

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250229

自噬在对乙酰氨基酚诱导肝损伤中的作用

邢国静^{1a,1b,2}, 王丽菲^{1a}, 罗龙龙^{1a}, 郑晓凤³, 高 春^{1a}, 于晓辉^{1a}, 张久聪^{1a}

1 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 a. 消化内科, b. 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 兰州 730050

2 宁夏医科大学总医院消化内科, 银川 750001

3 兰州大学第二医院消化内科, 兰州 730030

通信作者: 张久聪, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033)

摘要: 对乙酰氨基酚(APAP)是临床上常用的解热镇痛药,过量服用则会造成严重肝损伤甚至死亡。近年来,APAP诱导的肝损伤(AILI)发生率呈上升趋势,已成为全球肝移植的第二大常见原因。自噬是一种高度保守的分解代谢过程,通过溶酶体降解去除不需要的胞质蛋白和细胞器,以实现细胞本身的代谢需要和细胞器的更新。大量研究表明,自噬在AILI的病理生理中起着关键作用,其机制涉及APAP蛋白加合物、氧化应激、JNK活化、线粒体功能障碍、炎症反应和细胞凋亡等。本文通过阐述自噬在AILI中的生物学机制,为AILI的治疗和自噬调节剂的开发提供理论依据。

关键词: 自噬; 醋氨酚; 化学性与药物性肝损伤; 病理过程

基金项目: 甘肃省卫生健康行业科研项目(GSWSKY2023-34); 第九四〇医院研究生导师专项课题(2023YXKY020); 中央高校优秀青年团队培育项目(31920220065); 甘肃省非感染性肝病临床医学研究中心(21JR7RA017)

Role of autophagy in treatment of paracetamol-induced liver injury

XING Guojing^{1a,1b,2}, WANG Lifen^{1a}, LUO Longlong^{1a}, ZHENG Xiaofeng³, GAO Chun^{1a}, YU Xiaohui^{1a}, ZHANG Jiucong^{1a}

1. a. Department of Gastroenterology, b. Gansu Provincial Key Laboratory of Stem Cells and Genetic Drugs, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China; 2. Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China; 3. Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: ZHANG Jiucong, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033)

Abstract: N-acetyl-p-aminophenol (APAP) is an antipyretic analgesic commonly used in clinical practice, and APAP overdose can cause severe liver injury and even death. In recent years, the incidence rate of APAP-induced liver injury (AILI) tends to increase, and it has become the second most common cause of liver transplantation worldwide. Autophagy is a highly conserved catabolic process that removes unwanted cytosolic proteins and organelles through lysosomal degradation to achieve the metabolic needs of cells themselves and the renewal of organelles. A large number of studies have shown that autophagy plays a key role in the pathophysiology of AILI, involving the mechanisms such as APAP protein conjugates, oxidative stress, JNK activation, mitochondrial dysfunction, inflammatory response and apoptosis. This article elaborates on the biological mechanism of autophagy in AILI, in order to provide a theoretical basis for the treatment of AILI and the development of autophagy regulators.

Key words: Autophagy; Acetaminophen; Chemical and Drug Induced Liver Injury; Pathologic Processes

Research funding: Gansu Province Health Care Industry Research Program (GSWSKY2023-34); Special Projects for Graduate Student Supervisors of the 940th Hospital (2023YXKY020); Project of Excellent Youth Team Training for the Central Universities (31920220065); Gansu Provincial Clinical Medical Research Center for Non-infectious Liver Diseases (21JR7RA017)

对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)是用于治疗发热和疼痛的非处方药^[1]。治疗剂量下被认为是安全的,过量服用则会造成剂量依赖性的肝损伤或肝衰竭,甚至死亡^[2-3]。然而,治疗剂量的APAP也可以在酒精、慢性肝病、营养、年龄和遗传等因素的作用下诱发肝损伤^[4]。据统计,APAP过量服用每年导致50 000~80 000次急诊就诊、26 000次住院和300~500人死亡^[5]。过量服用APAP导致的肝毒性是急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的主要原因,占美国 and 欧洲某些地区ALF病例的50%以上^[6];在我国,APAP引起的肝衰竭仅次于乙型肝炎^[7]。APAP诱导的肝损伤(acetaminophen induced liver injury, AILI)已成为一个重大公共卫生问题。自噬是一种高度保守的细胞内降解途径,在不利的环境条件下被激活,通过选择性去除有毒蛋白质聚集体和受损的线粒体来保护细胞^[8]。近年来,越来越多的研究提示,自噬可通过影响APAP蛋白加合物(APAP-adducts, APAP-AD)、氧化应激、JNK活化、线粒体功能障碍、炎症反应、细胞凋亡从而减轻肝损伤。本文通过综述自噬在AILI中的作用机制,为药物性肝损伤的预防和治疗提供新的思路 and 参考。

1 AILI的发病机制

APAP产生肝毒性的机制复杂,是一系列病理生理过程共同作用的结果,目前尚未完全阐明。研究表明当服用APAP时,大部分(85%~90%)APAP被Ⅱ期结合酶

代谢,主要经尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)和磺酰基转移酶(SULT)转化为无毒的APAP葡萄糖苷酸(APAP-GLU)和APAP硫酸盐(APAP-SUL),然后通过肾脏排泄到尿液中。只有极小的一部分(大约2%)作为原型随尿液排泄。剩余的APAP(5%~9%)被细胞色素P450酶进一步代谢,主要是细胞色素P450 2E1(CYP2E1),形成高反应性中间代谢物N-乙酰对苯醌亚胺(NAPQI)^[9]。NAPQI是一种肝毒性代谢产物,在APAP治疗剂量下,可被肝脏中的谷胱甘肽(GSH)及其还原酶还原为无毒物质从胆汁和尿液中排泄出去^[10]。然而,当APAP过量服用后,Ⅱ期代谢酶饱和时,过量的NAPQI会耗尽细胞质和线粒体中的GSH,破坏线粒体的正常抗氧化能力。此外,过量的NAPQI与具有巯基的细胞蛋白(尤其是线粒体蛋白)共价结合形成APAP-AD^[11],干扰细胞氧化还原平衡,导致线粒体功能紊乱,活性氧(ROS)增加。重要的是,NAPQI和ROS可引起线粒体DNA损伤,激活JNK信号通路^[12]。磷酸化JNK(p-JNK)易位至线粒体并导致线粒体电子传递链(ETC)功能障碍和ROS释放增加。积累的ROS继续诱导JNK磷酸化,JNK的持续激活使线粒体ROS扩增,导致激活循环^[13]。此外,p-JNK可诱导线粒体通透性转变(MPT)孔的打开,增加线粒体渗透性和孔隙转变,并启动凋亡诱导因子(AIF)和核酸内切酶G的释放,导致核DNA的断裂,最终引起肝细胞坏死^[14](图1)。目前认为,APAP诱导的氧化应激和线粒体功能障碍在AILI的发病机制中起着核心作用。

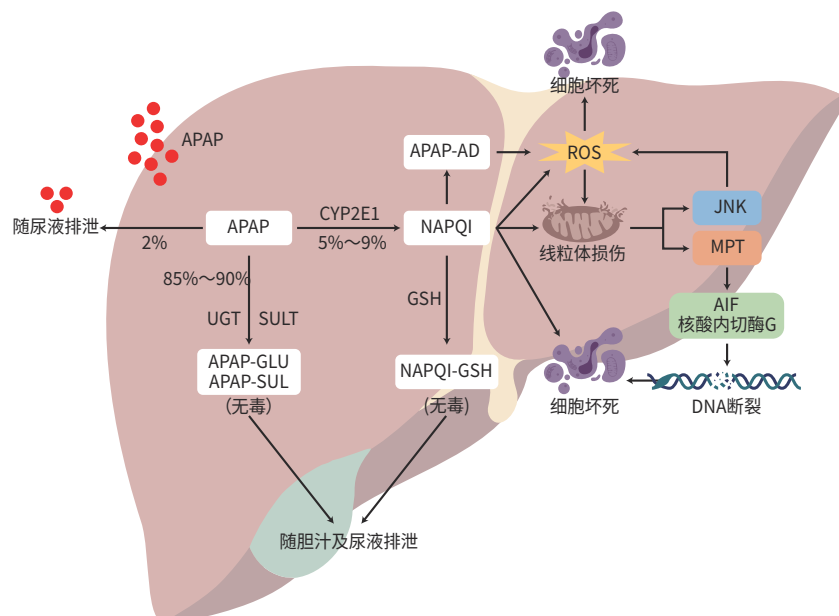


图1 AILI的发病机制

Figure 1 The pathogenesis of AILI

2 自噬

2.1 自噬的分类 自噬最早由 Ashford 和 Porter 于 1962 年提出,是一种维持营养和能量稳态并消除细胞内病原体的生存机制。根据细胞内容物进入溶酶体的不同方式,自噬可分为 3 大类:微自噬、伴侣介导的自噬和巨自噬^[15]。微自噬是指溶酶体或液泡内膜直接内陷并包裹细胞内物质,膜破裂后在细胞器腔内降解的过程^[16]。伴侣介导的自噬是一个非常复杂和特异的途径,具有高度选择性。其过程涉及分子伴侣热休克同源蛋白 70 识别带有 KFERQ 基序的底物蛋白,形成复合物后与溶酶体膜上的受体蛋白 LAMP2A 结合,分子伴侣对底物进行去折叠,形成易位复合物,通过 LAMP2A 多聚化进入溶酶体进行降解^[17]。巨自噬(简称自噬)是一个进化上保守的代谢过程。蛋白质和其他细胞质成分被隔离在隔离膜中,隔离膜膨胀和闭合形成双层囊泡结构,即为自噬体,然后自噬体和溶酶体融合并最终降解^[18]。虽然这些类型的自噬在机制上彼此不同,但以上 3 种自噬的最终结果都是将不需要的或损坏的细胞组分输送到溶酶体进行降解。自噬根据营养状况,可以进一步分为营养丰富的选择性自噬和饥饿条件下的非选择性自噬^[19-20]。其中,选择性自噬主要针对一些特定的底物,如错误折叠的蛋白质聚集体、受损和多余的细胞器、内质网和脂滴以及入侵的细菌和病毒^[21]。线粒体自噬就是一种选择性自噬,负责选择性去除受损和多余的线粒体,这对于调控 APAP 过量时肝细胞中功能性线粒体的数量至关重要^[22]。越来越多的证据表明,自噬功能障碍或失调与多种肝脏疾病(如非酒精性脂肪性肝病、酒精相关性肝病、药物性肝损伤、乙型肝炎、肝缺血再灌注损伤和肝细胞癌)的发生发展密切相关^[23]。因此,靶向自噬可能是治疗这些肝脏疾病的潜在策略。

2.2 自噬的过程 自 20 世纪 90 年代 Yoshinori Ohsumi 在啤酒酵母中发现自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 以来,学者们通过基因筛选在酵母中鉴定出 40 多种 ATG,其中大约有 30 多种 ATG 参与了自噬的形成。自噬是一个多步骤连续的过程,主要分为以下四个部分,包括:(1)起始。单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 和雷帕霉素复合物 1 (mTORC1) 是自噬的上游调控因子。在哺乳动物中,自噬的起始由 Unc-51 样激酶 (ULK) 1/2、ATG13、FIP200 和 ATG101 组成的 ULK 复合物调节。在营养丰富的条件下,mTORC1 通过磷酸化 ULK 复合物从而阻止自噬启动。然而,在应激状态下(如饥饿、缺氧)

AMPK 被激活,在特定位点磷酸化 ULK 并激活 ULK 以促进自噬^[24]。(2)成核。活化的 ULK 复合物转移到吞噬细胞上,激活由 Beclin1、液泡蛋白分选 34 (Vps34)、Vps15 和 ATG14L 组成的磷脂酰肌醇 3-激酶 (PtdIns3K) 复合物,诱导吞噬载体成核^[25]。在此期间,自噬膜的伸长和闭合还需要两个泛素样偶联系统。第一种是 ATG12 偶联系统:ATG12 在 ATG7 和 ATG10 的帮助下与 ATG5 共价偶联,然后与 ATG16L 结合形成 ATG12-ATG5-ATG16L 复合物,该复合物在功能上充当 LC3 的 E3 样连接酶,能够在自噬过程中,以一种低聚物的形式涂覆在吞噬泡的表面或尖端以启动其伸长和弯曲。第二种是 LC3 偶联系统:ATG4 裂解 LC3 产生 LC3-I。然后,LC3-I 通过 ATG3 和 ATG7 与磷脂酰乙醇胺 (PE) 结合,形成 LC3-II。LC3-II 将自身结合到自噬体膜中以驱动延伸和闭合。最终,膨胀的膜在其需要降解的细胞成分周围闭合,形成一个完整的自噬体^[26]。(3)自噬体与溶酶体的转运和融合。成熟的自噬体通过细胞骨架结构转运到溶酶体,最后与溶酶体融合,形成自溶酶体(通常称为自噬溶酶体)。(4)自噬体的降解和回收。在自溶酶体中,被吞噬的蛋白质或细胞器最终被溶酶体酶降解,所得的能量物质被重吸收以供重复使用^[27]。整个发生的过程也被称为自噬流(图 2)。

3 自噬在 AILI 中的作用

大量研究证实自噬直接参与 AILI 的病理生理过程,在 AILI 中起到保护作用^[28-29]。自噬减轻 AILI 的相关作用机制如下。

3.1 通过自噬清除 APAP-AD 如上所述,过量服用 APAP 可在肝细胞中形成 APAP-AD,从而引发线粒体功能障碍和氧化应激。因此,及时去除 APAP-AD 对维持正常的线粒体功能至关重要。Ni 等^[30]发现 APAP 处理的小鼠肝脏中分离的自噬体和自溶酶体中可以检测到 APAP-AD。进一步的研究表明,APAP-AD 能够与原代培养小鼠肝细胞中 LC3 阳性自噬体和 LAMP1 阳性溶酶体共定位。当使用亮肽素或氯喹来抑制自噬过程时,会导致 APAP 处理的小鼠血清中 APAP-AD 水平上升。相反,若采用 Torin 1 来诱导自噬,则能够降低 APAP-AD 的水平。此外,敲低自噬受体蛋白 (p62) 会导致 APAP-AD 清除受损并增加 AILI。综上,自噬作为维持细胞稳态的一种方式,能够通过清除 APAP-AD 和受损的线粒体,防止 AILI。

3.2 通过自噬减轻线粒体氧化应激和干扰 JNK 活化 氧化应激是由于细胞或组织中产生的氧化应激物质过

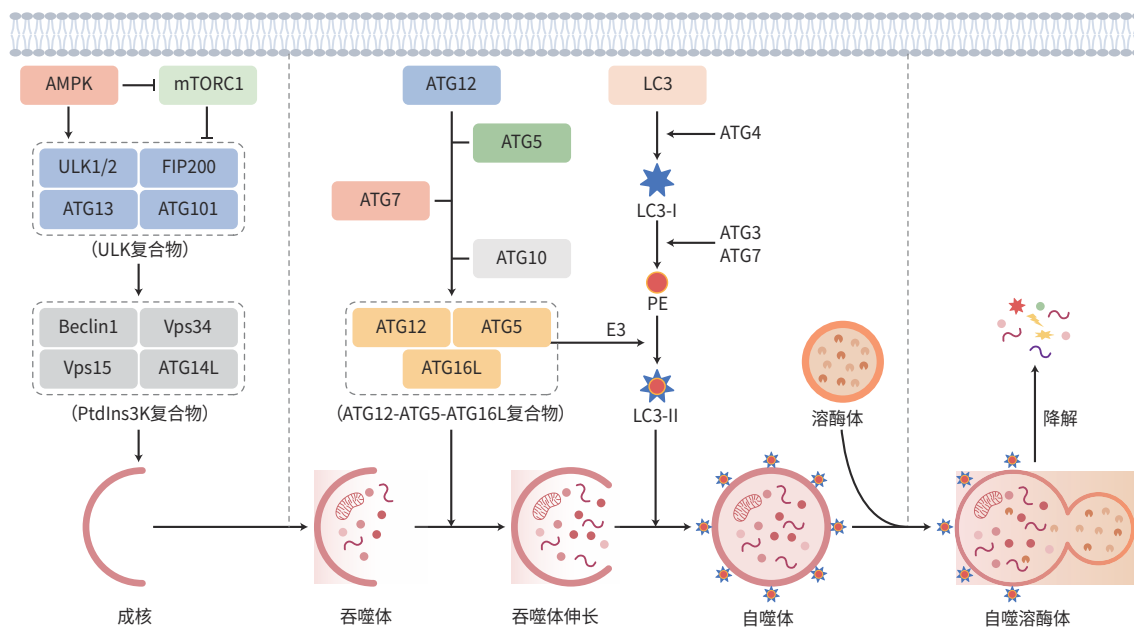


图2 自噬过程

Figure 2 The process of autophagy

多,超过抗氧化防御系统的能力,导致细胞内氧化还原失衡,进而引发细胞损伤甚至细胞死亡。另外,如上所述,JNK活化在APAP肝毒性中具有有害作用,通过有效手段干扰JNK的持续活化可以防止AILI的发生。

近年来,自噬与氧化应激和JNK活化之间的相互作用已被发现。卫梦娟^[31]发现早期生长反应因子1可以通过调控自噬相关蛋白的表达,使APAP半胱氨酸加合物的清除加速及核转录因子E2相关因子2(Nrf2)的转录激活,减轻APAP诱导的氧化应激肝损伤。Tan等^[32]研究发现,中度低温(32℃)不仅可激活AMPK α 促进ULK1非依赖性线粒体自噬,并且可通过促进GSH恢复并抑制JNK信号通路来缓解氧化应激。Yan等^[33]发现木豆素可通过激活Sestrin2/AMPK通路减轻APAP诱导的氧化应激损伤,且增强线粒体自噬,从而改善AILI。综上,自噬通过抑制线粒体氧化应激并干扰JNK的活化过程,在肝损伤中发挥重要保护作用。

3.3 通过自噬减轻线粒体功能障碍 线粒体是细胞内的发电厂,在维持细胞正常功能中起着至关重要的作用。线粒体功能障碍是APAP肝毒性发病机制中的一个关键事件,会导致细胞代谢紊乱,增加自由基生成,引起细胞内氧化应激,最终导致细胞损伤甚至凋亡。肝脏是人体内重要的代谢器官,线粒体在肝细胞中尤为丰富。因此,保护线粒体功能对AILI的预防和治疗至关重要。

胡婷^[34]通过过表达肝脏再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)来治疗AILI小鼠模型,发现过

表达ALR能够抑制线粒体蛋白(AIF、Cyto C)的释放,减轻线粒体功能障碍,缓解肝损伤。当加入3-甲基腺嘌呤(3-MA)后,ALR对线粒体蛋白的释放增加,加重肝损伤。PTEN诱导激酶1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)/Parkin通路是一种众所周知的控制线粒体自噬的信号通路,可以去除受损或功能失调的线粒体。PINK1和Parkin双敲除的小鼠给予APAP治疗后血清ALT水平进一步升高,GSH恢复延迟,线粒体自噬显著减少,线粒体功能障碍增加,肝损伤加重,病死率增加^[35]。上述结果证实自噬可以选择性地去除受损的细胞器,特别是线粒体,从而保护细胞免受线粒体损伤诱导的氧化应激和细胞凋亡。

3.4 通过自噬减轻肝脏炎症反应 肝脏作为重要的代谢器官,极易受到各种外界刺激或压力引发炎症反应,导致大量炎症因子[如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)等]的释放。这些炎症因子的过度释放会导致细胞凋亡、氧化应激等,进一步损伤肝细胞。因此,通过有效的手段控制炎症反应,维持肝脏的稳态,可显著减少肝损伤的发生和发展。

一项关于GLT25D2基因(一种胶原半乳糖基转移酶)在APAP损伤小鼠模型的作用结果显示,GLT25D2基因的敲除显著减轻了肝损伤程度。这一改善作用不仅体现在降低促炎细胞因子(IL-6、TNF- α)和趋化因子(CXCL-10、CXCL-1)的表达水平,还体现在上调抗炎细胞因子(如IL-22、IL-10)的水平方面。更为重要的是,GLT25D2的敲除被发现能够进一步促进自噬过程,而当自噬被抑制

时,敲除 GLT25D2 对 APAP 诱导小鼠肝损伤的保护作用则被逆转^[36]。炎症小体是细胞内的蛋白复合物,在免疫和炎症反应中发挥重要作用,其活化可以引发炎症反应,导致促炎细胞因子的释放,从而加剧肝细胞损伤和凋亡。最近的研究表明,激活的自噬可以选择性地清除受损的线粒体,抑制炎症小体的激活,从而减轻炎症反应。研究发现,LO-2 细胞在 APAP 处理后细胞活力降低,雷帕霉素处理后不仅提高了细胞活力,还下调了乳酸脱氢酶水平及炎症小体蛋白 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的表达。然而,加入 3-MA 则起到相反的作用^[37]。与此相一致的研究结论在 APAP 肝损伤的小鼠体内实验中同样被证实^[38]。综上所述,通过自噬减轻肝脏炎症反应对肝损伤具有重要的保护作用,有助于维持肝脏的结构和功能稳定。

3.5 通过自噬抑制肝细胞凋亡 凋亡是一种程序性细胞死亡形式,是细胞自我调控的一种方式。在处理肝损伤时,减少肝细胞凋亡是重要的治疗策略之一,有助于保护肝脏免受进一步损伤。通常情况下,自噬能够通过复杂的串扰信号抑制肝细胞凋亡。

研究人员用过表达的 ALR 来治疗 AILI 小鼠模型,发现过表达 ALR 使小鼠凋亡蛋白(Cleaved-Caspase 3)的表达和凋亡细胞数量显著降低。加入 3-MA 后 Cleaved-Caspase 3 表达和凋亡细胞数量显著增加。可见,在 AILI 中抑制自噬能够逆转 ALR 抗细胞凋亡的作用。APAP 引起肝毒性的一个关键机制是通过抑制 PINK1 依赖的线粒体自噬来增加细胞凋亡。研究人员用绿原酸预处理 AILI 小鼠模型,观察到绿原酸显著减少了凋亡细胞的数量。此外,接受绿原酸预处理组 PINK1 和 Parkin 的基因和蛋白表达显著上调。随后研究人员在 APAP 诱导的 HepG2 细胞中进一步验证绿原酸的保护作用取决于促进 PINK1 依赖性线粒体自噬,发现当 PINK1 被 siRNA 敲低时,绿原酸的细胞保护作用被逆转^[39]。综上,通过自噬减轻肝细胞凋亡有助于维持肝细胞的稳定和功能,减少异常细胞死亡导致的病理损伤,延缓疾病进展。

尽管上述研究强调自噬在治疗 AILI 方面的潜力,一些药物干预实验也为自噬提供了支持证据。但是需要注意的是,并非所有形式的自噬都能对肝脏疾病产生积极影响,特别是涉及自噬与肝细胞癌之间复杂的关系时。研究发现,自噬作为一把“双刃剑”既可促进肝细胞癌的发展,也可成为治疗肝细胞癌的潜在靶点^[40]。因此,在利用自噬作为治疗靶点时,必须仔细评估其具体的生物学作用及其在不同疾病背景下的潜在影响,以确保护疗的有效性和安全性。

4 小结与展望

鉴于 APAP 使用的普遍性及治疗局限性,分子机制的阐明和寻找新的治疗靶点已成为 AILI 研究的关键问题。自噬干预为防治 AILI 的重要策略,可能是 AILI 的一个有前途的治疗靶点。尽管目前研究取得了一些进展,但自噬减轻 AILI 的精细调控机制仍不清楚,未来仍需深入研究。同时,自噬减轻 AILI 的研究大多基于动物和细胞实验,关于自噬减轻肝损伤的临床相关性研究仍然相对匮乏。未来可深入结合临床实践,探讨自噬对于 AILI 的临床应用潜力。此外,许多天然产物(水飞蓟素、丹参、人参皂苷、姜黄素等)已被证明可以减轻 AILI,是值得开发和利用的药物宝库。最后,可以应用新型技术和方法(如转录组学、蛋白质组学等)全面分析自噬相关基因、蛋白的表达水平和功能,为揭示自噬在肝损伤中的精细调控提供更多线索。通过持续深入的研究和探讨,相信自噬在 AILI 中的作用机制将会得到更加全面和深入的理解,为预防和治疗急性肝损伤提供更有效的策略和手段。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 邢国静负责课题设计,撰写论文;王丽菲、罗龙龙负责归纳文献,分析资料;郑晓凤、高春、于晓辉参与修改论文;张久聪负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] CHOWDHURY A, NABILA J, ADELUSI TEMITOPE I, et al. Current etiological comprehension and therapeutic targets of acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105102. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105102.
- [2] JAESCHKE H, MURRAY FJ, MONNOT AD, et al. Assessment of the biochemical pathways for acetaminophen toxicity: Implications for its carcinogenic hazard potential[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2021, 120: 104859. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104859.
- [3] EICHENBAUM G, YANG K, GEBREMICAHEL Y, et al. Application of the DiLisym[®] Quantitative Systems Toxicology drug-induced liver injury model to evaluate the carcinogenic hazard potential of acetaminophen[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2020, 118: 104788. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104788.
- [4] BUNCHORNTAVAKUL C, RAJENDER REDDY K. Acetaminophen (APAP or N-acetyl-p-aminophenol) and acute liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(2): 325-346. DOI: 10.1016/j.cld.2018.01.007.
- [5] BUDNITZ DS, LOVEGROVE MC, CROSBY AE. Emergency department visits for overdoses of acetaminophen-containing products [J]. *Am J Prev Med*, 2011, 40(6): 585-592. DOI: 10.1016/j.amepre.2011.02.026.
- [6] YOON E, BABAR A, CHOUDHARY M, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2016, 4(2): 131-142. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00052.
- [7] DU YH, LIU Y, ZHANG QH, et al. Rescue of liver injury caused by

- acetaminophen and its precursor poisoning[J]. Shanxi Med J, 2018, 47(18): 2206-2209. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2018.18.034.
- 杜艳红, 刘研, 张秋红, 等. 对乙酰氨基酚及其前体中毒致肝损伤的解救[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(18): 2206-2209. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2018.18.034.
- [8] CZAJA MJ, DING WX, DONOHUE TM Jr, et al. Functions of autophagy in normal and diseased liver[J]. Autophagy, 2013, 9(8): 1131-1158. DOI: 10.4161/auto.25063.
- [9] LANCASTER EM, HIATT JR, ZARRINPAR A. Acetaminophen hepatotoxicity: An updated review[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(2): 193-199. DOI: 10.1007/s00204-014-1432-2.
- [10] CAI XP, CAI HQ, WANG J, et al. Molecular pathogenesis of acetaminophen-induced liver injury and its treatment options[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2022, 23(4): 265-285. DOI: 10.1631/jzus.B2100977.
- [11] QIU Y, BENET LZ, BURLINGAME AL. Identification of the hepatic protein targets of reactive metabolites of acetaminophen in vivo in mice using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry[J]. J Biol Chem, 1998, 273(28): 17940-17953. DOI: 10.1074/jbc.273.28.17940.
- [12] WESTON CR, DAVIS RJ. The JNK signal transduction pathway[J]. Curr Opin Cell Biol, 2007, 19(2): 142-149. DOI: 10.1016/j.ceb.2007.02.001.
- [13] WIN S, THAN TA, MIN RWM, et al. C-Jun N-terminal kinase mediates mouse liver injury through a novel Sab (SH3BP5)-dependent pathway leading to inactivation of intramitochondrial Src[J]. Hepatology, 2016, 63(6): 1987-2003. DOI: 10.1002/hep.28486.
- [14] DU K, RAMACHANDRAN A, JAESCHKE H. Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: Sources, pathophysiological role and therapeutic potential[J]. Redox Biol, 2016, 10: 148-156. DOI: 10.1016/j.redox.2016.10.001.
- [15] WANG LM, KLIONSKY DJ, SHEN HM. The emerging mechanisms and functions of microautophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(3): 186-203. DOI: 10.1038/s41580-022-00529-z.
- [16] YOSHII SR, MIZUSHIMA N. Monitoring and measuring autophagy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9): 1865. DOI: 10.3390/ijms18091865.
- [17] KAUSHIK S, BANDYOPADHYAY U, SRIDHAR S, et al. Chaperone-mediated autophagy at a glance[J]. J Cell Sci, 2011, 124(Pt 4): 495-499. DOI: 10.1242/jcs.073874.
- [18] FENG YC, HE D, YAO ZY, et al. The machinery of macroautophagy[J]. Cell Res, 2014, 24(1): 24-41. DOI: 10.1038/cr.2013.168.
- [19] LAMARK T, JOHANSEN T. Mechanisms of selective autophagy[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2021, 37: 143-169. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-120219-035530.
- [20] TAKÁTS S, TÓTH S, SZENCI G, et al. Investigating non-selective autophagy in *Drosophila*[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1880: 589-600. DOI: 10.1007/978-1-4939-8873-0_38.
- [21] VARGAS JNS, HAMASAKI M, KAWABATA T, et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(3): 167-185. DOI: 10.1038/s41580-022-00542-2.
- [22] WANG LM, QI H, TANG YC, et al. Post-translational modifications of key machinery in the control of mitophagy[J]. Trends Biochem Sci, 2020, 45(1): 58-75. DOI: 10.1016/j.tibs.2019.08.002.
- [23] PAN M, SHI XY. Role of mitophagy in the development and progression of liver-related diseases[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(2): 413-418. DOI: 10.12449/JCH240232.
- 潘萌, 史晓燕. 线粒体自噬在肝脏相关疾病发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 413-418. DOI: 10.12449/JCH240232.
- [24] KIM J, GUAN KL. Regulation of the autophagy initiating kinase ULK1 by nutrients: Roles of mTORC1 and AMPK[J]. Cell Cycle, 2011, 10(9): 1337-1338. DOI: 10.4161/cc.10.9.15291.
- [25] ITAKURA E, KISHI C, INOUE K, et al. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG[J]. Mol Biol Cell, 2008, 19(12): 5360-5372. DOI: 10.1091/mbc.e08-01-0080.
- [26] CHEN T, TU SY, DING L, et al. The role of autophagy in viral infections[J]. J Biomed Sci, 2023, 30(1): 5. DOI: 10.1186/s12929-023-00899-2.
- [27] DIAO JJ, LIU R, RONG YG, et al. ATG14 promotes membrane tethering and fusion of autophagosomes to endolysosomes[J]. Nature, 2015, 520(7548): 563-566. DOI: 10.1038/nature14147.
- [28] NI HM, BOCKUS A, BOGGESS N, et al. Activation of autophagy protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. Hepatology, 2012, 55(1): 222-232. DOI: 10.1002/hep.24690.
- [29] IGUSA Y, YAMASHINA S, IZUMI K, et al. Loss of autophagy promotes murine acetaminophen hepatotoxicity[J]. J Gastroenterol, 2012, 47(4): 433-443. DOI: 10.1007/s00535-011-0500-0.
- [30] NI HM, MCGILL MR, CHAO XJ, et al. Removal of acetaminophen protein adducts by autophagy protects against acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. J Hepatol, 2016, 65(2): 354-362. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.025.
- [31] WEI MJ. Chlorogenic acid promotes liver regeneration and recovery after acetaminophen-induced liver injury via the regulation of Egr1[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- 卫梦娟. 绿原酸通过调控 Egr1 促进对乙酰氨基酚诱导肝损伤后再生修复的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [32] TAN YL, HO HK. Hypothermia advocates functional mitochondria and alleviates oxidative stress to combat acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. Cells, 2020, 9(11): 2354. DOI: 10.3390/cells9112354.
- [33] YAN MZ, JIN SW, LIU YG, et al. Cajaninstilbene acid ameliorates acetaminophen-induced liver injury through enhancing Sestrin2/AMPK-mediated mitochondrial quality control[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 824138. DOI: 10.3389/fphar.2022.824138.
- [34] HU T. Study of the effects and mechanism of augments of liver regeneration in acetaminophen-induced acute liver injury[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020.
- 胡婷. 肝再生增强因子在对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤中的作用及机制[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [35] WANG H, NI HM, CHAO XJ, 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. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101148.
- [36] ZHANG XH, GUO LL, ZHANG XY, et al. GLT25D2 is critical for inflammatory immune response to promote acetaminophen-induced hepatotoxicity by autophagy pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 01187. DOI: 10.3389/fphar.2020.01187.
- [37] ZHANG JQ, ZHAO LC, HU C, et al. Fisetin prevents acetaminophen-induced liver injury by promoting autophagy[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 162. DOI: 10.3389/fphar.2020.00162.
- [38] SHAN SL, SHEN ZY, ZHANG CQ, et al. Mitophagy protects against acetaminophen-induced acute liver injury in mice through inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 169: 113643. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113643.
- [39] HU BY, LI J, GONG DY, et al. Long-term consumption of food-derived chlorogenic acid protects mice against acetaminophen-induced hepatotoxicity via promoting PINK1-dependent mitophagy and inhibiting apoptosis[J]. Toxics, 2022, 10(11): 665. DOI: 10.3390/toxics10110665.
- [40] LI XY, YANG X, WANG Z, et al. Role of autophagy in development of hepatocellular carcinoma[J]. Acta Chin Med, 2024, 39(3): 468-474. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.079.
- 李萧雨, 杨星, 王振, 等. 自噬在肝细胞癌发病中的作用[J]. 中医学报, 2024, 39(3): 468-474. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.079.

收稿日期: 2024-06-23; 录用日期: 2024-07-04

本文编辑: 刘晓红

引证本文: XING GJ, WANG LF, LUO LL, et al. Role of autophagy in treatment of paracetamol-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(2): 389-394.

邢国静, 王丽菲, 罗龙龙, 等. 自噬在对乙酰氨基酚诱导肝损伤中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(2): 389-394.