

文章编号 1006-8147(2018)01-0087-04

综述

# 肝缺血再灌注损伤过程中细胞自噬的研究进展

宋虎<sup>1</sup>,王振<sup>1</sup>,杜晨阳<sup>1</sup>综述,张建军<sup>2</sup>审校

(1.天津医科大学一中心临床学院移植科,天津300192;2.天津市第一中心医院移植科,天津300192)

**摘要** 自噬是真核细胞在自噬相关基因(ATG)的调控下利用溶酶体对自身受损的细胞器和大分子物质进行生物学降解的过程。肝缺血再灌注损伤(LIRI)是肝脏手术及失血性休克后肝功能障碍和衰竭主要的致病因素,而且也是早期肝移植失败以及移植排斥反应增加的原因。目前临床上移植供肝主要来源于DCD,但由于移植供肝的短缺,使得边缘供肝使用的增加,更加重了肝缺血再灌注损伤。因此,怎样降低肝缺血再灌注损伤,成为改善移植植物功能的关键问题。大量文献研究表明,自噬与肝缺血再灌注损伤有着密切关系。本文就近年来自噬在肝缺血再灌注损伤的作用进行综述,以期进一步深入了解和认识自噬在肝缺血再灌注损伤中的重要影响和潜在的治疗价值。

**关键词** 自噬;肝缺血再灌注损伤;双向调控;非编码RNA;线粒体自噬

**中图分类号** R657.3

**文献标志码** A

肝脏缺血再灌注损伤(liver ischemia-reperfusion injury, LIRI)是肝脏外科实践中常见的一种组织器官损伤,对肝脏手术效果和患者生存预后至关重要。近年来,临床上移植供体主要来源于心脏/循环死亡捐献(donation after cardiac death/donation after circulatory death, DCD),但由于移植供体的短缺使得边缘供体使用的增加更加重了这一损伤,从而增加移植后供体原发性功能低下或无功能的风险。边缘供肝移植后会先发生热缺血和/或冷缺血中断血流以及氧供,然后再灌注后血流和氧供的恢复迅速导致急性炎症反应,从而引起显著的肝细胞损伤和器官功能障碍<sup>[1]</sup>。其主要机制是缺血缺氧后细胞内三磷酸腺苷(ATP)的大量消耗,导致细胞能量代谢障碍,细胞内钠离子和氯离子的堆积进而发生钙平衡紊乱和细胞肿胀,再灌注后在肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)等诱导下产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)进而发生氧化应激导致急性炎症反应。LIRI是一个因素较多、环节相扣、机制复杂的病理过程,除了氧化应激反应还包括细胞内钙超载、微小血管内皮损伤、细胞炎症、细胞凋亡和自噬等。越来越多的研究表明LIRI与细胞自噬有着密切关系。研究发现自噬不仅对缺血再灌注损伤起双向调控的作用,而且还会受非编码RNA(non-coding RNA)的调控,另外线粒体自噬(mitophagy)近几年在LIRI的作用越来越受到关注,但其中具体调控机制尚未完全阐明,仍需进一步研究。因此,本文就自噬在LIRI的作用机制进行综述,以期临床肝保护提供一些新的研究线索。

## 1 自噬的概述

细胞自噬(autophagy)是大多数真核生物的一种细胞内

的自我消化通路,是泛素-蛋白酶体系统之外,胞浆内利用溶酶体对长寿命蛋白、自身衰老细胞以及受损的细胞器和大分子物质进行高度保守的生物学降解过程<sup>[2]</sup>。在这个过程中,在大量的自噬相关基因(autophagy associated gene, ATG)的调控下从粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜包裹部分胞质和细胞内需降解的细胞器、蛋白质等成分形成自噬体(autophagosome),并与溶酶体(lysosome)融合形成自噬溶酶体(autolysosome),降解其所包裹的内容物,以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新。自噬是一个多方面、连续的过程,包括起始、伸长、成熟和退化,其中由一系列高度保守的细胞自噬相关基因(ATGs)参与并通过多种信号通路传导调控自噬的发生。在以往的研究中Beclin1(ATG6)、LC3(ATG8)、ATG12、ATG7、ATG5等自噬相关蛋白以及ATG12-ATG5和ATG8-PE两个泛素样通路被证实参与细胞自噬过程中起重要作用<sup>[3-4]</sup>。

## 2 自噬与缺血再灌注损伤

研究表明多种疾病的发病机制涉及到自噬,如神经细胞变性、炎症性肠病、衰老、肿瘤的发生与发展等<sup>[5]</sup>。在多种器官缺血再灌注损伤中自噬也发挥着重要的作用,研究发现当器官发生缺血再灌注损伤时,损伤器官自噬水平会上调:大鼠心脏缺血再灌注处理后,心肌细胞内自噬水平明显增加<sup>[6]</sup>;小鼠肾脏缺血再灌注损伤模型发现肾小管上皮细胞自噬水平上调<sup>[7]</sup>;另外LIRI很大程度上是由细胞自噬介导的,在LIRI模型中,也发现肝细胞自噬活动的增强,表明LIRI与细胞自噬也有着密切关系,然而,其潜在的机制仍不完全清楚。在肝缺血再灌注期间,自噬是由炎症介质上调,如:TNF- $\alpha$ 和ROS,并通过清除功能障碍的线粒体、降解错误折叠的蛋白质和产生腺苷三磷酸(ATP)来限制ROS的产生,减轻内质网(ER)应力和恢复细胞的能量,从而保护肝细胞免受损伤,促进肝细胞在饥饿状态下存活,对于维持内环境的稳态是不可或缺<sup>[8]</sup>。自噬障碍可导致线粒体损伤的积累,使有害信号分子释放并在细胞间迅速传播,导致细胞死亡。另外,自噬还可

基金项目 国家高技术研究发展计划基金资助项目(863)(2012AA021001);卫生公益性行业科研专项(201302009);天津市器官移植临床医学研究中心(15ZXLC5Y00070)

作者简介 宋虎(1992-),男,硕士在读,研究方向:肝缺血再灌注损伤以及肝癌的相关研究;通信作者:张建军,E-mail:zhangjianjun99@medmail.com.cn。

以依赖包括 JNK(c-Jun N 末端激酶),CaMKK(钙调蛋白依赖性蛋白激酶),LKB(肝激酶 B),AKT(蛋白激酶 B),Sirt1(沉默调节蛋白 1),PERK(蛋白激酶 RNA 样内质网激酶),PDGF(血小板衍生生长因子),AMPK(AMP 激活蛋白激酶)和 p53 介导的信号通路以及通过调节某些转录因子(NF- $\kappa$ B、HIF-1、IRF-1 等)的表达来放大对 LIRI 的作用<sup>[9]</sup>。因此,自噬是肝功能和细胞存活过程中必不可少的,其与 LIRI 也是存在密不可分的关系。

### 3 自噬与肝缺血再灌注的研究进展

随着自噬在 LIRI 的研究不断深入,其潜在的机制也渐渐变得清晰。不仅更深入研究细胞自噬对 LIRI 的双向调控作用,而且自噬的研究还延伸到非编码 RNA 的调控领域。另外线粒体自噬近几年在 LIRI 的作用越来越受到关注,但其中机制仍需进一步研究。

**3.1 自噬的双向调控作用** 自噬在组织脏器缺血再灌注处理过程中起到双向的调控作用,是决定细胞存活或凋亡的关键。在适度缺血再灌注损伤的条件下,自噬体包裹消化受损细胞器,为细胞提供能量,自噬障碍可导致受损细胞器的积累,使有害信号分子释放并在细胞间迅速传播,最终导致细胞死亡;但是超过细胞承受范围的再灌注损伤,导致细胞自噬水平过高,自我消化过度,则会引发自噬性细胞死亡。细胞自噬已经长期被公认为是一种避免细胞死亡以及对细胞应激的适应性反应。在正常组织器官中,自噬执行降解长寿蛋白,降解线粒体,调节细胞脂质代谢,调节免疫反应和调节细胞死亡的作用。当细胞经受代谢应激时自噬被激活,例如缺血和缺氧,在这些条件下抑制自噬可导致细胞死亡增加。相反,诱导自噬可以保护动物免受缺血再灌注损伤。现有的研究也证实细胞自噬在 LIRI 期间发挥着双向的作用:DCD 提供的肝脏在缺血后引起的代谢应激和氧化应激,特别是热缺血,再灌注激活了一系列关键细胞器的应激反应,在移植后易产生如缺血性胆管狭窄等严重并发症,其中,热缺血再灌注损伤参与细胞的变性过程,这一过程受自噬作用的刺激<sup>[10]</sup>。但是自噬在缺血预处理(ischemic preconditioning, IP)中的作用以及在 LIRI 的保护作用及其调节机制仍然知之甚少,最近的研究表明,自噬在保护 LIRI 中也起着重要的作用。例如:血红素加氧酶-1(HO-1)可以预防 LIRI,限制发生和诱导抗凋亡反应<sup>[11]</sup>;Liu 等<sup>[12]</sup>证实黄芩素通过诱导 HO-1 介导的自噬防止肝细胞损伤;Wang 等<sup>[13]</sup>也发现 ZnPP 减少 HO-1 表达并随后抑制自噬,以此通过线粒体凋亡途径加重肝细胞缺血再灌注损伤并具有促凋亡作用。另外,对于缺血预处理的研究发现适当的缺血预处理可以降低 LIRI 的程度,从而发挥自噬的有利作用,如:缺血预处理诱导自噬后可降低移植排斥反应的发生率<sup>[14]</sup>;缺血预处理对 LIRI 的有效作用与减少凋亡性细胞死亡以及保持肝脏组织中的 ATP 含量有关<sup>[15]</sup>。自噬在肝脏缺血再灌注期间发挥的保护作用,对减少肝移植后发生的损伤有着重要的治疗意义,因此,在缺血再灌注损伤过程中,根据受损细胞状态及自噬作用,适当干预自噬调控通路,可有效保护细胞缺血再灌注损伤。

**3.2 非编码 RNA 调控自噬在肝脏缺血再灌注的作用** 近年来自噬对于肝脏缺血再灌注的作用的研究不断趋于非编码

RNA 水平。长链非编码 RNA(LncRNA)已被认为是各种组织和器官主要的转录物,并可能在许多生物过程的调节中发挥重要作用。但目前 LncRNA 主要在肿瘤的领域研究较多,在缺血再灌注损伤方面的研究甚少,有研究发现一种称为坏死相关因素(NRF)长链非编码 RNA 可以靶向调控 mir-873 和 RIPK1(受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1)/RIPK 3(受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3)来调节心肌细胞坏死<sup>[16]</sup>;另外肾脏缺血再灌注导致急性肾损伤和缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )调控 LncRNA-PRINS 的表达可能参与调节激活正常 T 细胞表达和分泌<sup>[17]</sup>。LncRNA H19 表达上调可通过激活自噬诱导脑缺血再灌注损伤,增加缺血性脑卒中的风险<sup>[18]</sup>。LncRNA 已经证实肾脏、心肌缺血性损伤以及缺血性脑卒中中都有一定作用,但是与肝脏缺血再灌注的作用研究甚少。当前研究使用微阵列技术在 LIRI 后确定小鼠血浆中的 LncRNA 谱。结果显示肝内缺血再灌注损伤后血浆和肝脏中失调的 LncRNAs 谱的相关性可进行可比性分析。在 LIRI 期间,血浆 LncRNA 失调的来源不限于肝细胞。分析一些循环中的变化 LncRNA 水平可用于评估 LIRI 的严重性。未来 LncRNAs 的研究将成为评估缺血性肝损伤的新型生物标志物<sup>[19]</sup>。

此外微小 RNA(miRNA)也被证实有调控自噬参与 LIRI 的作用。微小 RNA 是一类大约 21~23 个核苷酸大小的非蛋白质编码性 RNA 分子,与靶基因 mRNA 的 3'端非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)特异性结合,引起 mRNA 降解或抑制蛋白质翻译,从而将靶蛋白控制在生命体活动的最佳状态<sup>[20]</sup>。在功能上,miRNA 参与调控多种细胞分子事件,包括增殖分化凋亡等。miRNA 还参与多种细胞代谢过程而且其表达失调与多种疾病有关。研究显示,miRNA 在细胞自噬通路调控中扮演重要角色<sup>[21]</sup>,miRNA 可通过抑制靶基因表达调控自噬,进而影响器官缺血再灌注损伤。对于心肌缺血再灌注损伤的研究中发现:抑制 miR-497 可抑制细胞凋亡和促进细胞自噬进而改善心肌缺血性损伤<sup>[22]</sup>。远端缺血预处理后 miR-144 水平降低可对心肌缺血再灌注损伤起到保护作用<sup>[23]</sup>。miRNA 在肝细胞自噬通路调控中同样也有重要作用,我们前期研究也发现:miR-17 在 LIRI 中通过抑制 Stat3 表达上调自噬,加重 LIRI 的程度<sup>[24]</sup>;miR-30b 通过抑制 Atg12-Atg5 结合降低自噬从而保护肝缺血再灌注损伤<sup>[25]</sup>;也有研究表明抑制 miR-34a 表达可增强 SIRT1 表达,下调自噬,继而通过 p65/p53 脱乙酰化保护肝免受损伤<sup>[26-27]</sup>。微小 RNA 在自噬与 LIRI 的相关研究可能作为调节 LIRI 的新的治疗靶点。

**3.3 线粒体自噬在 LIRI 中的作用** 线粒体是细胞内氧化磷酸化的场所,为细胞生命活动提供能量,在细胞生存和死亡中扮演着重要角色。心、脑、肝等器官富含丰富的线粒体,且在缺血/缺氧的环境中会造成损伤。线粒体是对低氧反应最为敏感的细胞器,在低氧下线粒体功能将发生重大调整以适应低氧环境;细胞在低氧应激时受到的最大威胁并不是由于线粒体氧化磷酸化受抑制而导致的 ATP 生成的减少,而是电子传递链最后的电子受体氧分子供应不足导致 ROS 的大量产生。ROS 攻击细胞内的脂类、蛋白质 DNA 等大分子物



质,甚至是细胞器,使它们发生氧化损伤,最终威胁细胞的生存。缺血再灌注损伤机制复杂,首先涉及缺血、缺氧导致的线粒体损伤及 ROS 的产生及其介导的细胞凋亡和自噬过程,其次是细胞损伤产生的损伤相关分子模式 (damage associated molecule pattern, DMAP)介导的固有免疫炎症反应产生的再损伤过程<sup>[28]</sup>。其中,线粒体功能受损是缺血再灌注损伤的关键病理过程,可直接影响细胞能量代谢,并诱导线粒体相关细胞坏死、凋亡和自噬<sup>[29]</sup>。细胞通过双层膜包裹降解受损或老化的线粒体保障细胞内氧化还原的稳态,就是线粒体自噬<sup>[30]</sup>。线粒体自噬是一个调节线粒体稳态和及时消除损伤的线粒体的关键的细胞过程<sup>[31]</sup>。其激活过程涉及多种通路的调控:Parkin 和 Pink1 蛋白参与了膜电位降低引起的线粒体自噬的发生<sup>[32]</sup>,Parkin 是由 PARK6 基因编码的含有 465 个氨基酸的 E3 泛素连接酶,它介导受损线粒体的清除,Pink1 编码的蛋白质是一种线粒体膜定位的磷酸激酶,对维持线粒体的稳态和功能具有重要作用<sup>[33]</sup>,当线粒体损伤后,线粒体膜电位下降,导致 Pink1 蛋白在损伤线粒体上的积累,进而吸引 Parkin 到损伤的线粒体上,Parkin 可以使线粒体外膜上的很多蛋白发生泛素化,从而能够募集其它相关蛋白介导线粒体自噬的发生<sup>[34]</sup>。BNIP3/Nix 也介导线粒体自噬发挥作用<sup>[35]</sup>,BNIP3 和 Nix 是 Bcl-2 家族中 BH3-only 亚家族成员蛋白主要定位于线粒体外膜,当细胞处于缺氧环境时表达上调<sup>[36]</sup>。BNIP3 和 Nix 通过 LC3 互作区域(LIR)直接结合 LC3 (哺乳动物中 Atg8 同系物)来激活线粒体自噬<sup>[37-38]</sup>。BNIP3 还通过介导线粒体自噬使线粒体氧化磷酸化进而发生线粒体膜电位缺失和细胞凋亡<sup>[39]</sup>。

肝脏是富含线粒体的器官,单个肝细胞拥有数百个线粒体,以满足执行多种代谢功能所需的大量能量。对于肝细胞的生存和代谢活动,有功能的线粒体是绝对必要的,这些双膜细胞器也参与细胞凋亡和坏死。当肝细胞暴露于氧化应激,钙超载或缺血再灌注,会促使线粒体发生通透性转换,影响线粒体功能,进而线粒体发生去极化、解偶联和膨胀溶解,导致细胞氧化磷酸化缺陷,毒性代谢物的积累,能量损失,最终导致 ATP 耗竭,细胞死亡,还可诱导缺血肝脏和其他器官的细胞凋亡<sup>[40]</sup>。在前期研究过程中,我们通过透射电镜观察发现在 LIRI 中自噬现象及自噬水平的变化主要表现在肝细胞线粒体自噬上,而线粒体自噬水平对肝细胞存亡至关重要。据此,我们认为靶向干预 LIRI 中线粒体自噬水平的高低,可直接影响 LIRI 程度。最近的研究发现,在缺血再灌注后钙蛋白酶 2 介导的 Atg7 和 Beclin-1 的降解损害线粒体自噬,导致线粒体渗透性转变(MPT)依赖性肝细胞死亡<sup>[41]</sup>。也有研究表明肝脏缺血后 SIRT1/MFN2 轴可控制线粒体自噬和线粒体功能<sup>[42]</sup>。SIRT1 可提高线粒体恢复和自噬来减轻缺血性肝损伤<sup>[43]</sup>。虽然提高线粒体自噬可为对抗再灌注损伤提供新的研究策略,但依然存在未知的机制,如缺血再灌注后线粒体对非实质细胞的影响,缺血性肝脏不同类型的线粒体自噬的信号通路与正常肝脏相比的区别等。这些问题的未知都限制了线粒体自噬的临床应用。探索线粒体自噬与 LIRI 的作用机制可能有希望为肝移植后并发症的治疗以及提高供肝在受者体内的存活率提供新的治疗策略。

#### 4 小结

肝移植是目前终末期肝病患者唯一的,也是最有效果的治疗方案。但是由于供体器官短缺,边缘供肝数量的增加,使得这些供肝特别容易在移植手术后发生缺血再灌注损伤。缺血再灌注损伤的存在,很大程度上影响了肝移植术后患者的生存,常导致患者发生严重的术后并发症,给肝移植的预后带来了严峻的挑战。通过探寻 LIRI 与自噬的关系,可以为肝移植后并发症的控制以及缺血再灌注损伤的处理提供新的治疗方案,从而减少肝移植术后并发症的发生,提高供肝质量及患者移植后的存活率。

#### 参考文献:

- [1] Cursio R, Colosetti P, Gugenheim J. Autophagy and liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Bio Med Res Int*, 2015,20 (1):1
- [2] Czaja M J, Ding W, Donohue T M, et al. Functions of autophagy in normal and diseased liver[J]. *Autophagy*, 2014,9(8):1131
- [3] Suzuki S W, Yamamoto H, Oikawa Y, et al. Atg13 HORMA domain recruits Atg9 vesicles during autophagosome formation[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2015,112(11):3350
- [4] Ohsumi Y. Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001,2(3):211
- [5] Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research[J]. *Cell Res*, 2014,24(1):9
- [6] Nemchenko A, Chiong M, Turer A, et al. Autophagy as a therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011,51(4):584
- [7] Kaushal G P, Shah S V. Autophagy in acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2016,89(4):779
- [8] Zhao Q, Guo Z, Deng W, et al. Calpain 2-mediated autophagy defect increases susceptibility of fatty livers to ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Death Dis*, 2016,7(4):2186
- [9] Schneider J L, Cuervo A M. Liver autophagy: much more than just taking out the trash[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013,11(3):187
- [10] Halldorson J B, Bakthavatsalam R, Montenegro M, et al. Differential rates of ischemic cholangiopathy and graft survival associated with induction therapy in DCD liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2015,15(1):251
- [11] Liu A, Fang H, Wei W, et al. Ischemic preconditioning protects against liver ischemia/reperfusion injury via heme oxygenase-1-mediated autophagy[J]. *Crit Care Med*, 2014,42(12):762
- [12] Liu A, Huang L, Guo E, et al. Baicalein pretreatment reduces liver ischemia/reperfusion injury via induction of autophagy in rats[J]. *Sci Rep*, 2016,6(2):25042
- [13] Wang Y, Xiong X, Guo H, et al. ZnPP reduces autophagy and induces apoptosis, thus aggravating liver ischemia/reperfusion injury in vitro[J]. *Int J Mol Med*, 2014,34(6):155
- [14] Degli Esposti D, Sebah M, Pham P, et al. Ischemic preconditioning induces autophagy and limits necrosis in human recipients of fatty liver grafts, decreasing the incidence of rejection episodes[J]. *Cell Death Dis*, 2011,2(1):111
- [15] Esposti D D, Domart M C, Sebah M, et al. Autophagy is induced by ischemic preconditioning in human livers formerly treated by chemotherapy to limit necrosis[J]. *Autophagy*, 2010,6(1):172

- [16] Wang K, Liu F, Liu C Y, et al. The long noncoding RNA NRF regulates programmed necrosis and myocardial injury during ischemia and reperfusion by targeting miR-873[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(8):1394
- [17] Yu T, Palanisamy K, Sun K, et al. RANTES mediates kidney ischemia reperfusion injury through a possible role of HIF-1 $\alpha$  and LncRNA PRINS[J]. *Sci Rep*, 2016,6:18424
- [18] Wang J, Cao B, Han D, et al. Long non-coding RNA H19 induces cerebral ischemia reperfusion injury via activation of autophagy[J]. *Aging Dis*, 2017,8(1):71
- [19] Chen Z, Luo Y, Yang W, et al. Comparison analysis of dysregulated LncRNA profile in mouse plasma and liver after hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2015,10(7):133462
- [20] Lim L P, Glasner M E, Yekta S, et al. Vertebrate microRNA genes[J]. *Science*, 2003,299(5612):1540
- [21] Yang Y, Liang C. MicroRNAs: an emerging player in autophagy[J]. *Sci Open Res*, 2015,20(1):2199
- [22] Li X, Zeng Z, Li Q, et al. Inhibition of microRNA-497 ameliorates anoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes by suppressing cell apoptosis and enhancing autophagy[J]. *Oncotarget*, 2015,6(22):18829
- [23] Li J, Rohailla S, Gelber N, et al. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5):423
- [24] Li S, Zhang J, Wang Z, et al. MicroRNA-17 regulates autophagy to promote hepatic ischemia/reperfusion injury via suppression of signal transductions and activation of transcription-3 expression[J]. *Liver Transpl*, 2016,22(12):1697
- [25] Li S P, He J D, Wang Z, et al. miR-30b inhibits autophagy to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury via decreasing the Atg12-Atg5 conjugate[J]. *World J Gastroenterol*, 2016,22(18):4501
- [26] Kim H J, Joe Y, Yu J K, et al. Carbon monoxide protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by modulating the miR-34a/SIRT1 pathway[J]. *BBA-Mol Basis Dis*, 2015,1852(7):1550
- [27] Wang G, Yao J, Li Z, et al. miR-34a-5p inhibition alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced reactive oxygen species accumulation and apoptosis via activation of SIRT1 signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016,24(17):961
- [28] Howard T K, Klintmalm G B, Cofer J B, et al. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient[J]. *Transplantation*, 1990,49(1):103
- [29] Bhatia-Kissova I, Camougrand N. Mitophagy is not induced by mitochondrial damage but plays a role in the regulation of cellular autophagic activity[J]. *Autophagy*, 2013,9(11):1897
- [30] Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Mitophagy: In sickness and in health[J]. *Mol Cell Oncol*, 2016,3(1):1056332.
- [31] Czaja M J, Ding W, Donohue T M, et al. Functions of autophagy in normal and diseased liver[J]. *Autophagy*, 2014,9(8):1131
- [32] Geisler S, Holmstrom K M, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1[J]. *Nat Cell Biol*, 2010,12(2):119
- [33] Zhang T, Xue L, Li L, et al. BNIP3 protein suppresses PINK1 kinase proteolytic cleavage to promote mitophagy[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(41):21616
- [34] Williams J A, Ding W X. Targeting Pink1-Parkin-mediated mitophagy for treating liver injury[J]. *Pharmacol Res*, 2015,10(2):264
- [35] Novak I, Kirkin V, McEwan D G, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance[J]. *EMBO Rep*, 2010,11(1):45
- [36] Chinnadurai G, Vijayalingam S, Gibson S B. BNIP3 subfamily BH3-only proteins: mitochondrial stress sensors in normal and pathological functions[J]. *Oncogene*, 2008,27 (1):114
- [37] Zhang J, Ney P A. Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2009,16(7):939
- [38] Zhu Y, Massen S, Terenzio M, et al. Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2013,288(2):1099
- [39] Thomas R L, Kubli D A, Gustafsson A B. Bnip3-mediated defects in oxidative phosphorylation promote mitophagy[J]. *Autophagy*, 2011,7 (7):775
- [40] Go K L, Lee S, Zendejas I, et al. Mitochondrial dysfunction and autophagy in hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Biomed Res Int*, 2015,20(15):183469
- [41] Kim J, Nitta T, Mohuczy D, et al. Impaired autophagy: A mechanism of mitochondrial dysfunction in anoxic rat hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2008,47(5):1725
- [42] Chun S K, Go K, Yang M, et al. Autophagy in ischemic livers: A critical role of Sirtuin 1/Mitofusin 2 axis in autophagy induction[J]. *Toxicol Res*, 2016,32(1):35
- [43] Khader A, Yang W L, Godwin A, et al. Sirtuin 1 stimulation attenuates ischemic liver injury and enhances mitochondrial recovery and autophagy[J]. *Crit Care Med*, 2016,44(8):651

(2017-05-18 收稿)