

综述

自噬与非酒精性脂肪性肝病的研究进展

菅朝慧, 包玉倩

上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海 200233

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病是一种与胰岛素抵抗密切相关的代谢性肝损伤, 目前已成为全球慢性肝病的首要病因, 与 2 型糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病的高发病率密切相关; 该病可进展为肝硬化和肝细胞癌。非酒精性脂肪性肝病的发病机制复杂且尚未完全阐明。近年来研究发现自噬在非酒精性脂肪性肝病的发生、发展中发挥重要作用, 主要通过调控胰岛素抵抗、内质网应激、线粒体调节异常、脂质沉积的脂毒性及炎症反应参与该病的发病与进展。

[关键词] 自噬; 非酒精性脂肪性肝病; 脂质沉积; 胰岛素抵抗; 内质网应激; 线粒体调节异常; 炎症反应

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.06.019 **[中图分类号]** R589.2 **[文献标志码]** A

Research progress of autophagy in non-alcoholic fatty liver disease

JIAN Chao-hui, BAO Yu-qian

Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai 200233, China

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease is a type of metabolic liver injury which is closely related to insulin resistance. Now it has become the leading cause of chronic liver diseases worldwide, which is closely related to the high incidence of type 2 diabetes and arteriosclerotic cardiovascular disease. It can progress into cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease is complicated and not yet fully elucidated. In recent years, studies have found that autophagy plays an important role in the development of non-alcoholic fatty liver disease, mainly through regulation of insulin resistance, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysregulation, lipid-toxicity caused by lipid deposition and inflammation.

[Key words] autophagy; non-alcoholic fatty liver disease; lipid deposition; insulin resistance; endoplasmic reticulum stress; mitochondrial dysregulation; inflammation

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗密切相关的代谢性肝损伤, 目前已成为全球慢性肝病的首要病因^[1]。根据 2015 年报道^[2], 我国 NAFLD 患病率达到 15%, 严重威胁到民众健康。NAFLD 发生、发展的进程分为单纯肝脏脂肪变性 (non-alcoholic steatosis, NAS)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪纤维化、肝硬化和肝细胞癌。同时 NAFLD 与 2 型糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病的高发密切相关, 且在 NAFLD 患者的死因构成中, 心脑血管疾病位居第 1 位, 高于肝外恶性肿瘤或肝相关疾病。NAFLD 的发病机制复杂, 近年来研究发现, 自噬在 NAFLD 的发生、发展中发挥重要作用。自噬是真核细胞特有的一种分解代谢过程, 细胞通过自噬过程将细胞内受损细胞器、错误折叠蛋白或病原体等运送至溶酶体降解, 以维持细胞稳态。自噬在维持细胞能量代谢平

衡、控制细胞器质量、细胞应激应答中发挥重要作用, 自噬与感染、肿瘤、心血管疾病、神经退行性病变等多种疾病有密切关系^[3], 因而受到高度关注。本文就目前自噬与 NAFLD 的研究进展作一综述。

1 自噬的概述

依据运送细胞内容物至溶酶体的途径不同可以将自噬分为 3 种类型: 巨自噬、分子伴侣介导的自噬 (chaperone mediated autophagy, CMA) 和微自噬。巨自噬分为起始、囊泡延长和关闭、融合、降解 4 个阶段, 每一阶段都由自噬相关基因 (autophagy-related genes, Atgs) 及其蛋白产物严格调控^[4]。调控巨自噬的通路复杂, 经典通路主要有 3 条^[5-7]: ①由磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) 及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (31571212) (National Natural Science Foundation of China, 31571212)。

[作者简介] 菅朝慧 (1994—), 女, 博士生; 电子信箱: jchsjtu@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 包玉倩, 电子信箱: byq522@163.com。



target of rapamycin, mTOR) 介导。②由 Atg6/Beclin1 与酵母液泡分选蛋白 34 形成复合体介导。③由 Atg3、Atg7 及微管相关蛋白 1 轻链蛋白 3 (light chain 3 protein, LC3) 介导。通常所说的自噬一般即指巨自噬。CMA 主要通过分子伴侣热休克同源蛋白 70 及溶酶体相关膜蛋白 2A 完成降解过程^[8]。微自噬则通过溶酶体膜直接内陷包裹细胞内容物进行降解, 且微自噬水平是不可诱导的。所有细胞均存在基础水平的巨自噬和 CMA, 在缺氧、饥饿、高温等应激时自噬水平上调^[9]。自噬最初被认为仅有营养缺乏时维持细胞能量代谢和清除损伤或衰老的细胞内容物这 2 种功能, 随着进一步研究发现自噬过程对于维持细胞稳态、正常生理机能至关重要, 并且可在一系列疾病中发挥保护或损伤作用。

目前, 可以通过 Western blotting、流式细胞术和免疫荧光等方式检测 LC3- I / II 的转化及细胞定位, 检测选择性自噬受体 p62, 检测长寿蛋白自噬性降解等方法评估自噬水平。最常用检测自噬的方法是通过 Western blotting 检测 LC3 蛋白表达水平, 但仅通过 LC3 蛋白含量尚不能准确反映自噬流状态, 辅以自噬晚期抑制剂抑制细胞自噬溶酶体降解后的 LC3- I / II 转化水平可准确反映自噬流的活化或阻断状态。另外, p62 的水平也可评价自噬程度, p62 是连接 LC3 和待降解产物的桥梁, 其最终在自噬溶酶体中被清除; 因此通常自噬流被抑制时 p62 含量增加, 自噬流被激活时 p62 含量降低, 然而自噬流活化时由于自噬体和自噬溶酶体代偿性增加也可能出现 p62 含量增加的现象。另外 p62 亦参与蛋白酶体降解机制, 蛋白酶体降解途径异常时同样会出现 p62 水平上升; 因此不能单独通过 p62 水平评估自噬活性, 可与 LC3- I / II 转化结合综合判断自噬流状态。

2 自噬与肝细胞稳态

正常生理条件下肝细胞自噬对于维持肝细胞稳态具有重要作用, 主要体现在以下 3 个方面。

2.1 维持细胞能量代谢平衡

自噬降解蛋白质、脂滴等大分子后释放出的氨基酸、游离脂肪酸等小分子可用于供能或合成原料。饥饿 4 ~ 6 h 后循环中的胰高血糖素水平升高, 胰岛素、氨基酸水平降低, 促使巨自噬激活, 分解蛋白质补充细胞内氨基酸, 从而维持必需的蛋白质合成。饥饿超过 8 h 后巨自噬开始分解脂滴, 此时 CMA 开始分解蛋白质。Ezaki 等^[10]实验发现, 禁食状态下随着血浆胰岛素的下降, 野生型小鼠自噬

被激活, 肝脏通过自噬分解蛋白质产生大量氨基酸并释放进入循环, 而肝脏特异性自噬相关基因 (Atg7) 缺陷型小鼠未发生氨基酸释放, 血糖水平继续降低。

2.2 控制细胞器质量

自噬可清除损伤线粒体, 控制线粒体质量, 维持线粒体池稳态和正常能量代谢。当线粒体发生氧化应激损伤时线粒体膜发生改变, 被特定分子识别后诱导自噬体形成, 引起线粒体自噬, 清除损伤的线粒体^[11]。同时, 自噬还可清除损伤蛋白质, 减轻内质网应激, 维持内质网稳态。当肝细胞分泌性蛋白合成水平较高、胞质内错误折叠蛋白增加时, 内质网应激加重, 细胞启动未折叠蛋白反应的同时会激活自噬, 降解错误折叠蛋白及损伤内质网^[12]。可见, 自噬在清除异常细胞器、阻止细胞进一步损伤中具有重要意义。

2.3 应答细胞应激

Vescovo 等^[13]发现自噬能够减轻丙型肝炎病毒感染引起的脂代谢紊乱。肝细胞体外培养发现, 自噬损伤可导致丙型肝炎病毒感染肝细胞的胆固醇水平显著上升, 提示自噬过程损伤可能导致丙型肝炎病毒感染患者肝细胞脂肪变性程度的进展。Yeganeh 等^[14]首次发现乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染能够同时激活肝细胞凋亡、自噬和未折叠蛋白反应。Toshima 等^[15]发现自噬可通过激活线粒体 β 氧化促进肝细胞癌的进展。但随后 Lee 等^[16]报道自噬在肝细胞癌中发挥双重作用: 一方面自噬参与肿瘤的发生和肿瘤抑制; 另一方面部分自噬相关标志物可作为预测肝癌预后的指标, 同时调节自噬亦有助于改善肿瘤细胞对治疗及环境刺激的反应。可见自噬在肝细胞对感染、肿瘤发生等应激的应答中亦发挥重要作用。

3 自噬与 NAFLD 相关的证据

西班牙学者 González-Rodríguez 等^[17]对 49 例经病理活检确诊的 NAFLD 患者 (其中 NAS 患者 26 例、NASH 患者 23 例) 和 34 例病理活检正常者的研究发现, 与正常者相比, NAFLD 患者的体质指数、胰岛素水平、胰岛素抵抗指数、三酰甘油、 γ -谷氨酰转移酶显著升高, 高密度脂蛋白水平显著降低, 且内质网应激相关标志物水平显著升高, 自噬相关分子 Beclin1 表达水平显著降低, LC3- II / LC3- I 水平显著上升。且 NASH 患者与 NAS 患者相比, 内质网应激相关标志物激活转录因子 4、葡萄糖调节蛋白 8 (glucose-regulated protein 78, GRP78)、C/EBP 同源

蛋白 (C/EBP homologous protein, *CHOP*) 和自噬相关标志物 Beclin1 的 mRNA 水平显著升高; 在蛋白质水平, GRP78、*CHOP* 及自噬相关底物 p62 亦显著升高。上述结果均提示 NAFLD 患者肝脏出现自噬流受损, 恢复自噬流的治疗可能减缓 NAFLD 的进展。用高脂饮食 (high fat diet, HFD) 和甲硫氨酸胆碱缺乏饮食 (methionine-choline-deficient diet, MCD) 建立 NAS 和 NASH 小鼠模型后发现其自噬流阻断和内质网应激加重, TUNEL 分析显示凋亡肝细胞的存在, 这些结果提示内质网应激加重、自噬流阻断、肝细胞凋亡是 NAFLD 的显著特征。另有日本学者 Fukuo 等^[18] 对 22 例 NAFLD 患者和 14 例正常对照者进行肝穿刺病理观察, 结果显示 NAFLD 患者肝细胞中自噬小泡数量较正常对照组显著增加, 在近 65% 的 NAFLD 患者中观察到 p62 聚集, 且 p62 的聚集程度与患者血清谷丙转氨酶水平及炎症活动相关, 提示 NAFLD 发病与肝细胞自噬小泡清除障碍有关。Kashima 等^[19] 对人体不同程度脂肪变性的肝脏开展研究, 应用免疫组织化学法检测肝脏标本中 LC3 水平, 用免疫荧光法分析脂肪变性肝脏中自噬体和脂滴的关系; 研究结果表明随着脂肪变性程度的加重 LC3 水平逐渐降低, 且脂滴分布与自噬体分布呈负相关, 提示自噬受损可加重肝脏脂肪变性, 自噬可能在脂滴降解中起一定作用。

研究发现药物、饮食热量限制、适度运动等均可诱导自噬。He 等^[20] 研究发现胰高血糖素样肽-1 类似物利拉鲁肽可诱导自噬, 减轻 HFD 小鼠肝脏脂质堆积; 电子显微镜观察显示利拉鲁肽处理后 HFD 组自噬体增多、脂肪空泡减少, 且 p62 水平显著下降而 LC3-II 水平显著上升。亦有研究发现, 二甲双胍^[21] 和纤维母细胞生长因子 21^[22] 可诱导肝细胞自噬, 改善肝细胞脂肪变性。此外, 韩国学者 Kim 等^[23] 利用 2 型糖尿病小鼠模型 (db/db) 发现限制热量摄入可降低蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK)、真核细胞翻译起始因子 2 (eukaryotic translation initiator factor-2, eIF-2)、激活转录因子 4 和 *CHOP* 等内质网应激标志蛋白, 改善肝细胞脂肪变性导致的自噬损伤。Rosa-Caldwell 等^[24] 研究发现适度运动可诱导自噬体形成和清除均显著增加, 可能对肥胖诱导的肝脏脂肪变性具有保护作用。

以上研究均提示了自噬激活对 NAFLD 具有保护作用。然而, Yan 等^[25] 研究发现 HFD 小鼠肌肉、脂肪及肝脏组织中 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 被激活, 肝脏组织中 LC3-I 向 LC3-II 转化增加, Beclin1、Atg5 和 Atg3 蛋白表达水平上调; 而使用 SP600125 抑制 JNK1 活性后 LC3-II、Beclin1、Atg5、Atg3 蛋白表达水平

均显著下降, 且 HFD 小鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆固醇、三酰甘油、肿瘤坏死因子- α 显著下降。提示抑制 JNK 后自噬水平下降, NAFLD 血清学指标得到改善, 但具体原因尚未阐明。

4 自噬参与 NAFLD 发生的分子机制

4.1 自噬与脂质沉积

4.1.1 自噬与胰岛素抵抗和内质网应激 胰岛素抵抗是 NAFLD 的重要病理生理基础。肝脏脂肪变性时出现肝细胞自噬损伤, 一方面自噬损伤可使胰岛素受体底物 1 发生磷酸化, 直接导致胰岛素抵抗; 另一方面自噬损伤可加重内质网应激, 进而激活 JNK, 导致胰岛素抵抗^[4]。Yang 等^[26] 研究发现, 用胰岛素刺激 *Atg7* 基因缺陷细胞时, 胰岛素受体 β 亚基和蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB 或 Akt) 磷酸化水平下降, 提示存在胰岛素抵抗。如果使用 shRNA 将肝癌细胞 *Atg7* 基因沉默, PERK、eIF-2 和 *CHOP* 蛋白表达水平升高, 提示内质网应激加重; 如果恢复肝细胞 *Atg7* 表达可减轻内质网应激, 改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。因此在 NAFLD 中存在恶性循环, 即胰岛素抵抗所致的高胰岛素血症抑制肝脏自噬, 肝脏自噬下调加重内质网应激和胰岛素抵抗。

González-Rodríguez 等^[17] 用软脂酸 (palmitic acid, PA) 处理 Huh7 肝细胞模型, 当处理时间超过 8 h 后未折叠蛋白反应和自噬流被激活; 如果把处理时间延长至 24 h, 则出现了明显的内质网应激、细胞死亡和自噬流阻断, 且用雷帕霉素或沉默 *CHOP* 基因可改善上述现象。Miyagawa 等^[27] 也发现 HFD 小鼠内质网应激加重、自噬流损伤, 且电子显微镜观察显示自噬体数目增加, 内质网轻度膨胀, 但与自噬体形成相关的 *Atg7* 和 Beclin1 蛋白表达并无显著变化, 提示自噬流损伤可能出现在自噬体与溶酶体结合阶段。同时, 该研究利用 OUMS-29 细胞系证明单不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸处理对肝细胞的作用不同。前者主要加重细胞脂肪变性, 而后者主要加重内质网应激, 且饱和脂肪酸主要通过抑制自噬体-溶酶体融合阻断自噬流。Ning 等^[28] 研究证明胰岛素对饱和脂肪酸诱导的肝细胞脂毒性具有保护作用, 虽然胰岛素作为自噬生理性抑制剂可对自噬产生快速、短期抑制作用, 但自噬功能在 1 h 后即可恢复, 这种抑制程度不足以加重饱和脂肪酸诱导的脂毒性; 相反胰岛素可显著降低 GRP78 和 *CHOP* 表达水平, 刺激 Akt 磷酸化并逆转饱和脂肪酸诱导的 p53 上调; 因此胰岛素可通过 PI3K/Akt/p53 通路改善内质网应激, 从而发挥对饱和脂肪酸诱导的肝细胞脂毒性的保护作用。

4.1.2 自噬与线粒体调节 有研究^[24]发现, 在饮食诱导的肥胖小鼠出现临床 NAFLD 之前, 肝细胞已经出现线粒体调节异常, 主要表现为肥胖小鼠较正常饮食小鼠的总 LC3 水平及 LC3- II 水平明显降低, 线粒体自噬相关标志物 Bcl2 相关蛋白 3 (Bcl2 interacting protein 3, BNIP3) 水平亦明显降低, 伴随线粒体融合 (线粒体融合蛋白 2、线粒体 Opa1 蛋白) 和分裂 (线粒体分裂因子、线粒体动力相关蛋白 1) 相关标志物显著降低, 且线粒体内容和线粒体生物发生相关标志物出现改变。

4.1.3 自噬与脂毒性 Ning 等^[28]通过培养人肝癌细胞发现, 自噬可减轻 PA 所致的肝细胞脂毒性, 若 PA 处理前使用自噬诱导剂雷帕霉素或饥饿处理, 细胞培养液中乳酸脱氢酶水平、损伤相关蛋白表达显著降低, 细胞形态学分析浓缩核数目明显减少; 相反用自噬抑制剂氯喹、巴弗洛霉素或用 siRNA 沉默 *Atg5*, 则加重脂毒性或加快 PA 介导的细胞死亡。亦有研究^[20]通过细胞实验发现, 游离脂肪酸可诱导肝 L-O2 细胞脂质聚集; 经利拉鲁肽处理后, 肝细胞磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、Beclin1 表达上调, 磷酸化 mTOR 表达下调, 且该效果具有剂量依赖性, 提示利拉鲁肽通过 AMPK/mTOR 通路诱导自噬从而改善肝细胞脂质聚集。

4.2 自噬与炎症反应

NAFLD 的发生、发展与肥胖状态下的慢性炎症密切相关。Maher 等^[29]研究表明肝细胞脂肪变性时存在巨噬细胞

过度激活, 引起肝细胞损伤。组织炎症程度主要取决于促炎巨噬细胞 M1 与抗炎巨噬细胞 M2 之间的平衡。既往研究表明脂质聚集降低细胞自噬水平, 故 Liu 等^[30]提出巨噬细胞自噬受损可能促进固有免疫过度激活, 加重肥胖相关炎症, 进而导致肝细胞炎症和肝细胞损伤。其研究发现 HFD 小鼠巨噬细胞自噬水平显著下降; 用低剂量脂多糖刺激特异性敲除巨噬细胞 *Atg5* 基因的 HFD 小鼠时, 基因敲除小鼠出现系统性和肝细胞炎症, 而肝细胞脂肪变性程度无明显改变, 且原始骨髓源性巨噬细胞和库普弗细胞均出现极化异常, 表现为促炎 M1 增加、抗炎 M2 减少。Ilyas 等^[31]研究亦发现巨噬细胞自噬可通过下调白介素-1 β 限制急性肝细胞损伤及死亡。此外, Hoo 等^[32]发现脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白可抑制巨噬细胞自噬, 加重 PA 诱导的巨噬细胞内质网应激, 且脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白介导的自噬流损伤可减弱巨噬细胞吞噬功能并促使其向 M1 极化。因此, 抑制脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白和诱导巨噬细胞自噬有望成为肥胖相关炎症性并发症的治疗策略。

5 结语

综上所述, 自噬在正常肝细胞稳态中发挥重要作用。目前已有证据显示自噬损伤主要通过胰岛素抵抗、内质网应激、线粒体调节异常、脂质沉积的脂毒性及炎症反应参与 NAFLD 的发病与进展。因而, 诱导自噬可能成为干预 NAFLD 的新的治疗方向。

参 考 文 献

- [1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [2] Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263-2273.
- [3] Kroemer G. Autophagy: a druggable process that is deregulated in aging and human disease[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 1-4.
- [4] Lavallard VJ, Gual P. Autophagy and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 120179.
- [5] Neufeld TP. TOR-dependent control of autophagy: biting the hand that feeds[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2): 157-168.
- [6] Levine B, Sinha S, Kroemer G. Bcl-2 family members: dual regulators of apoptosis and autophagy[J]. *Autophagy*, 2008, 4(5): 600-606.
- [7] Ichimura Y, Kirisako T, Takao T, et al. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation[J]. *Nature*, 2000, 408(6811): 488-492.
- [8] Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosomal world[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(8): 407-417.
- [9] Czaja MJ. Function of autophagy in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5): 1304-1313.
- [10] Ezaki J, Matsumoto N, Takeda-Ezaki M, et al. Liver autophagy contributes to the maintenance of blood glucose and amino acid levels[J]. *Autophagy*, 2011, 7(7): 727-736.
- [11] Esteban-Martínez L, Sierra-Filardi E, Boya P. Mitophagy, metabolism, and cell fate[J]. *Mol Cell Oncol*, 2017, 4(5): e1353854.
- [12] Ogata M, Hino S, Saito A, et al. Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(24): 9220-9231.
- [13] Vescovo T, Romagnoli A, Perdomo AB, et al. Autophagy protects cells from HCV-induced defects in lipid metabolism[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(3): 644-653.
- [14] Yeganeh B, Rezaei Moghadam A, Alizadeh J, et al. Hepatitis B and C virus-induced hepatitis: apoptosis, autophagy, and unfolded protein response[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(47): 13225-13239.
- [15] Toshima T, Shirabe K, Matsumoto Y, et al. Autophagy enhances hepatocellular carcinoma progression by activation of mitochondrial β -oxidation[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(5): 907-916.
- [16] Lee YJ, Jang BK. The role of autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 26629-26643.
- [17] González-Rodríguez A, Mayoral R, Agra N, et al. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1179.
- [18] Fukuo Y, Yamashina S, Sonoue H, et al. Abnormality of autophagic function and cathepsin expression in the liver from patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(9): 1026-1036.
- [19] Kashima J, Shintani-Ishida K, Nakajima M, et al. Immunohistochemical study of the autophagy marker microtubule-associated protein 1 light chain 3 in normal and steatotic human livers[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(7): 779-787.

- [20] He Q, Sha S, Sun L, et al. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy *via* AMPK/mTOR pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476(4): 196-203.
- [21] Li M, Sharma A, Yin C, et al. Metformin ameliorates hepatic steatosis and improves the induction of autophagy in HFD-induced obese mice[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 680-686.
- [22] Zhu S, Wu Y, Ye X, et al. FGF21 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inducing autophagy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 420(1-2): 107-119.
- [23] Kim KE, Jung Y, Min S, et al. Caloric restriction of db/db mice reverts hepatic steatosis and body weight with divergent hepatic metabolism[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30111.
- [24] Rosa-Caldwell ME, Lee DE, Brown JL, et al. Moderate physical activity promotes basal hepatic autophagy in diet-induced obese mice[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2017, 42(2): 148-156.
- [25] Yan H, Gao Y, Zhang Y. Inhibition of JNK suppresses autophagy and attenuates insulin resistance in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 180-186.
- [26] Yang L, Li P, Fu S, et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(6): 467-478.
- [27] Miyagawa K, Oe S, Honma Y, et al. Lipid-induced endoplasmic reticulum stress impairs selective autophagy at the step of autophagosome-lysosome fusion in hepatocytes[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(7): 1861-1873.
- [28] Ning H, Sun Z, Liu Y, et al. Insulin protects hepatic lipotoxicity by regulating ER stress through the PI3K/Akt/p53 involved pathway independently of autophagy inhibition[J]. *Nutrients*, 2016, 8(4): 227.
- [29] Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2008, 48(2): 670-678.
- [30] Liu K, Zhao E, Ilyas G, et al. Impaired macrophage autophagy increases the immune response in obese mice by promoting proinflammatory macrophage polarization[J]. *Autophagy*, 2015, 11(2): 271-284.
- [31] Ilyas G, Zhao E, Liu K, et al. Macrophage autophagy limits acute toxic liver injury in mice through down regulation of interleukin-1 β [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 118-127.
- [32] Hoo RL, Shu L, Cheng KK, et al. Adipocyte fatty acid binding protein potentiates toxic lipids-induced endoplasmic reticulum stress in macrophages *via* inhibition of janus kinase 2-dependent autophagy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40657.

[收稿日期] 2017-12-25

[本文编辑] 瞿麟平

学术快讯

上海交通大学附属胸科医院主办第十届 介入呼吸病学暨肺癌诊疗新技术高级研讨会

2018年5月25日,上海交通大学附属胸科医院呼吸内镜室(中国医师协会呼吸内镜医师培训基地)、中国医疗保健国际交流促进会、上海医学会呼吸病专科分会介入呼吸病学组共同主办的“第十届介入呼吸病学暨肺癌诊疗新技术高级研讨会”在上海举办。我国介入呼吸病学领域的专家、学者及同行近200人参会。胸科医院院长潘常青、党委书记郑宁出席开幕式。

德国海德堡胸科医院执行院长FelixJF Herth教授、新加坡国立大学医院呼吸与危重医学科主任PyngLee教授、美国耶鲁大学医学中心病理学系蔡国平教授、北京大学第一医院呼吸科主任王广发教授等介入呼吸病学领域的著名专家,分别围绕早期肺癌、气道狭窄等疾病,导航支气管镜、热消融、冷冻活检、支架等技术进行精彩的手术演示和学术报告。同时,胸科医院呼吸内镜室孙加源主任团队进行了6场精彩的介入诊断及治疗的手术演示,包括BTPNA引导的肺结节诊断、肺外周病变经支气管冷冻活检、电磁导航引导的经支气管肺活检等。

研讨会以介入呼吸病学新技术在肺癌早诊早治中的应用为核心,展示了介入呼吸病学新技术在早期中央型肺癌和早期周围型肺癌诊治中的应用,为交流新理念、分享新技术提供了专业的学术平台。