup>。

**1.4 内质网应激** 内质网是细胞重要的细胞器,负责蛋白质的折叠、翻译后修饰和转运、钙储存、脂质合成和碳水化合物代谢<sup>[23]</sup>。在细菌或有毒物质侵袭后,内质网肥大引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),使肝细胞产生浆细胞的能力和解毒功能受到影响<sup>[24]</sup>。持久的肝细胞ERS可能引起肝细胞坏死,最终导致肝损伤<sup>[25]</sup>。在正常细胞中,CCAAT结合蛋白同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)表达较低,但在ERS下显著升高,加重脓毒症肝细胞凋亡<sup>[26]</sup>。

**1.5 库普弗细胞** 库普弗细胞是天然免疫细胞,可清除坏死细胞及细胞碎片,维持肝脏稳态。库普弗细胞可通过病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(pathogen-induced damage-associated molecular patterns, DAMPs)感知肝脏损伤<sup>[27]</sup>。库普弗细胞被活化后可产生大量细胞因子如IL-1、TNF- $\alpha$ ,还可诱导肝窦内皮细胞和肝细胞表达细胞黏附分子1,促进细胞毒性T细胞攻击和破坏肝细胞,使肝细胞大量坏死<sup>[28]</sup>。库普弗细胞负责在脓毒症早期产生炎症细胞因子,介导脓毒症所致的肝损伤<sup>[14]</sup>。脂多糖能刺激库普弗细胞分泌TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-12和IL-18等。其中IL-18是脂多糖所致肝脏损伤的主要原因,IL-18可引起干扰素- $\gamma$ 分泌,继而TNF- $\alpha$ 水平增高,CD14表达上调,从而使肝细胞凋亡<sup>[29]</sup>。IL-27可通过调节库普弗细胞前列腺素E2的分泌而参与T细胞分化过程,在脂多糖刺激下,库普弗细胞JNK信号转导通路磷酸化增加,随后促炎因子IL-6和TNF- $\alpha$ 产生,加重脓毒症肝损伤<sup>[30]</sup>。

## 2 自噬及其作用

自噬是真核生物中一种进化保守的溶酶体依赖性分解代谢途径<sup>[31]</sup>。根据溶酶体转运机制,哺乳动物的自噬有巨自噬、分子伴侣介导的自噬和微自噬3种方式。通常所说的自噬为巨自噬,巨自噬分为起始、囊泡延长和关闭、融合、降解4个阶段<sup>[32]</sup>,每一阶段由自噬相关基因(autophagy-related genes, Atgs)及其蛋白产物严格调控<sup>[33]</sup>。在脓毒症中激活的自噬下调了炎症反应,减轻了各种组织和器官的炎症损伤。血红素氧化酶-1介导的自噬可通过调节凋亡相关基因的表达来保护肝脏免受脓毒症的伤害,增强了肝脏自噬在败血症中的活性<sup>[34]</sup>。在基础

条件下,细胞内都存在较低水平的自噬,在饥饿、缺氧、内质网应激、感染和DNA损伤等情况下会诱导高水平的自噬,自噬通过杀灭病原体并呈递抗原,参与信号转导,调节凝血等机制保护机体免受伤害。

**2.1 杀灭病原体** 病原体主要通过PAMPs和DAMPs诱导自噬,根据PAMP和DAMPs的性质和定位,自噬细胞选择性地捕获感染过程中激活的病原体。自噬通过免疫细胞参与宿主对入侵病原体的清除。自噬参与中性粒细胞的抗菌过程,包括抗菌分泌调节和吞噬病原体<sup>[21]</sup>。巨噬细胞自噬可选择性降解IL-1 $\beta$ 溶酶体,抑制炎症小体NLRP3激活,减少IL-1 $\beta$ 分泌<sup>[35]</sup>。自噬相关基因*Atgs*也在宿主防御病原体中发挥重要作用:*Atgs*可直接参与病原体的消除,将细菌抗原物质传递到免疫系统,促进淋巴细胞内稳态;ATG7可调节胰岛素信号介导的病原体抵抗,在宿主对感染的防御中表现出抗菌活性<sup>[36]</sup>。自噬可利用P62蛋白将泛素化的胞质蛋白传递给自噬溶酶体,转化为新的杀菌肽,有效杀死病原体<sup>[37]</sup>。

**2.2 参与免疫反应** 病原体进入自噬体后与溶酶体融合,自噬溶酶体降解病原体后将抗原传递给主要组织相容性复合体II类分子(major histocompatibility complex class II, MHC II),后者经过加工递呈给CD4 T细胞,引发免疫反应<sup>[38]</sup>。LC3相关噬菌体(LC3-associated phagocytosis, LAP)与病原体的免疫识别有关,研究证实LAP激活促进了MHC II类分子向CD4 T细胞的抗原提呈,在巨噬细胞中,LAP稳定和维持抗原水平导致MHC II表达增多<sup>[39]</sup>。在ATG5缺乏时自噬减少,同源T细胞的抗原提呈减少,发生免疫抑制<sup>[40]</sup>。自噬作为脓毒症炎症反应的重要调节器,通过免疫反应参与脓毒症过程。*Atg7*参与了脓毒症炎症的激活过程。*Atg7*基因敲除的脓毒症小鼠中性粒细胞浸润增加,导致IL-1 $\beta$ 产生增多,炎症小体激活增加。自噬通过负调节Nod样受体蛋白-3(Nod-like receptor pyrin domain 3, NL-RP3)炎症小体的激活,可减少IL-1 $\beta$ 前体的产生<sup>[41]</sup>。自噬还可清除受损的线粒体,使线粒体来源的DAMPs释放减少,从而抑制炎症小体的激活<sup>[42]</sup>。自噬通过调节炎症反应来保护机体,其可能机制:①通过调节炎症相关转录因子,如NF- $\kappa$ B红细胞衍生核因子2样蛋白2的表达;②调节炎症复合物的活化;③调节炎症细胞因子的产生和降解;④促进死亡细胞的清除,调节吞噬作用<sup>[43]</sup>。

### 3 自噬相关调节机制

**3.1 自噬胆碱能抗炎通路** 胆碱能抗炎通路对机体炎

症反应的发生与发展具有重要作用,其调控机制目前公认的有抑制细胞因子、趋化因子的产生与释放,阻断核NF- $\kappa$ B、JAK/STAT等的活化。烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ (nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$ ,  $\alpha 7$ nAChR)作为该通路的关键干预靶标,改善其活性可降低脓毒症中炎症因子及高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)的释放<sup>[22]</sup>。GTS-21是一种选择性 $\alpha 7$ nAChR激动剂,可通过“胆碱能抗炎途径”参与免疫调节,具有抗炎和抗凋亡作用。GTS-21通过增强脓毒症小鼠的肝脏自噬来改善脓毒症所致的肝损伤。脓毒症时Atg5和LC3-II在肝脏表达增加,GTS-21作用下Atg5和Atg7的表达增强,表明GTS-21促进了脓毒性肝吞噬细胞的变形,从而促进了成熟自噬体的形成<sup>[44]</sup>。王洪雨等<sup>[45]</sup>研究表明激活胆碱能抗炎通路可改善自噬流,增强自噬水平,使脓毒症小鼠血清中丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶水平显著降低,发挥保护肝脏作用。

**3.2 自噬相关信号转导通路** 自噬可能通过TLR信号转导通路调节炎症细胞因子的表达,从而影响中性粒细胞的迁移。T淋巴细胞中,自噬可能是通过NF- $\kappa$ B信号转导通路影响凋亡,研究表明增强NF- $\kappa$ B活性可阻止T淋巴细胞的凋亡,降低脓毒症小鼠的病死率,脓毒症时自噬参与Treg功能的调节过程,有助于调整免疫紊乱状态<sup>[46]</sup>。自噬与炎症和免疫有关,脓毒症中的自噬增强可使异常巨噬细胞活化,调节巨噬细胞极化现象,减少炎症体的活化和释放而发挥保护作用,这可能与NF- $\kappa$ B, mTOR和PI3K/AKT等信号转导通路有关<sup>[43]</sup>。NF- $\kappa$ B在肝脏相关疾病的发生发展中具有重要作用,当机体受到病原体和细菌等侵袭时,其在细胞浆内被激活,核定位信号暴露,核因子进入细胞核,与 $\kappa$ B基因位点结合,导致各种炎症因子和凋亡因子的转录和翻译<sup>[47]</sup>,血红素氧合酶-1通过促进Beclin-1/PI3KC3复合物的形成增强自噬流,增强的自噬活性通过抑制NF- $\kappa$ B而减轻其诱导的凋亡<sup>[48]</sup>。

**3.3 自噬调节凝血功能** 中性粒细胞胞外诱捕网可增强中性粒细胞与血小板的黏附,促进血小板介导的促凝反应,导致脓毒症凝血功能障碍。病原体等可激活血小板释放P-选择素,其可与中性粒细胞表面的P-选择素糖蛋白配体-1相结合。此外,血小板TLR可与中性粒细胞上的TLR结合,共同促进中性粒细胞与血小板的黏附,中性粒细胞胞外诱捕网可通过血小板介导及非血小板介导两种途径促进凝血酶的生成,促进血液高凝,加重凝血功能障碍<sup>[49]</sup>,中性

粒细胞可促进血栓的形成,进而影响凝血功能,中性粒细胞胞外诱捕网可导致凝血系统过度激活,自噬参与其形成过程,可对凝血活性产生影响。

#### 4 自噬与脓毒症肝损伤

自噬在脓毒症肝损伤中发挥重要作用。脓毒症病死患者肝脏及脓毒症小鼠模型早期阶段可观察到明显的自噬体积累。Wang等<sup>[50]</sup>研究表明硫代喹酮组LC3、beclin1和IL-10的表达显著上调,p62、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MCP-1和TNF- $\alpha$ 表达被抑制,提示上调自噬可保护脓毒症肝损伤。脓毒症期间血红素加氧酶-1介导的自噬对肝脏损伤和细胞凋亡有保护作用,对危重患者的肝组织进行活检可观察到p62的明显积累及肝脏损伤现象<sup>[51]</sup>。京尼平可增加自噬体数量,表现为LC3-II升高和p62降低,提高脓毒症小鼠的存活率<sup>[52]</sup>。时红波等<sup>[53]</sup>在小鼠急性肝损伤模型中发现,雷帕霉素可显著提高LC3-II的表达,小鼠肝脏出血、炎症细胞浸润及肝细胞凋亡减轻,TNF- $\alpha$ 、IL-6表达减少,小鼠生存率显著提高;自噬抑制剂3-MA作用后出现相反结果,说明增强自噬对脓毒症肝损伤有一定的保护作用。在肝细胞Atg5或Atg7基因敲除小鼠中,脂多糖/D-氨基半乳糖诱导的急性肝损伤小鼠较正常小鼠的肝细胞凋亡和肝脏病理损伤更严重,提示自噬是肝细胞存活和维持肝内稳态的关键因素<sup>[54]</sup>。

#### 5 总结与展望

肝脏是脓毒症早期较易侵害及损伤的器官之一,脓症患者早期肝功能障碍是预后不良的独立危险因素。研究自噬与脓毒症肝损伤可为预防和治疗提供思路,调节自噬治疗脓毒症导致的相关器官损伤有望成为脓毒症治疗的潜在途径。

#### 参考文献

- [1] 周洪文,刘健君,廖明翠,等. 脓毒症急性肾损伤短期预后个体化预测模型列线图的建立及验证[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(6):473-479.
- [2] HSU C. Autophagy: a potential target for rescuing sepsis-induced hepatic failure[J]. Chin J Physiol,2019,62(2):53-62.
- [3] JIANG Z, BO L, MENG Y, et al. Overexpression of homeodomain-interacting protein kinase 2 (HIPK2) attenuates sepsis-mediated liver injury by restoring autophagy[J]. Cell Death Dis,2018,9(9):847.
- [4] 丁仁戡,林园,马晓春. 如何认识脓毒症肝损伤[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(11):998-1001.
- [5] 蔺淑梅,贾海娟,杨雪亮,等. 急性肝衰竭大鼠血清激活蛋白C的变化及其意义[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2020,12(3):72-78.
- [6] ALLAIRE M, RAUTOU P E, CODOGNO P, et al. Autophagy in liver diseases: time for translation?[J] J Hepatol,2019,70(5):985-998.
- [7] 魏桂枝,肖扬,王莉,等. 大鼠脓毒症模型中丹参素对炎症性肝损伤的作用研究[J]. 临床急诊杂志,2021,22(1):76-80.

- [8] 杨勇,高甜甜,吴狄凌,等. FAM134B介导的内质网自噬对脓毒症的影响[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(17):11-17.
- [9] 葛赞,黄曼,马岳峰. 自噬在脓毒症发生发展中作用的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志,2017,26(11):1330-1333.
- [10] 赵广明,胡占升. 脓毒症肝损伤的发病机制与治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志,2019,44(6):515-520.
- [11] 杨薇,刘清泉,杨华升. 脓毒症相关肝损伤中医药治疗思路[J]. 世界中医药,2014,9(3):291-295.
- [12] LELUBRE C, VINCENT J L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis[J]. Nat Rev Nephrol,2018,14(7):417-427.
- [13] ENGLERT F A, SEIDEL R A, GALLER K, et al. Labile heme impairs hepatic microcirculation and promotes hepatic injury[J]. Arch Biochem Biophys,2019,672:108075.
- [14] 姚咏明,张艳敏. 脓毒症发病机制最新认识[J]. 医学研究生学报,2017,30(7):678-683.
- [15] XING W, YANG L, PENG Y, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates sepsis-induced injury and mitochondrial dysfunction in liver via AMPK-mediated autophagy flux[J]. Biosci Rep,2017,37(4):BSR20170934.
- [16] 管建慧,易钊泉. 脓毒症肝损伤的致病机制及治疗新进展[J]. 中国急救医学,2019,39(6):601-604.
- [17] 肖雅文,王毅,潘鹏飞,等. 脓毒症线粒体损伤的研究进展[J]. 新疆医学,2019,49(3):225-229.
- [18] 李娜娜,张馨予,杨威,等. PPAR- $\beta$ 在脓毒症肝损伤中的保护作用[J]. 中国普外基础与临床杂志,2019,26(12):1495-1499.
- [19] 菅朝慧,包玉倩. 自噬与非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版),2018,38(6):690-694.
- [20] SAVIO L E B, DE ANDRADE MELLO P, et al. CD39 limits P2X7 receptor inflammatory signaling and attenuates sepsis-induced liver injury[J]. J Hepatol,2017,67(4):716-726.
- [21] FAN J, ZHANG YC, ZHENG D F, et al. IL-27 is elevated in sepsis with acute hepatic injury and promotes hepatic damage and inflammation in the CLP model[J]. Cytokine,2020,127:154936.
- [22] 覃小梅.  $\alpha$ 7nAChR在小鼠脓毒症急性肝损伤的作用及GTS-21干预研究[D]. 衡阳:南华大学,2016.
- [23] CHEN H G, HAN H Z, LI Y, et al. Hydrogen alleviated organ injury and dysfunction in sepsis: the role of cross-talk between autophagy and endoplasmic reticulum stress: experimental research[J]. Int Immunopharmacol,2020,78:106049.
- [24] 钟卫卫,林世德. 内质网应激与肝损伤研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(10):1021-1025.
- [25] SHI T, SONG W, XU R. Autophagy and ER stress in LPS/GalN-induced acute liver injury[J]. Mol Med Rep,2017,16(5):7001-7005.
- [26] QIAN W J, CHENG Q H. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis signal pathway is involved in sepsis-induced liver injury[J]. Int J Clin Exp Pathol,2017,10(9):9990-9997.
- [27] DONG X, LIU J, XU Y, et al. Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice[J]. Exp Ther Med,2019,17(5):3835-3847.
- [28] 张书娟,韩丽丽,万献尧. 脓毒症肝损伤的特点[J]. 中华医学杂志,2017,97(23):1828-1830.
- [29] WOŹNICA E A, INGLOT M, WOŹNICA R K, et al. Liver dysfunction in sepsis[J]. Adv Clin Exp Med, 2018,27(4):547-551.
- [30] 范晶. 白介素-27在脓毒症相关性急性肝损伤中的作用和初步机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2020.
- [31] 全敏,王琦,成军. 丙型肝炎病毒与细胞自噬相互作用研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6(6):101-103.

- [32] CUOMO F, ALTUCCI L, COBELLIS G. Autophagy function and dysfunction: potential drugs as anti-cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10):1465.
- [33] KHAMBU B, YAN S, HUDA N, et al. Homeostatic role of autophagy in hepatocytes[J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38(4):308-319.
- [34] QIU P, LIU Y, ZHANG J. Review: the role and mechanisms of macrophage autophagy in sepsis[J]. *Inflammation*, 2019, 42(1):6-19.
- [35] 成梦群, 尹健彬, 张旋. 巨噬细胞自噬在炎症性疾病中的作用研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(21):35-38.
- [36] PU Q, GAN C, LI R, et al. Atg7 deficiency intensifies inflammasome activation and pyroptosis in *Pseudomonas* sepsis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(8):3205-3213.
- [37] 李雯, 练睿, 沈美佳, 等. 自噬—脓毒症的潜在治疗途径[J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(19):160-164.
- [38] GERMIC N, FRANGEZ Z, YOUSEFI S, et al. Regulation of the innate immune system by autophagy: monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4):715-727.
- [39] LIGEON L A, LOI M, MÜNZ C. LC3-associated phagocytosis and antigen presentation[J]. *Curr Protoc Immunol*, 2018, 123(1):e60.
- [40] YIN X, XIN H, MAO S, et al. The role of autophagy in a sepsis: protection and injury to organs[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1071.
- [41] 袁清红, 郑菲, 刘强胜, 等. 大麻素2型受体调控自噬在脓毒症治疗中的研究进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2019, 40(1):169-172.
- [42] 吴玲玲, 于化鹏, 陈丽嫦, 等. 炎症小体与自噬相互调控关系研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(13):1011-1015.
- [43] 聂静云, 康富贵, 张琛涵, 等. 硫化氢调节自噬保护脓毒症器官损伤的机制研究[J/OL]. *中国普外基础与临床杂志*:1-6[2021-01-11].
- [44] WU X J, YAN X T, YANG X M, et al. GTS-21 ameliorates polymicrobial sepsis-induced hepatic injury by modulating autophagy through  $\alpha 7nAChRs$  in mice[J]. *Cytokine*, 2020, 128:155019.
- [45] 王洪雨, 陈凯, 宋学敏, 等. 脓毒症小鼠肝损伤时胆碱能抗炎通路与自噬的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(2):239-242.
- [46] 张卉, 冯永文, 姚咏明. 自噬在脓毒症免疫反应中的潜在作用与意义[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(2):131-134.
- [47] 王倩. Gas6在LPS/D-GalN诱导的小鼠急性肝损伤中作用及其机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2020.
- [48] 刘先保, 姚漫婷, 朱瑞燕, 等. NF- $\kappa$ B及自噬在盲肠结扎穿孔诱导脓毒症脑病大鼠海马凋亡中的作用[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(9):1623-1629.
- [49] 张芳晓, 章志丹, 马晓春. 中性粒细胞胞外诱捕网与脓毒症凝血功能障碍的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(8):752-755.
- [50] WANG F, LEI X, ZHAO Y, et al. Protective role of thymoquinone in sepsis-induced liver injury in BALB/c mice[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3):1985-1992.
- [51] THIESSEN S E, DERESE I, DERDE S, et al. The role of autophagy in critical illness-induced liver damage[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14150.
- [52] CHO H I, KIM S J, CHOI J W, et al. Genipin alleviates sepsis-induced liver injury by restoring autophagy[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(6):980-991.
- [53] 时红波, 时红林, 张向颖, 等. 细胞自噬在D-氨基半乳糖/脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤模型中的保护作用及机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(2):329-333.
- [54] 王玥, 施晓雷. 自噬在常见肝脏疾病中作用机制的研究进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2019, 31(4):244-247.

收稿日期: 2020-10-12

邢博民, 郭娜, 宁海慧, 等. 脓毒症肝损伤与自噬[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021, 13(3):37-41.