

自噬在肝脏疾病中的双重作用

冯 磊

河南大学第一附属医院感染性疾病科 475000

〔中图分类号〕R363 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2019) 02-194-02

自噬现象是一种对受损或多余细胞器进行自我消化过程,依赖于溶酶体的降解系统,一方面,可促进细胞代谢物的清除、重建细胞结构、生长与分化,是细胞的一种生存防御机制,在疾病的发生发展中发挥了重要的作用,通过细胞自噬既促进了细胞的存活,在特定条件下也可诱导细胞的凋亡,在疾病发生发展中具有双重作用。近年来,越来越多的研究表明自噬和肝脏疾病的关系密切,本文就近年来细胞自噬在肝脏疾病中的双重作用进行综述。

1 概述

自噬现象是细胞质内的特定物质被运到溶酶体进行“自我消化”的过程,早在 1963 年 Duve 因研究溶酶体而获诺贝尔奖首次提出了“自噬”的概念,根据自噬发生机制和功能的不同,自噬被分为大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬三种^[1]:大自噬是最主要的作用方式,主要用于降解受损的细胞器和蛋白分子,始于被降解的对象周围双层自噬膜的形成(也被称为隔离膜),自噬膜最终闭合形成囊泡,称为自噬体,最终和溶酶体膜融合,是自噬体内的吞噬物被溶酶体降解;相反地,小自噬则是通过溶酶体膜的内陷与突起形成管泡状结构,将一部分细胞质吞噬消化;而分子伴侣介导的自噬则直接通过分子伴侣特异性地识别靶蛋白并将其转运至溶酶体进行降解。其中大自噬是普遍存在的作用方式,指代通常所说的自噬,早期的自噬可发挥抗凋亡、促进细胞存活的作用,而随着时间的延长,持续的自噬则会导致细胞死亡。在不同阶段,自噬扮演者不同的角色,发挥着双重作用。

2 自噬和肝病的关系

2.1 自噬和病毒性肝炎

现有的研究揭示出自噬与在 HBV 感染中具有双重作用,一方面,有研究表明自噬可促进 HBV 复制,HBV 的 X 蛋白(HBX)是一种能调节病毒复制的蛋白,有研究发现,HBX 介导的自噬依赖于 III 型 PI3K-Beclin-1 信号通路,HBX 能抑制 Beclin-1 和 Bcl-2 的结合,从而使 HBV 逃避宿主的免疫攻击^[2],肿瘤坏死因子超家族 10 (tumor necrosis factor superfamily member 10, TNFSF10) 参与促进细胞凋亡和病毒感染,许多病毒可以通过调节 TNFSF10 手提信号来逃避抗病毒免疫攻击,导致持续病毒感染。研究发现,HBX 介导的自噬通过对 TNFSF10 死亡受体的降解进而逃避免疫系统的清除,造成病毒的慢性持续感染,相关研究发现,在 CHB 患者的肝组织以及 HBX 转染的细胞系中, TNFSF10 表达都明显降低^[3]。

另一方面,一些途径诱导的自噬对 HBV 的复制发挥抑制作用,腺苷-磷酸激活的蛋白激酶 (AMPK) 在剥夺营养、缺氧、应激等条件下参与自噬的诱导,维持细胞能量的平衡,研究发现,HBV 在氧化应激反应中可激活 AMPK,诱导自噬并阻止

HBV 的复制^[4]。调节性 T 细胞 (Treg) 具有负向免疫调节作用,抑制细胞免疫及炎症反应,具有活跃的自噬活性, Treg 持续表达 Toll 样受体 TLR2、TLR4 及晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 等,高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 作为一种经典的损伤相关模式分子,是这些受体的内源性配体,进而调节 Treg 的自噬,慢性 HBV 感染者中, HMGB1 高度表达,患者外周血 Treg 比健康对照具有更高的自噬活性,而中和抗体阻断后可显著降低自噬活性,说明 HMGB1 诱导的 Treg 自噬对于维持 Treg 的功能非常关键^[5]。

2.2 自噬和肝纤维化

肝纤维化普遍发生在感染、药物、免疫因素参与的肝病中,是各种慢性肝脏疾病导致的过度创伤—修复的过程^[6],从四氯化碳 CCL4 诱导肝纤维化的鼠肝中分离出的 HSC 中的自噬小体明显增多,同样的现象可以在形成肝纤维化的肝组织中以及 HBV 慢性感染者的肝组织中发现^[7]。

细胞自噬可促进 HSC 的活化及肝纤维化,研究发现,给予自噬抑制剂巴弗洛霉素或氯喹等可在体外有效抑制实验小鼠及人 HSC 的活化程度,检测纤维细胞活化标志物肌动蛋白 $\alpha 2$ 、原骨胶原 1 $\alpha 1$ 的 mRNA 水平明显减少,免疫组化检测到肌动蛋白 α -SMA 水平下降, HSC 增殖程度也明显降低,而停止抑制剂后, HSC 重新启动活化,说明抑制自噬可以有效减少 HSC 的活化,进而影响肝纤维化的过程^[8]。用 CC14 等诱导不表达 Atg7 的转基因小鼠,检测 α -SMA、胶原蛋白 1 相对于表达 Atg7 的小鼠明显减少,二者肝损伤程度近似,而纤维化程度轻于后者,说明纤维化程度受自噬水平影响,并非简单地由肝细胞损伤引起^[7]。

另一方面,自噬的抗炎作用可抑制肝纤维化的发展,自噬促进单核细胞分化为巨噬细胞,而巨噬细胞可吞噬炎症介质从而防止其过度释放,抑制巨噬细胞的自噬则可使炎症介质 IL-1 α 和 IL-1 β 分泌增加, IL-1 α 和 IL-1 β 可旁分泌促进纤维细胞的活性,说明自噬促进巨噬细胞的转化是对肝细胞损伤的一种保护,有助于发挥抗纤维化的作用。抑制树突状细胞的自噬可促进 $\gamma \delta$ T 细胞分泌 IL-17^[9],而自噬基因缺失的转基因小鼠则出现炎症反应增强,导致 IL-17 增加, IL-17A/STAT 信号通路通过抑制肝细胞自噬而促进肝纤维化。此外,自噬可通过清除错误的蛋白质、脂类和受损的线粒体等途径来维持肝细胞能量供应、降低氧化应激和脂质过氧化损伤的发生。

2.3 自噬和肝脏肿瘤

肝癌的发生是一个多因素、多环节的复杂过程,自噬在肝癌中的作用的研究已被广泛地开展,目前研究发现,在多种人类肿瘤中均存在自噬活性的改变,分别参与肝癌的发生

以及抑制的过程,在不同条件下具有不同的作用,受肿瘤类型、阶段、遗传背景等影响,表现为在特定条件下的双重作用,一般认为,在肝癌初期,细胞自噬发挥抑制癌化的作用,随着细胞癌变,自噬则逐渐变为促癌的作用,在癌细胞和非癌细胞中可能发挥相反的作用^[10]。

正常生理情况下,细胞自噬有利于细胞保持稳定状态,在发生细胞应激时,细胞通过自噬从而抑制细胞癌变。自噬介导的肿瘤抑制功能可以清除受损和衰老的细胞器,从而防止因积累有毒的氧自由基而导致的基因不稳定。Qu 等发现 Beclin-1 单等位基因的缺失会加速乙型肝炎病毒介导的癌前病变的进展,并且 Beclin-1 (+/-) 的小鼠中他们观察到了肝癌等疾病的发生^[11],多种和肿瘤的发生都伴有 Beclin-1 的缺失,如乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等,进一步证明了早期的自噬有助于抑制肿瘤的发生。而随着肿瘤的形成,特别是在肿瘤的生长后期,在肿瘤内部癌细胞营养缺失和低氧等恶劣环境,细胞自噬很可能被激活,维持肿瘤细胞的生存。有研究发现在细胞中增加的线粒体裂变可诱导 ROS 产生并激活肿瘤细胞的自噬,发挥抗凋亡作用,促进肝癌细胞的存活。

总之,近年来对于自噬的认识已经由最初的细胞水平进入到亚细胞、分子水平,研究揭示出了自噬对机体调节的双重作用,自噬既是应激条件下细胞生存的机制,也在持久的应激和损伤中诱导细胞的凋亡,自噬和肝脏疾病有密切关系,对自噬进行深入研究,对于认识肝病以及寻找肝脏疾病的治疗靶点具有潜在价值以临床应用前景。

[参考文献]

[1]Cuervo AM, Bergamini E, Brunk UT, et al. Autophagy and aging: the importance of maintaining “clean” cells[J]. *Autophagy*, 2005,1(3):131-140.
 [2]Zhong L, Shu W, Dai W, et al. Reactive Oxygen Species-Mediated c-Jun NH2-Terminal Kinase Activation Contributes to Hepatitis B Virus X Protein-Induced Autophagy via Regulation of the Beclin-1/Bcl-2 Interaction[J]. *J Virol*, 2017,91(15)DOI:

10.1128/JVI.00001-17.

[3]Shin GC, Kang HS, Lee AR, et al. Hepatitis B virus-triggered autophagy targets TNFRSF10B/death receptor 5 for degradation to limit TNFSF10/TRAIL response[J]. *Autophagy*, 2016,12(12):2451-2466. DOI: 10.1080/15548627.2016.1239002.

[4]Xie N, Yuan K, Zhou L, et al. PRKAA/AMPK restricts HBV replication through promotion of autophagic degradation[J]. *Autophagy*, 2016,12(9):1507-1520. DOI: 10.1080/15548627.2016.1191857.

[5]Cheng LS, Li J, Liu Y, et al. HMGB1-induced autophagy: a new pathway to maintain Treg function during chronic hepatitis B virus infection[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017,131(5):381-394. DOI: 10.1042/CS20160704.

[6]Song Y, Zhao Y, Wang F, et al. Autophagy in hepatic fibrosis[J]. *Biomed Res Int*, 2014,2014:436242. DOI: 10.1155/2014/436242.

[7]Hernández-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):938-946. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.044.

[8]Thoen LF, Guimarães EL, Dollé L, et al. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation[J]. *J Hepatol*, 2011,55(6):1353-1360. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.010.

[9]Peral de Castro C, Jones SA, Ni Cheallaigh C, et al. Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion[J]. *J Immunol*, 2012,189(8):4144-4153. DOI: 10.4049/jimmunol.1201946.

[10]Kimmelman AC. The dynamic nature of autophagy in cancer[J]. *Genes Dev*, 2011,25(19):1999-2010. DOI: 10.1101/gad.17558811.

[11]Qu X, Yu J, Bhagat G, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene[J]. *J Clin Invest*, 2003,112(12):1809-1820. DOI: 10.1172/JCI20039.

(上接第 190 页)

表 2: 两组患者 AOFAS 评分对比

组别	例数 (n)	AOFAS 评分 (分)
实验组	40	88.46±4.87
对照组	40	73.34±3.31
T 值		16.2400
P 值		0.0000

3 讨论

早期康复训练的重点就是使患者足踝韧带扭伤的疼痛感得到缓解,保证踝关节稳定,加快其功能康复的速度。在训练期间,可以细化成四个不同阶段,且每天的锻炼时间不长,坚持一个月的锻炼,即可有效提升其预后效果^[5]。

在此次研究中,实验组接受常规治疗与护理联合早期康复训练,临床治疗效果、AOFAS 评分均优于对照组,临床对比存在统计学差异 (P < 0.05)。由此证实,早期康复训练用

于足踝韧带扭伤患者治疗中的可行性显著。

综上所述,在足踝韧带扭伤患者临床治疗中,合理引入早期康复训练,可以全面优化患者的踝关节稳定性,有效规避了再次扭伤事件的发生,具有较高的临床推广与应用价值。

[参考文献]

[1]于晓.早期康复训练用于足踝韧带扭伤患者中的效果观察[J].*双足与保健*, 2017, 26(14):39, 41.

[2]庞红梅,韩庆林.早期康复训练用于足踝韧带扭伤患者中的效果[J].*南昌大学学报(医学版)*, 2016, 56(4):52-55.

[3]唐荣,施永梅.足踝韧带扭伤患者早期康复训练的康复效果[J].*饮食保健*, 2018, 5(43):33-34.

[4]李敬亮.早期康复训练对踝关节扭伤后功能性踝关节不稳定的影响[J].*心理医生*, 2016, 22(27):96-97.

[5]马韵溪,陈季坚,李锦梅.急性踝关节扭伤的中西医结合护理体会[J].*云南中医中药杂志*, 2015, 36(11):85-86.