

文章编号: 1001-6325(2023)08-1294-05

短篇综述

## 非酒精性脂肪性肝病中自噬与铁死亡相互作用的研究进展

李 想, 李 晔\*

昆明理工大学 医学院 基础医学系, 云南 昆明 650500

**摘要:** 自噬和铁死亡作为细胞中重要的生物学过程, 在肝细胞中维持脂质累积稳态、氧化应激和脂质过氧化平衡方面起到重要作用。本文从肝脏脂肪代谢过程中, 自噬过程直接影响脂质异常累积, 到其与铁死亡氧化应激和脂质过氧化的关系, 以及自噬与铁死亡的相互作用, 从而对非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 病程的影响进行综述。研究自噬与铁死亡相互作用或许能为 NAFLD 治疗提供一些新思路。

**关键词:** 非酒精性脂肪肝病; 自噬; 铁死亡; 脂代谢

中图分类号: R34 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.08.1294

## Research progress on the interaction between autophagy and ferroptosis in non-alcoholic fatty liver disease

LI Xiang, LI Ye\*

Department of Basic Medicine, Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

**Abstract:** In hepatocytes, autophagy and ferroptosis, as important biological processes in cells, play important roles in maintaining lipid accumulation homeostasis, oxidative stress and lipid peroxidation balance. Here we reviewed the impact of autophagy on the abnormal lipids accumulation in the process of liver lipid metabolism, and its relationship with ferroptosis, which was marked by oxidative stress and lipid peroxidation. The impact of the interaction between autophagy and ferroptosis on the course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) might provide some new ideas for the treatment of NAFLD.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease; autophagy; ferroptosis; lipid metabolism

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种最为常见的慢性肝病; 除代谢并发症外, 部分患者还将发展为非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化、甚至肝癌; NAFLD 还参与高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等发病。全球 NAFLD 患病

率约为 25%, 已经成为发病人数最多的慢性肝脏疾病。数据显示, 中国 NAFLD 患病率为 29.2%, 且患病人口增长迅速、趋于年轻化, 是目前中国重大公共卫生问题之一<sup>[1]</sup>。

NAFLD 主要临床特征是肝细胞脂质异常沉积和肝脏弥漫性脂肪变性, 目前非酒精性脂肪性肝病

收稿日期: 2022-06-15 修回日期: 2022-11-13

基金项目: 国家自然科学基金 (81460167); 云南省教育厅科学研究基金 (2019J0041); 云南省万人计划“青年拔尖人才”专项 (YNWR-QNBJ-2018-126)

\* 通信作者 (corresponding author): liye918@gmail.com

具体发病机制并未完全了解。但可以明确,大量脂类物质——主要为三酰甘油(triglyceride, TG)在肝细胞中异常过量聚集,引起氧化应激和脂质过氧化激增,过多氧化产物作为氧化应激反应的诱因损害肝细胞代谢功能:糖降解更加紊乱,脂肪酸合成增加,肝脏脂肪化加重,引起肝脂肪变性和炎性反应,甚至导致肝脏坏死性炎性反应和纤维化<sup>[2]</sup>。在NAFLD后期,过剩的活性氧(reactive oxygen species, ROS)、细胞因子等引起细胞死亡,导致肝纤维化、肝硬化和肝癌等病变发展<sup>[3]</sup>。肝脏是脂质代谢和储存铁的主要器官,自噬和铁死亡在NAFLD病理过程中,既能调控脂质代谢又能调节肝脏解毒,影响肝脏的脂肪变性过程<sup>[4]</sup>。自噬和铁死亡在NAFLD的病理进展中起着关键作用,因此研究自噬和铁死亡是否存在相互作用,可能为防治脂代谢异常疾病提供新思路。

## 1 自噬

自噬(autophagy)是通过形成双层膜自噬体包裹待降解物与溶酶体结合,降解并回收利用内源性生物大分子或受损细胞器的高度保守的过程;其作用是维持细胞内环境平衡,以满足细胞物质能量代谢及基本生存需要<sup>[5]</sup>。一般来说,自噬增加有利于细胞在各种应激下的生存,如饥饿、辐射、缺氧和氧化应激等。自噬可以在衰老、分化或感染过程中清除受伤的细胞器、未使用的蛋白质或入侵的微生物,从而使细胞进行正常的活动和代谢<sup>[6]</sup>。自噬是在严格基因调控下进行的,有30多种自噬相关基因(autophagy related gene, Atg)及其他分子参与<sup>[7]</sup>。蛋白激酶ULK1(酵母中自噬蛋白Atg1在哺乳动物中的同源物)是自噬启动和进行的重要调控因子,ULK1通过磷酸化Beclin-1(BECN1),激活促自噬脂酶Vps34,诱导细胞自噬发生。在自噬体形成过程中,ULK1蛋白激酶复合体、Vps34-Atg6/Beclin-1和Ⅲ型磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K-Ⅲ)复合体、Atg9/mAtg9、Atg5-Atg12-Atg16连接系统和Atg8/LC3连接系统构成了自噬体形成的分子通路。具有蛋白内切酶活性的Atg4将LC3/Atg8在羧基端剪切,生成胞质LC3-I,LC3-I通过Atg7和Atg3参与的泛素样反应,使磷脂酰乙醇胺(PE)偶联,

生成脂质化形式LC3即LC3-II。LC3-II是自噬体形成的标志分子,可以附着于自噬体膜上,作为自噬体结构蛋白一直保留在成熟自噬体上,直到与溶酶体融合后才释放,通常起监控自噬过程的作用。

通过体外培养肝细胞和小鼠肝脏体内实验证实自噬对肝脏脂质稳态至关重要<sup>[8]</sup>。据报道,在NAFLD最初发展过程中自噬被激活,并且自噬可降解肝脏中的脂质,防止NAFLD进一步发展<sup>[9]</sup>。但在持续疾病状态下,肝细胞自噬减少、线粒体功能障碍、氧化应激损伤和炎性反应等增加。研究发现,NAFLD患者和棕榈酸刺激的人肝细胞及模型小鼠肝脏中自噬受阻<sup>[10]</sup>;自噬受阻可促进肝细胞内质网应激,也不利于脂质清除;恢复自噬功能可以减轻内质网应激,延缓NAFLD进展<sup>[11]</sup>。

## 2 铁死亡

铁死亡(ferroptosis)是一种以铁依赖性细胞内脂质过氧化物和活性氧蓄积为主要特征的程序性细胞死亡方式,实质是细胞内脂质氧化物代谢障碍<sup>[12]</sup>。铁死亡细胞在形态学、基因及蛋白水平变化上均与其他细胞死亡方式不同。细胞在铁离子催化作用下发生代谢异常,抑制胱氨酸/谷氨酸转运体(system Xc-)摄取胱氨酸,破坏细胞抗氧化防御系统,脂质及活性氧堆积,使胞内氧化还原失衡,最终导致铁依赖性氧化性死亡<sup>[13]</sup>。主要发生于线粒体内,其超微结构特点表现为:线粒体萎缩、双层膜更为致密、外膜破裂、嵴减少。细胞核形态正常,细胞膜断裂和出泡。铁离子和ROS的产生和累积对铁死亡发生发展至关重要,同时伴随丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活化、system Xc-被抑制、胱氨酸摄取量减少、谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成减少等特征性变化。溶质载体家族7成员11(SLC7A11,又称xCT)是胱氨酸/谷氨酸转运体的关键成分,编码胱氨酸/谷氨酸转运体轻链亚基,主要参与氨基酸在质膜上的转运。SLC7A11通过介导细胞胱氨酸摄取和谷氨酸释放,促进内源性生物抗氧化剂GSH合成,GSH可清除胞内多余的氧化自由基,维持细胞氧化还原平衡,阻止脂质过氧化诱导的细胞死亡。正常细胞中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)在GSH辅助下,能催化过氧化氢和氢过氧化物分解。GPx4在

铁死亡进程中发挥重要作用;GPx4 活性或表达量下降,使脂质氧化物不能经 GPx4 催化的谷胱甘肽还原反应代谢,而经二价铁离子氧化产生 ROS,致使细胞发生铁死亡。SLC7A11 和 GPx4 活性和表达变化可作为铁死亡的分子标志,抑制 SLC7A11 和 GPx4 也可诱导细胞发生铁死亡。

在 NAFLD 早期阶段,脂滴异常累积引起氧化还原失衡是产生脂质毒性的根本原因。有研究发现,蛋氨酸/胆碱缺乏(methionine-and choline deficiency, MCD)诱导的 NASH 模型小鼠肝细胞线粒体形态改变,肝细胞发生铁死亡<sup>[14]</sup>。与单纯脂肪肝变性患者相比,NASH 患者血液中的铁蛋白、4-羟基壬烯醛(4-HNE)和丙二醛(malonyldialdehyde, MDA)水平明显升高,提示 NAFLD 发展过程中铁死亡加剧<sup>[15]</sup>。RSL-3(一种铁死亡诱导剂)可降低肝脏 GPx4 表达,促使 MCD 喂养小鼠的血清生化指标改变、肝脂肪变性、炎症反应水平持续升高,伴有 NASH 严重程度增加<sup>[16]</sup>。肝细胞铁死亡还会促进肝纤维化发生<sup>[17]</sup>,因此铁死亡参与驱动 NAFLD 病程发展。

### 3 自噬和铁死亡在肝脂代谢中的作用

自噬和铁死亡作为细胞中不同生物过程,在肝脏脂质代谢中都发挥重要作用。自噬在维持肝脏脂质代谢稳态中发挥关键作用:在 NAFLD 早期阶段,自噬可通过分解脂滴来降低肝内脂质含量和缓解脂肪变性;肝细胞内脂滴长期蓄积可导致自噬水平降低,自噬体与溶酶体融合受阻,进一步加剧肝脏脂质蓄积,引发脂肪肝炎等脂代谢紊乱疾病<sup>[18]</sup>。增强自噬可增加肝脏脂肪消耗,促进脂质消耗和脂滴分解,促进三酰甘油动员,抑制肝内脂质合成;同时也可降低 ROS 和脂质过氧化终产物丙二醛(MDA)积累,提高 GSH 和超氧化物歧化酶(SOD)抗氧化酶活性,减少氧化应激<sup>[19]</sup>。自噬和铁死亡有一定相关性,近期研究表明自噬关键调节因子 Beclin-1,在形成复合物 Beclin-1-PI3K-III 后诱导自噬发生,铁死亡过程中 Beclin-1 与 System Xc-核心成分 SLC7A11 形成复合物,促进脂质过氧化和铁死亡发生<sup>[20]</sup>。核受体辅激活子 4(NCOA4)介导的铁蛋白吞噬(一种特殊自噬形式),可降解铁蛋白并诱导铁超载进而引发铁死亡<sup>[21]</sup>。STAT3 作为细胞铁死亡的正向调节因子,

可诱导组织蛋白酶 B(cathepsin B, CTSB)的表达、释放进而增加细胞溶酶体膜的通透性导致溶酶体吞噬消化功能障碍,促进铁死亡诱导剂 Erastin 诱导的细胞铁死亡<sup>[22]</sup>。

在肝脏疾病研究中,目前自噬和铁死亡的同时作用研究集中在肝纤维化进程中。在肝星状细胞中,Yi 等发现,小檗碱可阻滞自噬,受损的自噬增强了小檗碱介导的铁蛋白水解,通过肝星状细胞中的泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome system, UPS)增加细胞铁超载,并触发铁死亡<sup>[23]</sup>;RNA 结合蛋白 ZFP36/TTP 通过破坏自噬相关基因 16 类似物 1(ATG16L1)mRNA 稳定抑制自噬,并可通过抑制 Erastin 诱导的铁死亡,缓解肝纤维化<sup>[24]</sup>。在非酒精性脂肪肝肝脂代谢异常过程中,氧化还原失衡、多不饱和脂肪酸耗竭、脂质过氧化物产物异常累积等现象,很可能是自噬和铁死亡同时发挥重要作用并相互影响的结果<sup>[25]</sup>。

综上所述,在非酒精性脂肪肝的早期发生过程中,细胞应激激活自噬进而抑制了胞内 ROS 以及脂质堆积,防止了非酒精性脂肪肝的进一步恶化。但随着病理进程的发展,ROS 和脂质的不断积累抑制了自噬,诱导了铁死亡发生,进而导致了更加严重的 NAFLD(图 1)。因此推测,通过激活自噬,抑制铁死亡的发生,有望应用于治疗 NAFLD。

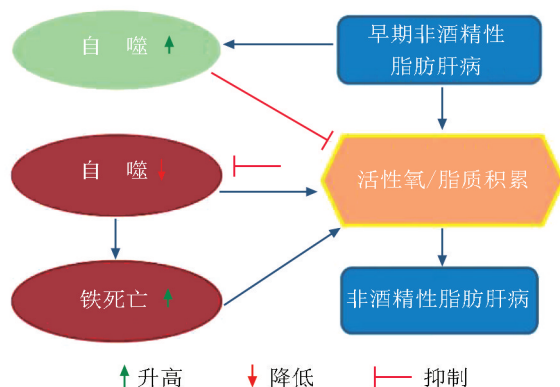


图 1 非酒精性脂肪肝中自噬和铁死亡相互作用关系图

Fig 1 Interaction between autophagy and ferroptosis in NAFLD

### 4 问题与展望

目前 NAFLD 的发病机制研究还不够透彻,氧化

应激可能改变细胞功能并引起细胞损伤,自噬和铁死亡通过调节或引起 ROS 和脂质异常积累,参与 NAFLD 发病进程。参与自噬和铁死亡的分子及通

路错综复杂,具体调控机制还需要在未来的研究中不断深入探索,以期达到更好预防和治疗 NAFLD 的效果。

## 参考文献:

- [1] Zhang C, Wang J, Ding S, *et al.* Relationship between lifestyle and metabolic factors and carotid atherosclerosis: a survey of 47,063 fatty and non-fatty liver patients in China [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:935185. doi: 10.3389/fcvm.2022.935185.
- [2] Lad A, Hunyadi J, Connolly J, *et al.* Antioxidant therapy significantly attenuates hepatotoxicity following low dose exposure to microcystin-LR in a murine model of diet-induced non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11:1625. doi: 10.3390/antiox11081625.
- [3] Chen TQ, Deng YF, Wang YY, *et al.* Butyrolactone I attenuates inflammation in murine NASH by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 626:167-174.
- [4] Jiang JJ, Zhang GF, Zheng JY, *et al.* Targeting mitochondrial ROS-mediated ferroptosis by quercetin alleviates high-fat diet-induced hepatic lipotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:876550. doi: 10.3390/antiox11081625.
- [5] Bai J, Liu T, Tu B, *et al.* Autophagy loss impedes cancer-associated fibroblast activation via downregulating proline biosynthesis [J]. *Autophagy*, 2023, 19:632-643.
- [6] Yan H, Zhuang M, Xu X, *et al.* Autophagy and its mediated mitochondrial quality control maintain pollen tube growth and male fertility in Arabidopsis [J]. *Autophagy*, 2023, 19:768-783.
- [7] Kannangara AR, Andersen JL. Mapping the proximity interactome of ATG9A reveals unexpected dynamics of ULK1 complex proteins [J]. *Autophagy*, 2022, 18:2754-2755.
- [8] 徐玲,马红艳,杨军,等. 高脂饮食通过 p-AMPK/mTOR 信号通路下调小鼠肝细胞自噬水平 [J]. *基础医学与临床*, 2018, 38:37-41.
- [9] Harada M, Hanada S, Toivola DM, *et al.* Autophagy activation by rapamycin eliminates mouse Mallory-Denk bodies and blocks their proteasome inhibitor-mediated formation [J]. *Hepatology*, 2008, 47:2026-2035.
- [10] Zhou F, Ding M, Gu Y, *et al.* Aurantio-Obtusin attenuates non-alcoholic fatty liver disease through AMPK-mediated autophagy and fatty acid oxidation pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:826628. doi: 10.3389/fphar.2021.826628.
- [11] Zhang H, Lu J, Liu H, *et al.* Ajugol enhances TFEB-mediated lysosome biogenesis and lipophagy to alleviate non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174:105964. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105964.
- [12] Luo T, Zheng Q, Shao L, *et al.* Intracellular delivery of glutathione peroxidase degrader induces ferroptosis *in vivo* [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 4:e202206277. doi: 10.1002/anie.202206277.
- [13] Song X, Liu J, Kuang F, *et al.* PDK4 dictates metabolic resistance to ferroptosis by suppressing pyruvate oxidation and fatty acid synthesis [J]. *Cell Rep*, 2021, 34:108767. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108767.
- [14] Li X, Wang TX, Huang X, *et al.* Targeting ferroptosis alleviates methionine-choline deficient (MCD)-diet induced NASH by suppressing liver lipotoxicity [J]. *Liver Int*, 2020, 40:1378-1394.
- [15] Loguercio C, De Girolamo V, de Sio I, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects [J]. *J Hepatol*, 2001, 35:568-574.
- [16] Qi J, Kim JW, Zhou Z, *et al.* Ferroptosis affects the progression of nonalcoholic steatohepatitis via the modulation of lipid peroxidation-mediated cell death in mice [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190:68-81.
- [17] Yao C, Lan D, Li X, *et al.* Porphyromonas gingivalis is a risk factor for the development of nonalcoholic fatty liver disease via ferroptosis [J]. *Microbes Infect*, 2022, 17:105040. doi: 10.1016/j.micinf.2022.105040.
- [18] da Silva Lima N, Fondevila MF, N6voa E, *et al.* Inhibition of ATG3 ameliorates liver steatosis by increasing mitochondrial function [J]. *J Hepatol*, 2022, 76:11-24.
- [19] Zhang R, Chu K, Zhao N, *et al.* Corilagin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet-induced C57BL/6 mice by ameliorating oxidative stress and restoring autophagic Flux [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:



1693. doi: 10.3389/fphar.2019.01693.

[20] Kang R, Zhu S, Zeh HJ, *et al.* BECN1 is a new driver of ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2018, 14:2173-2175.

[21] Li J, Yuan J, Li Y, *et al.* d-Borneol enhances cisplatin sensitivity via autophagy dependent EMT signaling and NCOA4-mediated ferritinophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154411. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154411.

[22] Gao H, Bai Y, Jia Y, *et al.* Ferroptosis is a lysosomal cell death process [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503:1550-1556.

[23] Yi J, Wu S, Tan S, *et al.* Berberine alleviates liver fibrosis through inducing ferrous redox to activate ROS-

mediated hepatic stellate cells ferroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7:374. doi: 10.1038/s41420-021-00768-7.

[24] Zhang Z, Guo M, Li Y, *et al.* RNA-binding protein ZFP36/TTP protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. *Autophagy*, 2020, 16:1482-1505.

[25] Pennisi G, Enea M, Romero-Gomez M, *et al.* Liver-related and extrahepatic events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective competing risks analysis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55: 604-615.

