

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.33.044

脑源性神经营养因子在青光眼高眼压导致的视神经节细胞的 凋亡抑制作用的研究概述*

陈 驰¹, 燕晋媛¹, 曹 霞¹综述, 马 骏^{2△}审校

(1. 昆明医科大学第二附属医院中心实验室, 昆明 650101;

2. 昆明医科大学第三附属医院腹部肿瘤外科, 昆明 650100)

[关键词] 脑源性神经营养因子; 青光眼; 视神经节细胞; 细胞凋亡

[中图分类号] R774

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)33-4735-04

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族中的一员,已有文献证实,在脊髓损伤后 BDNF 具有抑制其神经元进一步凋亡的作用,并对坐骨神经、面神经等外周神经的损伤也具有显著的凋亡抑制作用。而青光眼是世界范围内第二大致盲眼病,是由高眼压引起的视网膜神经节细胞的死亡,并最终致盲的严重眼科疾病。而目前为止,青光眼的发生机制仍然不明确。现今 BDNF 在视神经中的作用研究较少,而近年来国内外有文献报道称其对于损伤后的视神经节细胞进行性凋亡具有明显的抑制作用。因此本文着重概述近年来 BDNF 在青光眼高眼压所致视神经节细胞损伤下的凋亡抑制作用的研究,为后续此方面的研究提供参考依据。

1 BDNF 及其受体在眼内的分布

BDNF 是神经营养因子家族中的一员,自被发现以来,就因其抑制神经细胞凋亡的作用显著而受到广泛重视并被研究。BDNF 在维持神经元的生长、分化和神经损伤后的修复与再生中发挥着重要作用。眼内的 BDNF 及其受体的表达可能是其局部发生作用的基础。现已经探明 BDNF 在脊髓损伤后具有抑制神经元进一步凋亡的作用^[1],并对坐骨神经、面神经等外周神经的损伤也具有积极的凋亡抑制作用,并促进神经元轴突的生长^[2-3]。但是目前 BDNF 对于视神经的作用研究较少,近年国内外有文献报道称其对于损伤后的视神经节细胞进行性凋亡具有明显的抑制作用,尤其是在常见病青光眼高眼压所导致的损伤条件下。例如 Perez 等^[4]发现在大鼠视网膜神经节细胞层、成纤维细胞层近侧端及内核层近侧端可见到 BDNF mRNA 的表达。免疫组织化学结果显示胚胎期大鼠内层视网膜、视网膜神经纤维层及视神经可见 BDNF 的主要受体高亲和酪氨酸激酶 B(tyrosine kinase receptors B, TrkB)受体的表达^[4]。另外,Wordinger 等^[5]最先在小梁组织内及体外培养的小梁细胞中发现 BDNF 因子及其受体。此外,BDNF 还可进行自分泌与旁分泌,在视网膜光感受器层、内核层均有表达^[6]。可见,BDNF 及其主要受体 TrkB 在眼内具有较为丰富的表达,这为眼内局部研究其作用提供了基础,可在生理或病理条件下进行对比观察,达到阐明其作用机制的目的,为人工干预提供可能。

2 青光眼与视网膜视神经节细胞视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡

青光眼是全球第二大致盲眼病,其危害视力的严重性不言而喻,该病以持续升高的眼内压导致的 RGCs 的选择性凋亡为

主要特征。虽然临床病例显示部分患者通过降低眼压的治疗后仍旧存在 RGCs 的进行性凋亡,但高眼压仍然是大部分患者 RGCs 损伤的主要原因,所以高眼压条件下的 RGCs 损伤机制的研究对于临床治疗具有重要的价值^[7]。目前的研究显示青光眼中 RGCs 的死亡主要是通过:(1)经典的细胞凋亡机制;(2)其他包括神经营养因子的剥夺、胶质细胞的活化、兴奋性中毒、局部缺血和氧化压力等导致的非经典的细胞凋亡机制^[8],其中神经营养因子 BDNF 的缺乏或剥夺在 RGCs 凋亡中发挥着关键作用^[9]。

3 BDNF 在青光眼高眼压损伤 RGCs 后的作用

多项研究均证实 BDNF 具有抑制青光眼高眼压损伤 RGCs 后的细胞凋亡作用^[10-12]。如熊颢等^[13]用外源性 BDNF 来干预急性高血压模型,结果发现虽然 RGCs 凋亡被抑制,但谷氨酰胺合成酶(GS)和 L-谷氨酸-L-天冬氨酸转运体(GLAST)并没有显著性上调,说明 BDNF 并非通过作用于 Müller 细胞来增加胞外谷氨酸的摄取和代谢来抑制 RGCs 凋亡,具体机制有待阐明,但也充分说明了 BDNF 的凋亡抑制作用^[13]。王慧等^[9]在研究急性高血压模型时发现谷氨酸阳性的细胞多是内核层的双极细胞,而给予 BDNF 后内核层的谷氨酸免疫反应显著降低,这说明 BDNF 可能通过某种途径抑制谷氨酸的释放及受体作用等环节,避免毒性物质的积累,抑制 RGCs 的凋亡^[3]。这也说明 BDNF 具有细胞凋亡抑制作用,并且表明 BDNF 的缺乏导致的 RGCs 的凋亡机制更为重要,甚至不排除其是谷氨酸毒性累积的根本原因(BDNF 首先发挥作用,缺乏失效时再通过 Müller 细胞等途径发挥保护 RGCs 的作用)。另外,多篇文献报道在青光眼高眼压致 RGCs 损伤的情况下,BDNF 在眼内的自发性增高或外源性表达 BDNF 均能够发挥抑制 RGCs 进一步凋亡的作用^[14-16]。Rudzinski 等^[17]和 Weber 等^[18]研究显示,在高眼压第 28 天后,BDNF 的表达量持续上调,RGCs 的凋亡速度减低。Lambert 等^[19]发现在氧气-葡萄糖剥夺模型(取细胞培养后,将培养液分别换为含葡萄糖和不含葡萄糖的液体,不含葡萄糖组置入一个经改造的保鲜盒内,密闭并通入混合气体 N₂、CO₂ 等,采用特定方法检测细胞损伤情况)中,筛板处和视乳头处的星形胶质细胞神经生长因子(NGF)、BDNF 和神经营养因子-3(NT-3)的表达量升高,能够在缺血条件下抑制 RGCs 的凋亡^[19],在一定程度上间接表明高眼压缺血再灌注损伤后 BDNF 的凋亡抑制作用。这些研究充分说明在病理状态下,RGCs 及周围组织以自分泌或旁

* 基金项目:云南省教育厅重点课题(2014Z062);云南省学术技术带头人后备人才(2015HB041)。 作者简介:陈驰(1990-),硕士,主要从事神经免疫研究。 △ 通信作者,E-mail:1244815508@qq.com。

分泌的方式代偿性增加 BDNF 和其受体的表达量,进行自我保护,抑制细胞凋亡^[20-21]。还有一些研究也间接证实 BDNF 的作用。Wang 等^[22]、Harper 等^[23]、Ren 等^[24]、Hellstrom 等^[25]、Park 等^[26]、Igarashi 等^[27] 利用 BDNF 基因修饰的神经前体细胞对轴浆运输部分中断的青光眼模型大鼠进行玻璃体腔或视网膜下腔移植后,存活 RGCs 的数目较对照组明显增加,证明 BDNF 对轴浆流运输部分中断所致的细胞凋亡具有抑制作用。Hu 等^[28] 在研究 TrkB 的单克隆抗体 29D7 时,发现其在体外具有和 BDNF 相似的作用,能够促进视神经节细胞的生存和神经突触的生长,并发现通过巩膜静脉注射 29D7,能够加强视神经节细胞的凋亡抑制作用,说明 BDNF 很可能通过其受体 TrkB 而直接发挥凋亡抑制作用。虽然这项研究并不是基于高血压损伤条件下进行,但仍然值得借鉴思考,其充分说明 BDNF 的重要受体 TrkB 的作用,也证明 BDNF 通过 TrkB 发挥生物学效应^[29]。

4 BDNF 作用于 TrkB 受体后的细胞内信号传导通路

BDNF 主要作用于 TrkB 受体发挥作用。目前已知 BDNF 作用于 TrkB 后的细胞内信号传导通路主要有 3 条:(1) 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶通路(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK);(2) 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 通路[phosphoinositide 3-(OH) kinase/protein kinase B, PI3K/AKT 或 PI3K/PKB];(3) 磷脂酶 C/三磷酸肌醇-1, 2-二酰甘油通路(phospholipase C/inositol triphosphate-Diacylglycerol, PLC/IP3-DAG)。MAPK/ERK 通路主要是上游激活蛋白 Ras 激活 MAPK 激酶(rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf), Raf 激活 MAPK/ERK,使反应逐步放大;激活的 ERK 可使 cAMP 反应元件结合蛋白 ser133 磷酸化,促进一系列基因表达和抗凋亡作用产生^[30]。Zhou 等^[7] 在青光眼高血压模型中发现运用腺病毒表达丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1, MEK1)并转染至 RGCs,结果显示 RGCs 显著存活,证明 MAPK/ERK 通路在高血压损伤机制下发挥了重要作用。朱江等^[31] 研究高血压模型时使用 BDNF 干预 Ets 样转录因子(ets-like transcription factor-1, EIK-1)磷酸化水平,表明外源性 BDNF 可以促进大鼠急性高血压后视网膜节细胞层 EIK-1 活化,而在 MAPK 信号传导过程中,EIK-1 作为诱导基因发挥了关键性作用,再次说明高血压损伤机制通过 MAPK/ERK 通路发挥了作用。第 2 条 PI3K/AKT 通路靠 Ras 激活,激活的 PI3K 促进质膜上产生第二信使 3, 4, 5-三磷酸磷脂酰肌醇,最终导致蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)的 ser308 位点磷酸化,从而发挥抗凋亡作用^[32]。第 3 条 PLC/IP3-DAG 通路是在磷脂酰肌醇信号通路中胞外信号分子与细胞表面 G 蛋白耦联型受体结合,激活质膜上的磷脂酶 C(PLC- β),使质膜上 4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)水解成 1, 4, 5-三磷酸磷脂酰肌醇(IP3)和二酰甘油(DG)两个第二信使,胞外信号转换为胞内信号,这一信号系统又称为“双信使系统”^[33]。但目前尚少有文献报道在高血压损伤机制下后两条通路发挥作用,这有待于进一步的研究证实。细胞内信号传导通路复杂,上述 3 条通路仍未完全清楚解释其作用过程,还有待于进一步深入探究,也有可能存在其他信号通路在高血压损伤机制下发挥作用。

5 神经元的靶向联系

研究 BDNF 在青光眼高血压导致的 RGCs 的凋亡抑制作用的目的是希望通过使用 BDNF 来进行临床治疗,但大量文献已经报道通过将 BDNF 直接或间接注入或表达在眼内缺乏

有效的长效机制^[34],这给将 BDNF 运用于治疗的期望带来困难,因此目前应该将神经元靶向联系机制加以研究并应用,因为这种机制对神经系统的发育和成熟起到了重要的作用。这种机制认为,正常的 RGCs 细胞提供了向他们靶向的神经元(可能是背外侧膝状体)的基础强度电信号,这些靶向神经元会表达 RGCs 而被神经节细胞轴突端获取而转给视网膜。而外伤或其他损伤对视神经的影响不仅会影响反向轴浆运输,也会影响靶向的神经元电活动联系。这种联系的减少导致的结果就是 RGCs 的显著减少,这既影响了已经受损的神经元,也影响正常健康的神经元,所以常常看到在解除了原始致伤因素以后,神经节细胞仍然处于进行性凋亡的状态^[35]。所以,对靶向神经元的电活动干预可能会起到维持靶向神经元表达 RGCs 的水平,进而抑制凋亡的进行,也至少保证了未受损害的神经节细胞免受损害,这样就避免外源性的 BDNF 注入所产生的长效机制缺乏问题。基于上述理论,目前使用一种经颅磁刺激的治疗方法来保证靶向神经元的电刺激,具有一定的效果,但还需要进一步的研究^[36-37]。

6 展 望

综上所述,关于 BDNF 在青光眼高血压所致 RGCs 损伤中凋亡抑制作用的研究取得了一定的成果,但仍然存在诸多亟待解决的问题。如 BDNF 作用后的已知信号通路并不十分清楚,直接的 BDNF 注入或表达缺乏长效机制^[38-39]及 BDNF 只能抑制部分种类的 RGC 凋亡等^[40]。但全球该领域学者正在不懈努力,不断攻克复杂的信号通路或者打开思路考虑其他可能的深层机制。相信 RGCs 的研究和运用终会造福人类,极大地降低临床致盲率,避免患者遭受失明之苦。

参考文献

- [1] 宗兆文,张连阳,沈岳,等. BDNF 基因修饰真皮多能干细胞移植对脊髓损伤的修复作用[J]. 重庆医学, 2011, 40(29): 2913-2914.
- [2] Pang KM. Effect of recombinant human BDNF gene therapy on the nerve regeneration in rat sciatic nerve transection[J]. J Oral Maxillofacial Surg, 2007, 65(9): e2-40.
- [3] Yang BE. BDNF gene transfer promotes regeneration after rat facial nerve crush injury[J]. J Oral Maxillofacial Surg, 2013, 71(9): e15.
- [4] Perez MT, Caminos E. Expression of brain-derived neurotrophic factor and of its functional receptor in neonatal and adult rat retina[J]. Neurosci Lett, 1995, 183(1/2): 96-99.
- [5] Wordinger RJ, Lambert W, Agarwal R, et al. Human trabecular meshwork cells secrete neurotrophins and express neurotrophin receptors (Trk) [J]. Invest Ophthalmol Vi Sci, 2000, 41(12): 3833-3841.
- [6] Caieo M, Menna E, Chierzi S, et al. Brain-derived neurotrophic factor is an anterograde survival factor in the rat visual system[J]. Cuff Biol, 2000, 10(22): 1155-1161.
- [7] Zhou Y, Pernet V, Hauswirth WW. Activation of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway by AAV gene transfer protects retinal ganglion cells in glaucoma [J]. Mol Ther, 2005, 12(3): 402-412.
- [8] Qu J, Wang D, Grosskreutz CL. Mechanisms of retinal ganglion cell injury and defense in glaucoma[J]. Exp Eye Res,

- 2010,91(1):48-53.
- [9] 王慧,刘求理,罗学港,等. 脑源性神经营养因子对高眼压后视网膜节细胞的保护作用[J]. 解剖学研究,2002,24(2):119-122.
- [10] Binley KE, Ng WS, Yves-Alain B, et al. Brain-derived neurotrophic factor prevents dendritic retraction of adult mouse retinal ganglion cells[J]. *Eur J Neurosci*,2016,44(3):2028-2039.
- [11] Abe T, Tokita-Ishikawa Y, Onami H, et al. Intrasceral transplantation of a collagen sheet with cultured brain-derived neurotrophic factor expressing cells partially rescues the retina from damage due to acute high intraocular pressure[J]. *Adv Exp Med Biol*,2014,801:837-843.
- [12] Domenici L, Origlia N, Falsini B, et al. Rescue of retinal function by BDNF in a mouse model of glaucoma [J]. *PLoS One*,2014,9(12):e115579.
- [13] 熊鲲,黄菊芳,蒋丽珠,等. 脑源性神经营养因子对急性高眼压后大鼠视网膜 Müller 细胞的影响[J]. 解剖学杂志,2006,29(1):14-17.
- [14] Nowak A, Majsterek I, Przybylowska-Sygut K, et al. Analysis of the expression and polymorphism of APOE, HSP, BDNF, and GRIN2B genes associated with the neurodegeneration process in the pathogenesis of primary open angle glaucoma[J]. *Bio Med Res Inter*,2015,2015:258281.
- [15] Gupta V, You Y, Li J, et al. BDNF impairment is associated with age-related changes in the inner retina and exacerbates experimental glaucoma[J]. *Biochim Biophys Acta*,2014,1842(9):1567-1578.
- [16] Chen DW, Foldvari M. In vitro bioassay model for screening non-viral neurotrophic factor gene delivery systems for glaucoma treatment[J]. *Drug Deliv Transl Res*,2016,6(6):676-685.
- [17] Rudzinski M, Wong TP, Saragovi HU. Changes in retinal expression of neurotrophins and neurotrophin receptors induced by ocular hypertension[J]. *J Neurobiol*,2004,58(3):341-354.
- [18] Weber A, Harman C. BDNF preserves the dendritic morphology of alpha and beta ganglion cells in the cat retina after optic nerve injury[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2008,49(6):2456-2463.
- [19] Lambert WS, Clark AF, Wordinger RJ. Neurotrophin and Trk expression by cells of the human lamina cribrosa following oxygen-glucose deprivation [J]. *BMC Neurosci*,2004,5(1):51-66.
- [20] 杨迪亚,卿国平,王宁利. 青光眼视网膜神经节细胞易损性与神经营养因子及其前体的相关性研究进展[J/CD]. 中华眼科医学杂志(电子版),2012,2(1):31-34.
- [21] Weber AJ, Viswanathan S, Ramanathan C, et al. Combined application of BDNF to the eye and brain enhances ganglion cell survival and function in the cat after optic nerve injury [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2010,51:327-334.
- [22] Wang NL, Zeng MB, Ruan YW, et al. Protection of retinal ganglion cells against glaucomatous neuropathy by neurotrophin-producing, genetically modified neural progenitor cells in a rat model[J]. *Chin Med J (Engl)*,2002,115(9):1394-1400.
- [23] Harper M, Grozdanic S, Blits B, et al. Transplantation of BDNF secreting mesenchymal stem cells provides neuroprotection in chronically hypertensive rat eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2011,52(7):4506-4515.
- [24] Ren R, Li Y, Liu Z, et al. Long-term rescue of rat retinal ganglion cells and visual function by AAV-mediated BDNF expression after acute elevation of intraocular pressure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2012,53(2):1003-1011.
- [25] Hellstrom M, Harvey AR. Retinal ganglion cell gene therapy and visual system repair[J]. *Curr Gene Ther*,2011,11(2):116-131.
- [26] Park H, Kim J, Kim H, et al. Stem cell-based delivery of brain-derived neurotrophic factor gene in the rat retina [J]. *Brain Res*,2012,1469:10-23.
- [27] Igarashi T, Miyake K, Kobayashi M, et al. Tyrosine triple mutated AAV2-BDNF gene therapy in a rat model of transient IOP elevation[J]. *Mol Vis*,2016,22:816-826.
- [28] Hu Y, Cho S, Coldberg JL, Goldberg. Neurotrophic effect of a novel TrkB agonist on retinal ganglion cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2010,51(3):1747-1754.
- [29] Dekeyser E, Geeraerts E, Buyens T, et al. Tackling glaucoma from within the brain: an unfortunate interplay of BDNF and TrkB[J]. *PLoS One*,2015,10(11):e0142067.
- [30] Arthur JS, Fong AL, Dwyer JM, et al. Mitogen and stress-activated protein kinase 1 mediates cAMP response element-binding protein phosphorylation and activation by neurotrophins[J]. *J Neurosci*,2004,24(18):4324-4332.
- [31] 朱江,周玉宝,刘建荣,等. 脑源性神经营养因子对实验性大鼠高眼压视网膜节细胞 EIK-1 磷酸化水平的作用[J]. 神经解剖学杂志,2015,31(5):584-588.
- [32] Ahn JY, Liu X, Liu Z, et al. Nuclear Akt associates with PKC-phosphorylated Ebp1, preventing DNA fragmentation by inhibition of caspase-activated DNase[J]. *EMBO J*,2006,25(10):2083-2095.
- [33] 刘凌云,薛绍白. 细胞生物学教程[M]. 北京:北京高等教育出版社,2002.
- [34] Chen H, Weber AJ. BDNF enhances retinal ganglion cell survival in cats with optic nerve damage[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2001,42(5):966-974.
- [35] Weber AJ, Harman CD. BDNF treatment and extended recovery from optic nerve trauma in the cat[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2013,54(10):6594-6604.
- [36] Salminen-Vaparanta N, Noreika V, Revonsuo A, et al. Is selective primary visual cortex stimulation achievable with TMS? [J]. *Hum Brain Mapp*,2012,33(3):652-665.
- [37] Merabet L, Theoret H, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool in the study of visual function[J]. *Optom Vis Sci*,2003,80:356-368.
- [38] Boye SE, Boye SL, Lewin AS. A comprehensive review of

retinal gene therapy[J]. Mol Ther, 2013, 21(3): 509-519.

- [39] Feng L, Chen H, Yi J, et al. Long-term protection of retinal ganglion cells and visual function by brain-derived neurotrophic factor in mice with ocular hypertension[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(8): 3793-3802.

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.33.045

- [40] Valiente-Soriano FJ, Nadal-Nicolás FM, Salinas-Navarro M, et al. BDNF rescues RGCs but not intrinsically photosensitive RGCs in ocular hypertensive albino rat retinas[J]. IOVS, 2015(56): 1924-1936.

(收稿日期:2017-07-18 修回日期:2017-09-26)

自噬与酒精性脂肪肝的研究进展*

陈家海¹综述, 龚建平², 张译尹^{3△} 审校

(1. 重庆市忠县人民医院外科 404300; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010; 3. 重庆市江津区中心医院麻醉科 402260)

[关键词] 自噬; 酒精性脂肪肝; 乙醇

[中图法分类号] R575

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)33-4738-03

酒精性脂肪肝(AFLD)是一种世界范围内普遍存在的肝脏疾病。有研究表明,当肝细胞失去了自噬能力的时候,细胞将发生凋亡,这可能会导致肝脏炎症、纤维化和肿瘤的发生。乙醇降低自噬的作用,这可能是乙醇诱导肝损伤的原因^[1]。自噬作为其中一种保护机制,对肝细胞内的稳态起着至关重要的作用^[2]。乙醇摄入将会扰乱细胞内肝脏的稳态,然后乙醇氧化产生许多活性氧(ROS),这可能促使 AFLD 的变性和形成 Mallory-Denk 小体。乙醇或其他代谢产物可通过 ROS 的固醇调节元件结合蛋白转录因子,激活脂肪的生成。此外,ROS 也会诱导线粒体能量和氧化还原电位结构和功能的改变^[3]。在酒精性肝细胞中,自噬不仅能去除受损的细胞器和细胞内的成分,还可以表现出较高的细胞凋亡阈值。

1 自噬的本质

自噬是细胞的一种降解过程。双层膜自噬体与溶酶体是组成自噬细胞的材料。自噬可能负责大部分正常细胞的自噬活性,并能降解大细胞成分比如蛋白质、线粒体、脂滴或内质网膜。自噬过程发生包括 3 个步骤:(1)自噬体形成;(2)溶酶体与自噬体融合;(3)溶酶体降解并再生为代谢前体,如氨基酸和脂肪酸。自噬促进脂质水解和自由脂肪酸的生成。自噬调节复杂信号转导途径,其中 mTORC1 和磷酸腺苷活化的蛋白激酶(AMPK)是细胞内的信号传感器,分别抑制和刺激自噬。自噬的核心机制是 atg 分子形成复合物,这些分子复合物包括:(1)ULK1-fip200-atg13 激酶复合物;(2)beclin1-vps34 PI3 激酶复合物 III 类;(3)atg9-atg2-atg18 复合物;(4)atg5-atg12-atg16 和 atg8/LC3 共轭系统。这些 atg 复合体的重要作用在自噬调节时已被广泛验证。

2 乙醇诱导肝细胞自噬机制的研究

乙醇对乙醛的氧化是由酶介导的,其中包括乙醇脱氢酶(ADH)、细胞色素 P450 2E1(CYP2E1)、过氧化氢酶(CAT),然后经乙醛脱氢酶转化为乙酸。经乙醇处理后的肝细胞与正常的肝细胞相比具有更强的抗利尿激素作用和 CYP2E1 表达,进而诱导生成更多的自噬小体,缺乏代谢能力或已预处理的 ADH-CYP2E1、抑制剂 4-甲基吡唑(4MP)和脱氢酶等抑制

剂阻断自噬的诱导。这些研究结果表明,乙醇代谢可能会导致乙醇诱导的自噬氧化产生很多的 ROS。乙醇刺激肝细胞可能会受到自噬的抑制,这表明 ROS 是乙醇诱导细胞自噬的重要抗氧化剂。目前发现,抑制氧化应激和激活物促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路能有效地保护肝脏免受急性酒精的刺激^[4]。乙醇可快速诱导 JNK1 和 JNK2 的磷酸化^[5]。JNK 抑制剂抑制 mTOR 下游的磷酸化,磷酸化 S6K1 和真核起始因子 4ebinding 蛋白-1(4EBP1),从而最终促进自噬,这表明 JNK 的活化可抑制自噬^[6]。这个明显矛盾的原因可能是 JNK1 和 JNK2 通路之间的活化差异造成的。乙醇代谢导致内质网分裂和未折叠蛋白反应^[7]。内质网应激还可以刺激自噬肌醇酶(IRE1)的增加,atg1 的表达和 atg8 功能的加强,另一个内质网压力传感器-PERK,有助于 LC3 和 atg5 的表达。降低 S6K1 和 4EBP1 的磷酸化状态,抑制 mTOR 下游蛋白质的磷酸化^[8],在酒精性肝细胞中可能抑制自噬的作用。然而,mTOR 中具体的信号级联对抑制自噬的作用还未完全清楚,有报道称激活 AMPK 导致 TSC1/2 的一个亚基磷酸化,mTORC1 的亚基抑制自噬。在肝细胞中,乙醇激活能量传感器 AMPK,由于 ATP 在线粒体的消耗和 AMPK 活性的增加来诱导肝细胞的自噬。有越来越多的证据表明乙醇诱导的自噬包括 PI3K/Akt 通路^[9]。

3 自噬是如何影响酒精性肝病的发病机制

酒精性肝病的病理特点包括脂肪炎、炎症、纤维化和肝硬化。通常认为酒精性肝病的发病机制与氧化应激,活性中间体(包括乙醛、NADH/NAD⁺和 ROS)的生成增加密切相关。乙醇被 ADH 氧化生成乙醛,随后被乙醛脱氢酶氧化^[10]。在这两个步骤中,NADH 的生成和氧化间接通过线粒体电子传递系统。过多数量的 NADH 降低线粒体电子传递系统的能力,这被认为可使线粒体 ROS 增加,并引起乙醇诱导的氧化应激。酒精性肝病线粒体结构与功能的改变被认为可引起氧化应激,包括氧化磷酸化,增加线粒体 DNA 链的断裂与缺失,线粒体蛋白质组的改变和线粒体动力学的改变。增加氧的自由基组合和乙醇引起的脂质代谢会导致脂质过氧化反应和酒精性肝