

自噬在急性肝衰竭中研究进展

张璐懿, 陈倩, 石春霞, 龚作炯 (武汉大学人民医院 感染科, 湖北 武汉 430060)

摘要: 自噬是细胞清除自身异常或多余大分子和细胞器的过程, 对细胞和机体维持生存是必需的。肝脏是自噬水平较高的器官, 急性肝衰竭可在短时间内因各种原因导致肝细胞大量损伤而造成严重后果。在急性肝衰竭中, 一些病因及机体环境会对自噬水平产生影响进而影响疾病进程, 从该角度着手研究可为急性肝衰竭的预防和治疗开拓新的方向。

关键词: 自噬; 急性肝衰竭; 炎症反应

Research progress of autophagy on acute liver failure

Zhang Luyi, Chen Qian, Shi Chunxia, Gong Zuojiang (Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Autophagy is a process that cells degrade abnormal or redundant macromolecules and organelles, which is necessary for the survival of cells and the body. Liver is an organ with a high level of autophagy. Acute liver failure is a serious consequence of a large number of liver cell damage caused by various reasons in a short period. In acute liver failure, some causes and the environment will have a certain impact on autophagy and then affect the development of the disease. Studying on this perspective may be able to discover new prophylactic or treatment directions for acute liver failure.

Key words: Autophagy; Acute liver failure; Inflammatory response

急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 是指各种原因导致的突发大量肝细胞损伤, 出现罕见且严重的后果, 患者可在数天或数周内死亡。在发达国家, ALF病因主要包括对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 毒性、特异药物、肝缺血、乙型肝炎及自身免疫性肝炎; 在发展中国家, 甲型肝炎、乙型肝炎和戊型肝炎为主要原因^[1]。尽管ALF发病率不高, 但有逐渐上升趋势, 会影响所有器官系统, 占用较多医疗资源, 对其相关研究具有现实意义。自噬是细胞结构在溶酶体中降解的过程, 其在维护细胞、组织和机体稳态中发挥至关重要的作用。研究表明, 自噬相关基因突变与人类多种疾病相关, 这也为研究者通过自噬通路来寻找新的治疗靶点提供了方向^[2]。肝脏富含溶酶体, 并具有高水平的由代谢应激引起的自噬。肝脏自噬可为饥饿的细胞提供氨基酸、葡萄糖和游离脂肪酸, 用于能量生产和合成新的大分子物质, 还可控制线粒

体等细胞器的质量和数量, 在细胞活动中发挥重要作用^[3]。在ALF发生过程中, 自噬可受多因素影响, 机体内自噬水平提高对保护肝脏起到积极作用。

1 自噬概述

自噬是一种进化上保守的应激反应过程, 可将多余的或具有潜在危险的细胞内容物 (如受损的线粒体或入侵的病原体) 置于自噬体中, 然后递送到溶酶体中降解^[4]。自噬有巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬3种, 其中最常见的是巨自噬^[5]。自噬过程大致包括5个阶段: 起始、延伸、自噬体形成、自噬体融合及降解。自噬的诱导因素使自噬相关蛋白 (autophagy-related proteins, ATGs) 被募集到吞噬泡装配位点, 隔离膜成核形成一个杯状结构, 即吞噬泡; 质膜、线粒体膜、再循环核内体和高尔基复合体这些生物膜通过捐献膜材料促使隔离膜伸长, 弯曲的膜逐渐伸长并包入一部分细胞质形成一个球形吞噬泡, 而要被降解的物质就在细胞质中, 隔离膜封闭产生双层囊泡就形成了自噬体。当大多数ATGs被清除后, 自噬体沿着微管送至溶酶体, 自噬体的外膜和溶酶体膜融合形成自噬溶酶

体;然后自噬体内单层膜释放内容物至溶酶体腔中,最终通过自噬溶酶体的水解环境将需要降解的物质进行降解^[6]。在该过程中一些重要分子备受关注,如自噬的起始UNC51样激酶1(UNC-51-like-kinase 1, ULK1), ULK1激酶复合物的活性受雷帕霉素复合物1(rapamycin complex 1, mTORC1)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)调控,当营养充足时mTORC1被激活,磷酸化ULK1(S757)抑制其激活,相反,当细胞能量不足时激活AMPK磷酸化ULK1的不同位点如S317、S777以激活ULK1,ULK1被激活会进一步磷酸化Beclin1,进而进一步募集自噬所需的相关蛋白^[7,8]。微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain3, LC3)和p62常被作为自噬通量的标志。LC3 I向LC3 II转化表明自噬泡的关闭,p62降解则表明自噬体和溶酶体的融合^[9]。大量自噬相关研究均以LC3来反映细胞自噬水平。

2 自噬与ALF

2.1 APAP毒性 APAP过量是发达国家最常见的ALF病因。在治疗剂量时,大多数APAP会被Ⅱ期结合酶(主要是UDP-葡萄糖醛糖基转移酶)和磺基转移酶代谢,将其转化为无毒化合物后随尿液排出体外。其余的APAP,约5%~9%被细胞色素P450酶代谢为高反应中间代谢产物N-乙酰-对-本醌亚胺(N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI),通常NAPQI与谷胱甘肽(glutathione, GSH)结合后快速解毒,但当APAP过量后,Ⅱ期代谢酶饱和,过量的NAPQI会耗尽GSH,导致细胞蛋白尤其是线粒体蛋白中的巯基与其共价结合,导致线粒体功能障碍,损伤的线粒体会释放线粒体细胞死亡因子及增加氧化应激,最终导致肝细胞坏死。线粒体损伤在APAP诱导的肝损伤中发挥重要作用,线粒体依靠自身质量控制机制来保证细胞内线粒体的功能即线粒体自噬,而PINK1-Parkin途径是调节线粒体自噬的主要途径之一^[10,11]。早期使用N-乙酰半胱氨酸(活性氧清除剂)是对抗APAP诱导ALF的有效方案,但狭窄的治疗窗口期限制了其应用^[11]。自噬所带来的益处也受到了学者们的关注。有研究表明,APAP在原代培养的小鼠肝细胞中可诱导自噬,自噬通过去除损伤的线粒体而降低APAP导致的肝细胞损伤;也有研究证实过量APAP会损害自噬通量^[12,13]。其得出相反结论主要是因APAP处理剂量的差异,当APAP剂量在2.5 mmol/L或5 mmol/L时可诱导自噬,而当APAP > 15 mmol/L时则会明显抑制肝细胞自噬。但不论在何种情况下,自噬始终表现出对

肝细胞的保护作用。肝再生增强剂(augmenter of liver regeneration, ALR)处理在APAP过量的小鼠中表现为保护作用,其可促进小鼠肝组织中LC3 I向LC3 II的转化及p62的降解,说明可通过激活自噬途径来预防APAP肝毒性,其具体机制可能是通过阻止含半胱氨酸的天冬氨酸裂解酶3和细胞凋亡而实现^[14]。非瑟酮(Fisetin, FST)(50 μmol/L)可通过自噬相关蛋白5(autophagy-related protein5, ATG5)途径促进肝L02细胞自噬及通过自噬抑制炎症小体减少APAP造成的损伤^[15]。在不同实验条件下,FST对自噬有不同影响,如在PC12细胞中,10 μmol/L和20 μmol/L的FST抑制衣霉素引起的自噬^[16]。自噬过程受很多因素调控,药物剂量或研究对象不同可能得到不同结果。

目前关于过量服用APAP引起的急性炎症反应是加剧肝损伤进展还是起到保护作用仍存在争议^[17,18]。ALF是一种炎症介导的肝细胞损伤过程,炎症过程的关键是被称为炎症小体的复合物激活了含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)。肝脏中最常讨论的炎症小体是NLRP1和NLRP3^[19]。有研究表明抗炎药物的使用使细胞自噬水平升高,炎症因子释放水平降低对肝细胞起到了一定的保护作用。如瑞香素(Daphnetin)是一种具有抗炎特性的药物,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和d-氨基半乳糖(D-galactosamine, D-Gal)诱导的小鼠ALF模型中,能够增加自噬相关蛋白ATG16、12、7、5、3的表达及LC3 II与LC3 I的比例,降低丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素1β(interleukin 1β, IL-1β)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、丙二醛和髓过氧化酶水平,抑制LPS/d-Gal诱导的NLRP3、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号转导通路的激活^[20]。再如鸢尾黄素(tectorigenin)是一种具有抗增殖、抗炎和抗氧化作用的药物,可通过促进自噬抑制炎症细胞因子的产生,降低ALT、AST水平及暴发性肝衰竭小鼠的死亡率,其通过减轻Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)的表达抑制MAPK和NF-κB信号转导通路的活化^[21]。在免疫细胞研究中也发现,自噬的增加可促进包含caspase募集结构域的斑点样蛋白的降解,从而抑制NLRP3炎症小体的组装^[22]。以上研究均认为炎症反应是对机体的进一步损伤,

通过增强自噬可降低炎症反应从而达到保护机体目的。但也有学者认为, APAP过量的病理过程中, 在肝脏外部激活炎症小体后将中性粒细胞和巨噬细胞募集到肝脏是为清除坏死的细胞碎片, 并为肝细胞的再生腾出空间^[19]。虽然以上研究对炎症反应的作用持相反观点, 但并不影响自噬增强而带来的保护作用。假如炎症反应的作用主要是清除坏死的细胞碎片, 那么自噬的增强也能帮助清除坏死物质从而减轻免疫细胞的负担, 其具体机制还待进一步证实。

2.2 特异药物性ALF 在发达国家, 特异药物引起的肝损伤是仅次于APAP过量引起ALF的第2大常见原因。特异药物导致的ALF和APAP过量同样属于药物引起的ALF。在所有药物引起的肝损伤患者中, 有10%出现ALF。抗生素造成的药物性肝损伤最常见。因抗生素在临床上应用广泛, 且使用剂量较大, 增加了其造成肝损伤的风险^[1]。顺铂(cisplatin)是一种常用的抗肿瘤药物, 其介导的肝损伤机制尚不明确, 炎症反应是其中可能机制之一。一项研究中证实顺铂抑制了大鼠自噬, 激活NLRP3表达且增加大鼠肝脏和肾脏的炎症因子水平^[23]。关于自噬与炎症反应的相关性, 与APAP过量中所讨论的机制相同。但也有研究发现, 顺铂无法单独改变人肝L02细胞的自噬水平, 研究者认为L02细胞凋亡仅为正常细胞对顺铂的细胞毒性反应^[24]。在一项关于急性肾损伤的研究中, 顺铂可增加小鼠肾细胞损伤期间的自噬水平^[25]。因此, 顺铂对调节自噬的作用还有待进一步证实。依法韦仑(efavirenz, EFV)是非核苷酸类逆转录酶抑制剂, 与肝细胞死亡和肝损伤相关^[26]。EFV诱发的肝损伤机制尚不明确, 但其可能与自噬应激引起的细胞死亡相关。尽管中等剂量的EFV可激活自噬, 但对受损线粒体的自噬降解需求超过细胞能力时就会导致自噬通量受损, 从而促进自噬应激, 导致受损和功能异常的线粒体聚集, 最终导致细胞死亡。自噬的药理学抑制还加剧了EFV对细胞的损害^[27]。由此可见, 激活自噬是保护肝细胞的机制之一, 在EFV所致肝损伤中, 促进自噬有利于对肝脏的保护。

2.3 肝炎病毒性ALF 病毒性肝炎是发展中国家ALF的重要病因。在发展中国家, 戊型肝炎病毒性ALF占ALF总病例的20%~40%^[28]。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染作为全世界ALF的重要病因, 尚缺乏可用的动物模型, 相关研究难以开展^[29]。HBV可诱导宿主细胞激活早期自噬, 也不

影响自噬体与溶酶体的融合, 但HBV的X蛋白可通过干扰酸化损害溶酶体的降解能力。病毒可拦截自噬途径中的成分来促进自身的存活。HBV能够按照自我复制的需求变化来调节自噬水平, HBV非结构蛋白可直接或间接与ULK1/Beclin1/PI3KC3结合, 触发内质网应激诱导复杂信号级联反应来启动自噬, 从而促进其在宿主细胞内的复制^[30,31]。HBV还可通过调节活性氧产生和自噬来逃离免疫系统并促进慢性感染而抑制免疫细胞外陷阱的释放^[32]。HBV并非真正促进自噬的发生, 不完全自噬是HBV复制和生存依赖的工具。有研究表明, 绿茶中的主要多酚表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)可通过增加溶酶体酸化来对抗HBV诱导的自噬, 同时抑制HBV复制^[33]。新感染HBV或HBV再激活可能导致ALF^[1]。如何利用HBV与自噬间的关系来阻止ALF的发生发展仍需继续探索。

2.4 肝缺血性ALF 导致肝脏缺血性ALF的原因较多, 如低血容量性休克、脓毒性休克、各种原因导致的缺氧等。因血容量和心功能可快速改善, 因缺血导致的急性肝衰竭短期预后良好, 但血流动力学造成的远期不良影响尚未明确^[34]。在缺血再灌注损伤中, 血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)被证实可发挥保护作用。在肝移植中, 异位肝HO-1的过度表达激活了细胞内SIRT1-自噬轴, 从而在肝移植受体中发挥关键的细胞自卫作用, 在缺血再灌注损伤中具有治疗潜力^[35]。在其他一些研究中, HO-1表达升高被证实可减轻ALF。HO-1诱导或骨髓间充质干细胞移植可降低LPS/D-Gal诱导ALF小鼠的ALT、AST、总胆红素、氨和炎症细胞因子水平, 抑制中性粒细胞浸润、氧化活性和肝细胞凋亡, 锌原卟啉(HO-1活性抑制剂)可部分抵消此保护作用, 表明HO-1在该过程中起关键作用^[36]。将间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植到d-Gal诱导的ALF大鼠中, 自噬和自噬相关蛋白水平在MSCs治疗期间显著上调。自噬抑制剂可减弱其治疗作用, 使用PI3K抑制剂则可抑制肝细胞自噬; 治疗过程中, 血HO-1表达增加, 而抑制HO-1则减弱了肝细胞自噬及MSCs疗效。因此, MSCs可通过增加HO-1表达来减轻ALF, 且在PI3K/AKT信号转导通路中激活自噬发挥重要作用^[37]。

2.5 其他相关研究 导致ALF的原因较多, 但并非完全独立。ALF为肝损伤结局, 其机制和治疗方案都应综合考虑。肝窦内皮细胞是任何形式肝损伤后受影响的第1个细胞类型。自噬可维持肝窦内皮细胞

稳态,在血管组织发生纤维化时上调。药理性或基因性下调内皮细胞自噬将导致氧化应激增加。自噬的丧失也损害了内皮细胞处理氧化应激的能力并加重了纤维化^[38]。除引起肝功能损伤的物质本身和病原体外,机体自身环境也会影响自噬,进而影响肝功能。高糖环境在许多肝脏疾病模型中都可造成肝功能损伤,有研究表明高血糖症可通过抑制AMPK/mTOR介导的自噬促进肝巨噬细胞NLRP3炎症小体活化,从而加剧硫代乙酰胺诱导的急性肝损伤^[39]。糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)的活性与ALF发展也有关,增加GSK3 β 活性可通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)途径抑制自噬以促进ALF的发生和发展^[40]。另外,基因变异和和表观遗传学改变也在其中发挥作用。RINT1双等位基因变异会导致婴幼儿期发生复发性急性肝衰竭,在RINT1缺失的小鼠神经元中,自噬体清除受到抑制;成纤维细胞中发现自噬通量受损;皮肤来源的细胞中自噬体清除也受到损害。RINT1功能异常可能通过自噬的诱导失调或通过破坏囊泡运输而导致异常的自噬。研究者认为,异常自噬可能会导致RINT1相关疾病个体中出现肝脏表型(复发性急性肝衰竭)^[41]。

3 小结

ALF预后较差,在加强预防的同时应积极探究有效且易于实施的治疗方案或新的预防方案。无论哪类原因导致的ALF都与细胞自噬有一定相关性,进一步阐明其相关性将有助于预防及ALF治疗药物的研发,而病毒性ALF动物模型缺乏及炎症反应在疾病发生过程中的确切作用等仍是目前有待解决的问题。

参考文献

- [1] STRAVITZ R T, LEE W M. Acute liver failure[J]. Lancet,2019,394(10201):869-881.
- [2] MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in human diseases[J]. N Engl J Med,2020,383(16):1564-1576.
- [3] UENO T, KOMATSU M. Autophagy in the liver: functions in health and disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2017,14(3):170-184.
- [4] GALLUZZI L, GREEN D R. Autophagy-independent functions of the autophagy machinery[J]. Cell,2019,177(7):1682-1699.
- [5] OKU M, SAKAI Y. Three distinct types of microautophagy based on membrane dynamics and molecular machineries[J]. Bioessays,2018,40(6):e1800008.
- [6] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2018,19(6):349-364.
- [7] WILLIAMS J A, DING W X. Role of autophagy in alcohol and drug-induced liver injury[J]. Food Chem Toxicol,2020,136:111075.
- [8] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. Nat Cell Biol,2011,13(2):132-141.
- [9] MIZUSHIMA N, YOSHIMORI T, LEVINE B. Methods in mammalian autophagy research[J]. Cell,2010,140(3):313-326.
- [10] WANG H, NI H M, CHAO X, et al. Double deletion of PINK1 and parkin impairs hepatic mitophagy and exacerbates acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. Redox Biol,2019,22:101148.
- [11] SHAN S, SHEN Z, SONG F. Autophagy and acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. Arch Toxicol,2018,92(7):2153-2161.
- [12] KANG K Y, SHIN J K, LEE S M. Pterostilbene protects against acetaminophen-induced liver injury by restoring impaired autophagic flux[J]. Food Chem Toxicol,2019,123:536-545.
- [13] NI H M, BOCKUS A, BOGGESS N, et al. Activation of autophagy protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. Hepatology,2012,55(1):222-232.
- [14] HU T, SUN H, DENG W Y, et al. Augmenter of liver regeneration protects against acetaminophen-induced acute liver injury in mice by promoting autophagy[J]. Shock,2019,52(2):274-283.
- [15] ZHANG J, ZHAO L, HU C, et al. Fisetin prevents acetaminophen-induced liver injury by promoting autophagy[J]. Front Pharmacol,2020,11:162.
- [16] YEN J H, WU P S, CHEN S F, et al. Fisetin protects PC12 cells from tunicamycin-mediated cell death via reactive oxygen species scavenging and modulation of Nrf2-driven gene expression, SIRT1 and MAPK signaling in PC12 cells[J]. Int J Mol Sci,2017,18(4):852.
- [17] CHOI D Y, BAN J O, KIM S C, et al. CCR5 knockout mice with C57BL/6 background are resistant to acetaminophen-mediated hepatotoxicity due to decreased macrophages migration into the liver[J]. Arch Toxicol,2015,89(2):211-220.
- [18] WILLIAMS C D, ANTOINE D J, SHAW P J, et al. Role of the Nalp3 inflammasome in acetaminophen-induced sterile inflammation and liver injury[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2011,252(3):289-297.
- [19] WOOLBRIGHT B L, JAESCHKE H. Role of the inflammasome in acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure[J]. J Hepatol,2017,66(4):836-848.
- [20] LV H, FAN X, WANG L, et al. Daphnetin alleviates lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver failure via the inhibition of NLRP3, MAPK and NF- κ B, and the induction of autophagy[J]. Int J Biol Macromol,2018,119:240-248.
- [21] ZHANG L, ZHAO Y, FAN L, et al. Tectorigenin protects against experimental fulminant hepatic failure by regulating the TLR4/mitogen-activated protein kinase and TLR4/nuclear factor- κ B pathways and autophagy[J]. Phytother Res,2019,33(4):1055-1064.
- [22] NURMI K, KAREINEN I, VIRKANEN J, et al. Hemin and cobalt protoporphyrin inhibit NLRP3 inflammasome activation by enhancing autophagy: a novel mechanism of inflammasome regulation[J]. J Innate Immun,2017,9(1):65-82.
- [23] QU X, GAO H, TAO L, et al. Autophagy inhibition-enhanced assembly of the NLRP3 inflammasome is associated with cisplatin-induced acute injury to the liver and kidneys in rats[J]. J Biochem Mol Toxicol,2018:e22208.
- [24] LI Y, ZHANG X, YANG X, et al. Differential effects of ginkgol C17:1 on cisplatin-induced cytotoxicity: protecting human normal L02 hepatocytes versus sensitizing human hepatoma HepG2 cells[J]. Oncol Lett,2019,17(3):3181-3190.

- [25] LIAO W, WANG Z, FU Z, et al. p62/SQSTM1 protects against cisplatin-induced oxidative stress in kidneys by mediating the cross talk between autophagy and the Keap1-Nrf2 signalling pathway[J]. *Free Radic Res*,2019,53(7):800-814.
- [26] BHATTACHARYA D, GUPTA A, TIERNEY C, et al. Hepatotoxicity and liver-related mortality in women of child-bearing potential living with HIV and high CD4 counts initiating efavirenz-containing regimens[J]. *Clin Infect Dis*,2021,72(8):1342-1349.
- [27] APOSTOLOVA N, GOMEZ-SUCERQUIA L J, GORTAT A, et al. Autophagy as a rescue mechanism in efavirenz-induced mitochondrial dysfunction: a lesson from hepatic cells[J]. *Autophagy*,2011,7(11):1402-1404.
- [28] MANKA P, VERHEYEN J, GERKEN G, et al. Liver failure due to acute viral hepatitis (A-E)[J]. *Visc Med*,2016,32(2):80-85.
- [29] CHEN Z, DIAZ G, POLLICINO T, et al. Role of humoral immunity against hepatitis B virus core antigen in the pathogenesis of acute liver failure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2018,115(48):E11369-E11378.
- [30] ZHANG L. Autophagy in hepatitis B or C virus infection: an incubator and a potential therapeutic target[J]. *Life Sci*,2020,242:117206.
- [31] XIE M, YANG Z, LIU Y, et al. The role of HBV-induced autophagy in HBV replication and HBV related-HCC[J]. *Life Sci*,2018,205:107-112.
- [32] HU S, LIU X, GAO Y, et al. Hepatitis B virus inhibits neutrophil extracellular trap release by modulating reactive oxygen species production and autophagy[J]. *J Immunol*,2019,202(3):805-815.
- [33] ZHONG L, HU J, SHU W, et al. Epigallocatechin-3-gallate opposes HBV-induced incomplete autophagy by enhancing lysosomal acidification, which is unfavorable for HBV replication[J]. *Cell Death Dis*,2015,6(5):e1770.
- [34] TAYLOR R M, TUJIOS S, JINJUVADIA K, et al. Short and long-term outcomes in patients with acute liver failure due to ischemic hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*,2012,57(3):777-785.
- [35] HIRAO H, DERY K J, KAGEYAMA S, et al. Heme oxygenase-1 in liver transplant ischemia-reperfusion injury: from bench-to bedside[J]. *Free Radic Biol Med*,2020,157:75-82.
- [36] ZHANG Z H, ZHU W, REN H Z, et al. Mesenchymal stem cells increase expression of heme oxygenase-1 leading to anti-inflammatory activity in treatment of acute liver failure[J]. *Stem Cell Res Ther*,2017,8(1):70.
- [37] WANG Y, WANG J L, MA H C, et al. Mesenchymal stem cells increase heme oxygenase 1-activated autophagy in treatment of acute liver failure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2019,508(3):682-689.
- [38] RUART M, CHAVARRIA L, CAMPRECIÓS G, et al. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury[J]. *J Hepatol*,2019,70(3):458-469.
- [39] WANG Q, WEI S, ZHOU S, et al. Hyperglycemia aggravates acute liver injury by promoting liver-resident macrophage NLRP3 inflammasome activation via the inhibition of AMPK/mTOR-mediated autophagy induction[J]. *Immunol Cell Biol*,2020,98(1):54-66.
- [40] REN F, ZHANG L, ZHANG X, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 β promotes autophagy to protect mice from acute liver failure mediated by peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *Cell Death Dis*,2016,7(3):e2151.
- [41] COUSIN M A, CONBOY E, WANG J S, et al. RINT1 Bi-allelic variations cause infantile-onset recurrent acute liver failure and skeletal abnormalities[J]. *Am J Hum Genet*,2019,105(1):108-121.

收稿日期: 2021-05-07

张璐懿, 陈倩, 石春霞, 等. 自噬在急性肝衰竭中研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022,14(4):10-14.