

非酒精性脂肪性肝病向肝纤维化转变中自噬通路的分子机制

刘 雪

贵州医科大学 贵州 贵阳 550000

摘 要:非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是全球流行的慢性肝病, 包括单纯性脂肪肝, 非酒精性脂肪性肝炎, 重者进展为肝纤维化, 甚至肝硬化。自噬是细胞内的重要降解和回收途径, 在 NAFLD 向肝纤维化转变过程中起着重要作用。本文主要针对自噬通路的基础、NAFLD 向肝纤维化转变各阶段的变化、分子机制, 及相关实验研究和已有研究的局限性进行分析并展望未来研究方向。

关键词:肝纤维化; 分子机制; 单纯性脂肪肝

引 言:

NAFLD 已经成为世界主要慢性肝病之一, 发病率在最近几十年中急剧增长。NAFLD 的病程是多样化的, 从单纯性脂肪肝, 进一步发展可为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 继而形成肝纤维化, 最终发展为肝硬化, 甚至肝细胞癌^[1]。发达国家 NAFLD 患病率高达 20% ~ 30%, 而在肥胖及 2 型糖尿病患者中这一比例更高。肝纤维化是 NAFLD 进展过程中的关键环节, 一旦发生, 肝脏结构及功能将逐渐受到损害, 严重影响患者的生活质量和预后。因此, 深入认识 NAFLD 肝纤维化转变的分子机制, 对于探索有效的治疗策略以及改善患者预后具有重要意义。

1 自噬通路基础

1.1 自噬通路的主要分子组成和调控机制

自噬通路包括许多分子, 其中 ULK1 复合物——ULK1, Atg13, FIP200 和 Atg101 是自噬起始阶段的主要作用分子^[2]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 mTORC1 在营养充足时磷酸化 ULK1 和 Atg13, 抑制 ULK1 复合物活性, 从而抑制自噬。当细胞处于饥饿或其他应激状态时, 抑制 mTORC1 活性, 解除磷酸化 ULK1 复合物的抑制, 激活的 ULK1 复合物磷酸化下游的 Atg14L-Vps34-Vps15-Bec1in1 复合物, 启动自噬体的形成。然后, 由于 LC3-I 与 Atg7、Atg3 作用而脂化形成 LC3-II, 定位于自噬体膜上^[3]。

1.2 自噬通路在维持正常肝脏生理功能中的作用

在正常肝脏, 自噬通路是维持肝细胞正常功能的重要途径。自噬能够清除肝细胞内受损的线粒体, 避免线粒体产生过多的 ROS, 从而减轻氧化应激对肝细胞的损伤。同时, 自噬可以排泄细胞内多余的脂滴, 保持脂质代谢平衡。研究发现, 通过基因敲除等手段抑制肝脏自噬, 会导致肝细胞内脂质堆积、线粒体功能障碍以及氧化应激水平升高。此外, 自噬还参与肝脏的免疫调节^[4]。

2 自噬通路在非酒精性脂肪性肝向肝纤维化转变过程中的变化

2.1 自噬通路在非酒精性脂肪性肝中的激活状态与特征

在非酒精性脂肪性肝炎阶段, 肝细胞内脂肪堆积, 肝细胞内自噬通路呈现复杂的激活状态。一方面, 脂肪酸的大量摄入和从头合成, 导致细胞内脂质过载, 激活 AMPK 信号通路, 促进自噬的发生。这时, 自噬被认为是肝细胞的一种适应性反应, 试图通过降解多余的脂滴, 降低脂质毒性。NAFLD 患者肝脏组织中可见自噬体与溶酶体融合障碍, 还有自噬底物如 p62 的积累提示自噬流受损^[5]。

2.2 肝纤维化阶段自噬通路改变及与疾病进展的关联

在 HSC 活化过程中自噬具有双重作用。在 HSC 活化早期, 自噬可能通过清除损伤的细胞器、蛋白质, 维持细胞内环境的稳定, 抑制 HSC 的过度活化。但随着肝纤维化的发展, HSC 中自噬的功能发生改变^[6]。研究显示, 持续的炎症刺激和氧化应激使得 HSC 内自噬过度激活, 过度激活的自噬反而促进 HSC 的活化和增殖。自噬可通过调节 HSC 内信号通路, 例如 TGF- β /Smad 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等, 增加 HSC 对促纤维化刺激反应, 促进 ECM 的合成和沉积^[7]。在肝纤维化动物模型中, 抑制 HSC 中的自噬能减轻肝纤维化程度, 说明自噬对肝纤维化进展的促进作用^[8]。

3 转变过程的自噬通路的分子机制研究进展

3.1 非酒精性脂肪性肝炎自噬调节脂质代谢

自噬在非酒精性脂肪性肝的脂质代谢调节中起重要作用。一方面,自噬体直接包裹脂滴,在形成自噬溶酶体后降解,这一过程称为噬脂作用。噬脂作用,能够降低肝细胞内甘油三酯的含量,改善脂质代谢紊乱。另一方面,自噬还能调节脂肪酸的 β -氧化过程^[9]。自噬降解受损的线粒体,促使新的线粒体产生,维持线粒体脂肪酸 β -氧化功能的正常进行。正常的脂肪酸 β -氧化能够及时消耗细胞内的脂肪酸,从而防止脂肪酸的过度积累和甘油三酯的合成。

3.2 自噬与炎症反应的交互作用对于疾病转变的意义

在NAFLD向肝纤维化转变过程中,自噬与炎症反应有复杂的交互作用。在非酒精性脂肪性肝病阶段,由于脂质堆积使氧化应激增高,激活炎症小体,导致炎症反应。炎症小体的激活促使IL-1 β 、IL-18等炎症因子成熟并分泌^[10]。自噬可降解炎症小体成分,抑制炎症小体的激活,从而减轻炎症反应^[11]。

3.3 自噬对肝星状细胞活化与细胞外基质沉积的影响

肝纤维化的主要病理特征为HSC活化和ECM沉积。HSC活化过程中自噬有重要作用,在静止的HSC中,自噬维持细胞内环境稳定,抑制HSC的活化,当肝脏受到损伤或炎症刺激时,HSC中自噬的功能发生改变。自噬在HSC活化早期,清除损伤的细胞器和蛋白质,提供细胞的活化和增殖所需要的营养物质和能量;随着肝纤维化的发展,过度的自噬激活使HSC活化和增殖。

4 相关实验研究与数据支持

4.1 体内实验研究(动物模型)

在动物模型研究中,常用高脂饮食(HFD)、甲硫氨酸-胆碱缺乏(MCD)饮食等方法诱导NAFLD和肝纤维化模型。在HFD诱导的NAFLD小鼠模型中,研究发现随着喂养时间的延长,小鼠肝脏逐渐出现脂肪变性、炎症浸润和纤维化。通过检测肝脏组织中自噬相关蛋白的表达,发现LC3-II表达在早期升高,提示自噬被激活,但随着疾病进展,p62蛋白积累,自噬流受阻。

4.2 体外实验研究(细胞实验)

肝细胞系中用游离脂肪酸FFA处理模拟NAFLD状态。FFA处理肝细胞后细胞内脂滴增多,自噬相关蛋白

LC3-II表达增高,但同时p62蛋白增多,自噬流受到破坏。RNA干扰技术对自噬相关基因Beclin1进行沉默,可加重FFA诱导的脂质堆积及细胞损伤,进一步说明自噬在肝细胞脂质代谢中的重要性。

5 现有研究的局限性

5.1 研究模型的局限性

目前用于研究NAFLD向肝纤维化转变过程中自噬通路的动物模型和细胞实验有一定的局限性。动物模型方面,常用的HFD、MCD饮食诱导模型虽然能模拟部分人类NAFLD和肝纤维化的病理特征,但与人类疾病的复杂性仍然存在差异。人类NAFLD的发病机制涉及遗传、环境、代谢等多种因素,动物模型难以完全模拟这些复杂因素的相互作用。另外,种属动物对于自噬调节的反应可能是不同的,这也会影响研究结果的外推。在细胞实验方面,体外培养的肝细胞系和HSC系在细胞环境及功能上与体内细胞有一定的差别,培养条件较单一,体内缺乏复杂的细胞间相互作用及细胞外基质环境,并且长期培养期间,细胞系会发生基因突变或者表型改变,导致实验结果的准确性和可靠性变差。

5.2 分子机制解析的不足

虽然自噬通路在NAFLD向肝纤维化转变过程中的分子机制已得到一定认识,但尚存在着很多尚未解决的问题。自噬与脂质代谢,炎症反应,HSC活化等多个过程之间的交互作用非常复杂,其中一些重要的分子节点和信号转导途径尚未完全明确。如自噬如何精确地调节脂质代谢相关基因的表达,自噬与炎症小体之间的相互作用在不同疾病阶段的动态变化等问题尚待深入研究。

5.3 临床研究的欠缺

目前关于自噬通路在NAFLD向肝纤维化转变中的研究多为基础实验,临床研究较少。虽然自噬相关蛋白表达在NAFLD患者肝脏组织中出现改变,但没有大规模、前瞻性的临床研究来证实自噬作为治疗靶点的有效性及安全性。临床研究中样本的获取,患者个体差异,疾病异质性等,都给研究带来了挑战。此外,目前临床研究欠缺有效检测手段确切评估患者肝脏自噬。

6 创新思考与未来研究方向

未来对NAFLD向肝纤维化转变过程中自噬通路的研究,需在多方面进行创新突破。研究模型方面,应结合基因编辑、微流控芯片等技术,构建更贴近人类疾病复杂性的动物及体外细胞模型,模拟遗传、环境与代谢

等多因素交互影响,同时考虑种属差异对自噬调节的影响,增强结果外推性。分子机制层面,借助单细胞测序、空间转录组学等前沿技术,精准解析自噬在不同细胞类型中的协同调节机制,明确其与脂质代谢、炎症反应及

HSC 活化之间复杂的分子节点与信号转导途径,剖析自噬对脂质代谢基因表达的精确调控及与炎症小体相互作用的动态变化。

结 论：

本文与其他 NAFLD 相关研究的显著区别,在于聚焦自噬通路这一关键机制,深入地剖析其在 NAFLD 向肝纤维化转变全过程的作用,涵盖通路基础、各阶段变化、分子机制及实验研究,确定了自噬在疾病不同进程中的复杂作用。展望未来,在研究模型构建上,通过基因编辑技术精准模拟人类遗传背景,联合微流控芯片模拟体内复杂微环境,克服现有模型短板,为研究提供更可靠的平台。分子机制研究中可利用单细胞测序和空间转录组学深入挖掘自噬在不同细胞间协同调控细节,助力精准靶向治疗。临床研究方面,多学科协作开发基于液体活检的无创血清标志物,或借助高分辨率影像学技术,实现肝脏自噬状态的动态监测。开展大规模前瞻性临床研究,评估自噬作为治疗靶点的疗效,同时充分考虑患者的个体差异,促使基础研究成果能转化为临床有效的干预手段,为 NAFLD 肝纤维化患者带来切实希望。

参考文献：

- [1] 袁淑敏, 欧阳小芳, 秦浩, 李东升, 占婷, 刘蒙, 韩峥, 田霞. 血浆致动脉粥样硬化指数预测非酒精性脂肪性肝病患者冠心病风险的价值 [J]. 实用临床医药杂志, 1-6.
- [2] 陈宪明, 吴兴妹. 护肝片联合熊去氧胆酸治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察 [C]// 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 第二十四届全国中西医结合消化系统疾病学术会议专题报告及论文集. 台州市博爱医院消化内科, 2012:366-368.
- [3] 华晓萍, 刘亚欧, 张媛, 曹毓. 蛋氨酸胆碱缺乏饲料联合肝损伤药物诱导小鼠非酒精性脂肪性肝病模型研究 [J]. 中药药理与临床, 1-19.
- [4] 易文霞, 黄菊. 超声衰减系数成像定量评估非酒精性脂肪肝的价值 [J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(24): 24-26.
- [5] 张金花, 王文宝, 辛星. 穴位贴敷联合运动疗法治疗混合痔术后便秘的效果 [J]. 医药前沿, 2024, 14

(13):108-110.

- [6] 郭才, 郑兰兰, 何燕芳, 谢娇娇, 高芬, 于春, 马燕花. 基于 AMPK/mTOR/ERR α 信号通路探讨慈菇消脂方影响非酒精性脂肪性肝炎小鼠肝细胞自噬作用机制 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(05):99-104.
- [7] 延华, 柴春艳, 张丹, 赵媛, 李敏. 基于 JNK 信号通路探讨自噬、胰岛素抵抗在非酒精性脂肪性肝病中的发病机制 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(11):1506-1510.
- [8] Feifei G, Olga E, Raquel B, et al. A Shortcut from Metabolic-Associated Fatty Liver Disease(MAFLD) to Hepatocellular Carcinoma(HCC):c-MYC a Promising Target for Preventative Strategies and Individualized Therapy[J]. Cancers, 2021, 14(1):192-192.
- [9] Vallianou Natalia, Christodoulatos Gerasimos, Socrates, Karampela Irene, Tsilingiris Dimitrios, Magkos Faidon, Stratigou Theodora, Kounatidis Dimitris, Dalamaga Maria. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives[J]. Biomolecules, 2021, 12(1):56-56.
- [10] Park JiWon, Kim SungEun, Lee Na Young, Kim JungHee, Jung JangHan, Jang MyoungKuk, Park SangHoon, Lee MyungSeok, Kim DongJoon, Kim HyounSu, Suk Ki Tae. Role of Microbiota-Derived Metabolites in Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 23(1):426-426.
- [11] Wang Linlin, Jiao Ting, Yu Qiangqing, Wang Jialiang, Wang Luyao, Wang Gang, Zhang Hao, Zhao Jianxin, Chen Wei. Bifidobacterium bifidum Shows More Diversified Ways of Relieving Non-Alcoholic Fatty Liver Compared with Bifidobacterium adolescentis[J]. Biomedicines, 2021, 10(1):84-84.