

DOI: 10.13376/j.cbls/2017153

文章编号: 1004-0374(2017)11-1156-05

自噬在非酒精性脂肪肝合并糖尿病中的作用

陈佳意, 习 阳, 步世忠*

(宁波大学医学院糖尿病研究中心, 宁波 315000)

摘 要: 在一系列应激状态下, 自噬会作为一种适应性免疫应答反应出现, 是细胞的自我保护机制之一。研究表明, 在非酒精性脂肪肝病的早期阶段, 自噬增加有助于肝内脂质降解, 缓解病情; 而在后期阶段, 自噬增加却会加剧病情发展。胰岛素抵抗可能会促使非酒精性肝病发生糖尿病, β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病的两种最主要病理生理机制。多项研究证实, 自噬增加能提高胰岛素敏感性, 对维持胰岛 β 细胞的结构、数量以及功能也有重要作用。旨在阐述自噬在非酒精性脂肪肝病以及非酒精性脂肪肝病合并糖尿病治疗中的作用。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 自噬; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗

中图分类号: R575.5; R587.1 **文献标志码:** A

The role of autophagy in non-alcoholic fat liver disease with type 2 diabetes

CHEN Jia-Yi, XI Yang, BU Shi-Zhong*

(Diabetes Research Center, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315000, China)

Abstract: As an adaptive immune response occurring under a series of stress states, autophagy is one of the cellular self-protection mechanisms. Many studies have shown that increased autophagy would degrade liver lipid and alleviate the disease in early stages of non-alcoholic fat liver disease (NAFLD). However in later stages, increased autophagy exacerbated NAFLD development. Insulin resistance may lead NAFLD to the diabetes. β -cell dysfunction and insulin resistance are the two most important pathophysiological mechanisms of type 2 diabetes. A number of studies confirmed that autophagy increased insulin sensitivity. Meanwhile, autophagy played an important role in maintaining the structure, mass, and function of pancreatic β -cells. This article reviewed the role of autophagy in NAFLD treatment and non-alcoholic fatty liver disease with diabetes mellitus.

Key words: non-alcoholic fat liver disease (NAFLD); autophagy; type 2 diabetes; insulin resistance

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一类常见的慢性肝脏疾病, 由脂肪在肝脏内过度堆积引起, 一般认为在无过量饮酒史情况下, 肝细胞内脂滴超过 5% 即为 NAFLD^[1], 是以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性为主要特征的临床病理综合征, 包括单纯脂肪性肝病以及由其演变的脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化以及肝硬化。随着 NAFLD 患病率的逐年增加, NAFLD 合并糖尿病也逐渐成为高发病^[2]。现有多项研究发现, NAFLD 与糖尿病发病率之间有着正相关的关系, 临床统计糖尿病高发 NAFLD, 发病率近 70%^[3-6]; 另一方面, NAFLD 和糖尿病相关性的队列研究显示, NAFLD

改善可使糖尿病发病率降低 35%。以上研究均表明, NAFLD 是糖尿病的独立危险因素之一, 在防治糖尿病方面同时也应重视脂肪肝的治疗^[5]。最近的流行病学统计数据显示, 我国成人糖尿病患病率为 11.6%, 而糖前期患者高达 50.1%^[7], 已远超西方国家, 成为世界最大的糖尿病患者群。然而, 现有的治疗方法只能缓解病情而无法根治, 且医疗费用较

收稿日期: 2017-05-22; 修回日期: 2017-07-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81370165, 31301068); 宁波市科技创新团队(2014B82002); 宁波市自然科学基金项目(2013A610209)

*通信作者: E-mail: bushizhong@nbu.edu.cn

高, 给中国的社会、经济和家庭带来了沉重的负担。

1 自噬 (autophagy)

自噬, 又称 II 型细胞死亡, 是细胞通过溶酶体与双层膜包裹的细胞自身物质融合来降解细胞自身物质的过程。自噬按其作用方式可分为 3 种: (1) 巨自噬: 即通常所说的自噬, 其作用方式是在自噬信号诱导下, 胞浆内产生隔膜, 包裹待降解物质后形成自噬体, 与溶酶体融合并在溶酶体内进行降解的过程^[8]; (2) 微自噬: 由溶酶体主动, 直接包裹进行消化降解的过程; (3) 分子伴侣介导的自噬: 是指在分子伴侣如 HSC70 (heat shock cognate 70 kDa protein) 帮助下, 有选择性地将被受损细胞器、未折叠的蛋白质等物质转入溶酶体中进行降解^[9]。

作为一种复杂并且需要高度调控的作用机制, 自噬的整个过程需要几十种细胞因子、蛋白质、酶类等参与, 在自噬相关基因调控下, 利用溶酶体降解细胞自身受损细胞器和大分子物质, 为细胞合成新的细胞器提供能量的再循环。在自噬体形成过程中, 首先是胞质中产生双层膜结构, 将破碎细胞器等待降解物质包裹环绕形成自噬小体, 随后自噬小体进入溶酶体并与其结合后形成自噬溶酶体, 降解自噬小体包裹的内容物, 产生游离脂肪酸、氨基酸等能量物质释放回胞质中被细胞重新利用, 从而实现细胞器的更新和细胞内稳态的维持^[10]。

自噬是促使细胞存活自我保护机制之一, 也是机体的自我调整过程。正常的动物细胞为了维持细胞内环境的动态平衡, 需要不断降解功能失常或不需要的细胞结构并释放营养物质。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路是经典的自噬作用途径。mTOR 是氨基酸、ATP 和激素的感受器, 是自噬的负调控分子, 可抑制自噬的发生, 起到门控作用。当细胞内营养丰富时, mTOR 同 ULK (uncoordinated-51-like kinase) 复合物解离, ULK 复合物去磷酸化引起 ATG13 (autophagy related gene 13) 高度磷酸化, 使之不能与 ATG1 结合, 从而阻断下游信号, 阻止自噬体形成^[11]。反之, 当细胞内营养物质缺乏处于饥饿状态时, mTOR 活性受到抑制, ATG13 与 ATG1 紧密结合激活下游信号通路, 诱导自噬发生, 降解细胞内容物为细胞提供养分^[12]。

正常条件下, 细胞自噬以低速率持续进行, 一旦处于应激状态, 如饥饿、内质网应激、病原体侵入等情况, 自噬会作为一种适应性免疫应答反应快

速出现。然而, 自噬作用具有双面性, 自噬异常会诱导细胞发生自噬性死亡, 引起多种疾病的发生或者加剧病情发展, 如自噬抑制肿瘤发展, 这个结论在无数研究中都已经被证实。但现在有实验表明, 自噬在肿瘤迁移过程中也是必需的, 自噬缺陷型小鼠 (ATG5 和 ATG7 敲除) 发生肿瘤后, 由于细胞边缘有黏着斑阻止细胞运动, 使肿瘤细胞无法扩散; 当这些细胞进行自噬干预后, 黏着斑分解, 快速增殖的肿瘤细胞会为获得更多的营养扩散而至其他组织, 加快癌细胞扩散速度, 加重病情发展^[13]。

2 自噬在NAFLD中的作用

部分患者在患 NAFLD 后会发展成非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝纤维化, 甚至肝硬化、肝癌。脂滴堆积是 NAFLD 的关键因素, 自噬是细胞的降解过程, 可以降解包括脂滴在内的亚细胞器, 从而改善脂肪肝。近年来, 随着对自噬研究的深入, 自噬在疾病中的潜在作用得到了越来越多的认可, 已有多项研究发现, 自噬参与肝脏代谢, 自噬功能异常极有可能是 NAFLD 发生的重要原因之一^[14-18]。

2.1 自噬在NAFLD早期的作用

在 NAFLD 的早期阶段中, 自噬可通过降解细胞内脂滴 (噬脂性) 来降低肝内脂滴含量和缓解脂肪变性。Lin 等^[14] 研究发现, ATG5 基因敲除的小鼠在高脂饲养 18 周后, 肝内脂滴蓄积、脂含量上升, 而雷帕霉素刺激激活自噬后, 肝内脂含量明显降低, 且胰岛素敏感性有所改善。然而, Zhang 等^[18] 通过支链氨基酸 (branched chain amino acid, BCAA) 和高脂饲养 (high fat diet, HFD) 的小鼠模型发现, 虽然 BCAA 饲养后能显著降低 HFD 饲养小鼠的体重明显降低, 并减少肝内甘油三酯含量, 但 BCAA 能够通过激活 mTOR 来达到抑制肝脏自噬的作用, 进而引起高脂血症以及胰岛素抵抗, 直接加剧肝损伤和 NAFLD 发展。由此可以看出, 自噬减弱后降解肝内脂滴能力下降, 会引起脂滴的持续性增加进而发展成脂肪变性; 同时, 即便肝脏内脂滴没有堆积, 自噬减弱仍旧可以通过增加胰岛素抵抗来加剧肝损伤。

脂肪变性是 NAFLD 早期病情症状之一, 常伴随炎症^[17]。在 Li 等^[16] 的研究中, 维生素 1,25(OH)₂D₃ (1,25-dihydroxyvitamin D₃) 可阻止 HFD 或游离脂肪酸引起的肝脂肪变性, 其作用机制是 HFD 诱导后肝内脂质蓄积, ATG16L1 (autophagy related protein 16

like protein 1) 表达下降; 而 ATG16L1 早前被报道有抗炎作用^[19], 经 1,25(OH)₂D₃ 治疗后 ATG16L1 表达上调, 由 ATG16L1 介导的自噬激活可减弱脂肪变性、降低肝脏炎症反应, 并正向调节由 HFD 引起的脂质代谢异常。Kwanten 等^[20] 通过对人肝脏进行免疫组化发现, 正常人肝脏中自噬相关蛋白 LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3) 表达较强, 泛素结合蛋白 P62 较弱, 而在脂肪变性的患者肝脏中, LC3 表达随病情加重逐渐下降, P62 增强。上述研究均表明, 自噬在 NAFLD 发展中有着极其重要的作用, 自噬被抑制后噬脂性作用被减弱, 从脂滴蓄积到脂肪变性的过程无法被阻止, 进而将加重病情形成肝纤维化; 当自噬激活后, 肝脏内脂肪变性程度降低, 同时减轻炎症反应, 说明增强自噬可缓解 NAFLD 早期阶段中的病情。

2.2 自噬在NAFLD后期的作用

虽然大部分研究显示自噬增强对肝细胞脂滴降解, 改善肝损伤有益, 但也有不少研究表明自噬减弱同样有利于 NAFLD 后期病情发展, 如肝纤维化。肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 富含类维生素 A 和脂滴, 静止状态下无收缩能力, 激活后产生大量细胞外基质, 合成胶原蛋白并生成肌动球蛋白, 诱导肝脏纤维化, 而 HSCs 激活需要大量 ATP^[21]。Thoen 等^[22] 和 Hernandez-Gea 等^[23] 发现, 在四氯化碳 (CCl₄) 诱导的肝纤维化小鼠中自噬相关蛋白 LC3 表达量明显上升, 说明纤维化后肝脏内自噬会增加, 使用自噬抑制剂巴弗洛霉素 A1 (bafilomycin A1) 后, 细胞内脂滴增多, 这与自噬在 NAFLD 早期中的噬脂性作用相对应。同时, ATG7 敲除的小鼠通过 CCl₄、硫代乙酰胺 (thioacetamide, TAA) 诱导肝损伤的两种模型显示, 自噬抑制后同时抑制 HSCs 活化且纤维化程度较正常组弱。由此可见, HSCs 活化所需能量来自于肝细胞内脂滴自噬, 抑制自噬能有效降低 HSCs 的活化, 进而减少肝纤维化面积。白介素 17A (interleukin-17A, IL-17A) 曾被报道能减轻自噬^[24]。Zhang 等^[25] 研究 TAA 诱导的小鼠肝纤维化模型以及人肝硬化患者组织样本发现, IL-17A 抑制自噬是通过磷酸化 STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) 后激活 STAT3 信号通路来起作用, 并刺激肝纤维化发展; 而当 IL-17A 表达被阻断后, 自噬溶酶体生成加速, 肝纤维化程度减弱。

综上所述, 自噬在 NAFLD 发展以及治疗中有着极其重要的意义, 早期阶段中自噬增强能减少脂

滴蓄积, 减轻炎症反应, 缓解病情发展; 而在后期阶段中, 自噬增强有助于 HSCs 的激活, 引起肝纤维化。这说明自噬能成为治疗 NAFLD 的新方法, 在病情早期或能利用自噬增强剂来抑制疾病发展。肝纤维化是肝组织损伤情况下机体自发的修复机制, 通过分泌大量的细胞外基质合成肌动球蛋白实现其作用, 在肝纤维化阶段或能利用自噬抑制剂选择性抑制其对 HSCs 的活化作用, 从而减轻肝纤维化程度从而达到治疗 NAFLD 的目的。

3 自噬在NAFLD合并糖尿病中的作用

胰岛素抵抗可能促使 NAFLD 患者发生糖尿病, NAFLD 患者常伴有胰岛素抵抗, 虽然对胰岛 β 细胞损伤不大, 但易引起 β 细胞功能衰竭, 使肝内葡萄糖合成增加、血浆内胰高血糖素水平上升, 发生糖尿病^[26]。胰岛素抵抗产生的主要原因是脂肪代谢异常, 在胰岛素抵抗状态下, 胰岛素抑制游离脂肪酸 (FFA) 释放作用减弱, 导致 FFA 增多, 引起 β 细胞功能障碍, 从而诱发糖尿病。多项研究表明, 自噬在减弱胰岛素抵抗、维持胰岛 β 细胞结构与功能方面有重要作用^[27-30]。

3.1 自噬在胰岛素抵抗中的作用

胰岛素抵抗是胰岛素作用的靶器官 (肝脏、肌肉、脂肪组织等) 对胰岛素作用的敏感性降低。作为代谢综合征的基本特征, 胰岛素抵抗通过各种直接或间接的机制与肥胖、NAFLD、糖尿病等代谢类疾病的发生发展密切相关。在肥胖小鼠模型中, 自噬下调十分明显, 尤其是 ATG7 在肝脏中的表达, ATG7 被抑制后, 胰岛素信号发生缺陷, 内质网应激上升; 相反, ATG7 表达恢复后受损的胰岛素作用增强, 小鼠糖耐量增加^[27]。生长因子 progranulin (PGRN) 在炎症、葡萄糖代谢、脂质代谢中有重要作用, 是葡萄糖代谢和胰岛素抵抗的重要调节因子。Liu 等^[28] 利用 PGRN 刺激后发现小鼠糖耐量下降, 引起肝细胞内自噬障碍, 损伤胰岛素信号通路; 当 PGRN 作用被阻断后, 肝脏内自噬恢复, 同时胰岛素信号通路修复, 胰岛素敏感性上升。Møller 等^[31] 通过对骨骼肌中整个转录组进行基因表达谱筛查, 在患有严重胰岛素抵抗的 2 型糖尿病患者中发现, 自噬相关基因、蛋白 (如 ATG4、ATG5、LC II 等) 与正常人比都出现明显的下调。Li 等^[32] 通过软脂酸刺激正常肌细胞能诱导胰岛素抵抗产生, 并出现自噬下降现象, 而通过激活 AMPK (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase) 信

号通路抑制 mTOR 诱导自噬产生能逆转软脂酸刺激带来的影响, 恢复受损的胰岛素信号通路。由此可见, 在胰岛素作用的靶器官中, 自噬抑制会减弱胰岛素敏感性, 损伤胰岛素信号通路, 导致胰岛素抵抗。胰岛素抵抗易引起 β 细胞功能障碍, 上述研究均证明自噬在胰岛素抵抗中具有调节作用, 那么自噬在维持 β 细胞功能方面也应具有相应的调节作用。

3.2 自噬对维持 β 细胞结构及功能的作用

NAFLD 患者有长期的胰岛素抵抗, 随着游离脂肪酸水平升高, 胰岛素生产需求增加, 导致胰岛细胞内质网长期处于超负荷工作状态, 将引起 β 细胞功能缺陷, 而 β 细胞功能缺陷导致不同程度的胰岛素缺乏和组织 (特别是肝脏和骨骼肌) 的胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病的主要环节, 对胰岛素抵抗的失代偿是 2 型糖尿病发病的最后机制。胰岛 β 细胞的结构和数量对胰岛素分泌极其重要, 若 β 细胞结构受损和数量减少, 会引起血液中胰岛素颗粒减少, 导致机体糖耐量下降, 血糖升高。不少研究显示自噬激活有助于维持胰岛 β 细胞的结构和数量。

在糖尿病模型小鼠 (db/db) 以及高脂喂养的 C57BL/6 小鼠的小鼠模型中发现, ATG7 基因敲除后小鼠胰岛退化, β 细胞分裂增生程度降低, 细胞凋亡增加, 导致胰岛 β 细胞数量和胰腺中胰岛素的含量减少, 糖耐量下降, 且伴有 β 细胞内钙离子瞬变过程破坏; 对照小鼠虽然通过高脂饮食能激发胰岛 β 细胞自噬, 但同等条件下, 自噬基因敲除的小鼠表现出更严重的糖耐量下降, 同时患有低胰岛素血症和高血糖^[29-30]。同样, 通过 Bafilomycin A1 处理后自噬被抑制, 导致高糖高脂诱导下 β 细胞凋亡增加, 表明自噬对胰岛 β 细胞具有保护作用^[33]。在特异性敲除 ATG7 基因并通过高脂饮食诱导糖尿病的小鼠中, 研究人员利用电镜观察小鼠胰岛结构发现, ATG7^{-/-} 小鼠的胰岛周边胰岛素颗粒明显少于正常小鼠, 且细胞出现线粒体肿胀、内质网膨胀以及高尔基复合体, 由此说明自噬缺陷会引起线粒体、内质网功能障碍, 使 β 细胞分泌胰岛素功能下降; 在免疫荧光实验中发现, 自噬缺陷会引起 β 细胞中泛素化蛋白 P62 堆积, 产生高血糖症^[29]。糖脂毒性通过氧化应激、内质网应激以及 P62 的积累会引起 β 细胞功能损伤, 是糖尿病发展的重要因素。 β 细胞在高糖高脂诱导下激活 mTOR 信号通路, 抑制自噬, 导致自噬小体在细胞内堆积, 引起线粒体功能障碍; 随后, 通过雷帕霉素激活自噬, 发现糖脂诱导下产生的内质网应激反应减弱, 并且血糖也逐渐

恢复正常^[33]。

由此可见, 自噬可改善胰岛素抵抗并维持 β 细胞正常功能。在 NAFLD 合并糖尿病患者中, NAFLD 患者因伴有胰岛素抵抗导致 β 细胞功能受损而引起糖尿病, 而自噬在胰岛素抵抗中能起到调节作用, 在胰岛素靶向作用器官中自噬上调能恢复受损的胰岛素信号, 改善胰岛素抵抗; 同时, 在维持 β 细胞数量结构以及功能方面, 自噬也能起到相应的保护作用。

4 结语

自噬具有双重作用, 在 NAFLD 早期病理阶段, 自噬增强促进细胞内脂滴降解, 减少甘油三酯在肝脏中的堆积, 减轻炎症反应, 有助于缓解病情。然而, 在晚期病理阶段, 自噬增强却会促进肝脏纤维化的发展, 加重病情发展。这些研究结果显示, 自噬作为细胞进化过程中保留下来的自我保护机制, 在 NAFLD 治疗中起到十分重要的作用, 可将自噬作为新的靶点用于 NAFLD 的治疗, 但由于其双重作用, 在未来的研究中还需要更多关注基础研究与临床治疗方面的进展。胰岛素抵抗是代谢综合征的基本特征, 胰岛素抵抗可能促使 NAFLD 患者发生糖尿病。自噬是否参与糖尿病发病这个问题现在还不清楚, 但通过增强自噬改善高糖高脂诱发的胰岛素抵抗, 维持胰岛 β 细胞功能, 这在许多基础研究中已被证实。总而言之, 在未来的脂肪肝、糖尿病等代谢综合征研究中自噬应有更广阔的应用前景, 但如何有效调控自噬来进行治疗还需更进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*, 2011, 332: 1519-23
- [2] Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, et al. Fatty liver predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in Japanese undergoing a health checkup. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 352-6
- [3] Choi JH, Rhee EJ, Bae JC, et al. Increased risk of type 2 diabetes in subjects with both elevated liver enzymes and ultrasonographically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease: a 4-year longitudinal study. *Arch Med Res*, 2013, 44: 115-20
- [4] Kasturiratne A, Weerasinghe S, Dassanayake AS, et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the development of diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28: 142-7
- [5] Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, et al. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty

- liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1673-9
- [6] Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*, 2011, 343: d3897
- [7] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 2013, 310: 948-59
- [8] Mizushima N, Levine B, Cuervo A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 2008, 451: 1069-75
- [9] 席兴宇. 分子伴侣介导的细胞自噬作用机制及其功能. *生命科学*, 2010, 22: 991-4
- [10] Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev*, 2007, 21: 2861-73
- [11] Jung CH, Jun CB, Ro SH, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 1992-2003
- [12] Ma XM, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10: 307-18
- [13] Sharifi MN, Mowers EE, Drake LE, et al. Autophagy promotes focal adhesion disassembly and cell motility of metastatic tumor cells through the direct interaction of iaxillin with LC3. *Cell Rep*, 2016, 15: 1660-72
- [14] Lin CW, Zhang H, Li M, et al. Pharmacological promotion of autophagy alleviates steatosis and injury in alcoholic and non-alcoholic fatty liver conditions in mice. *J Hepatol*, 2013, 58: 993-9
- [15] 陈洁, 熊吉, 陈潇迪, 等. Calpain 2调节自噬相关基因ATG7的表达在非酒精性脂肪性肝病中的作用. *第三军医大学学报*, 2011, 33: 2162-5
- [16] Li R, Guo E, Yang J, et al. 1,25(OH)₂D₃ attenuates hepatic steatosis by inducing autophagy in mice. *Obesity: Silver Spring*, 2017, 25: 561-71
- [17] Valenti L, Fracanzani AL, Fargion S. The immunopathogenesis of alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: two triggers for one disease? *Semin Immunopathol*, 2009, 31: 359-69
- [18] Zhang F, Zhao S, Yan W, et al. Branched chain amino acids cause liver injury in obese/diabetic mice by promoting adipocyte lipolysis and inhibiting hepatic autophagy. *EBioMed*, 2016, 13: 157-67
- [19] Saitoh T, Fujita N, Jang MH, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature*, 2008, 456: 264-8
- [20] Kwanten WJ, Martinet W, Michielsen PP, et al. Role of autophagy in the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease: a controversial issue. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 7325-38
- [21] Blaner WS, O'byrne SM, Wongsiriroj N, et al. Hepatic stellate cell lipid droplets: a specialized lipid droplet for retinoid storage. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791: 67-73
- [22] Thoen LF, Guimaraes EL, Dolle L, et al. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation. *J Hepatol*, 2011, 55: 1353-1360
- [23] Hernandez-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissue. *Gastroenterology*, 2012, 142: 938-46
- [24] Mi S, Li Z, Yang HZ, et al. Blocking IL-17A promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis via TGF- β 1-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol*, 2011, 187: 3003-14
- [25] Zhang XW, Mi S, Li Z, et al. Antagonism of Interleukin-17A ameliorates experimental hepatic fibrosis by restoring the IL-10/STAT3-suppressed autophagy in hepatocytes. *Oncotarget*, 2017, 8: 9922-34
- [26] Camporez JP, Asrih M, Zhang D, et al. Hepatic insulin resistance and increased hepatic glucose production in mice lacking Fgf21. *J Endocrinol*, 2015, 226: 207-17
- [27] Yang L, Li P, Fu S, et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab*, 2010, 11: 467-78
- [28] Liu J, Li H, Zhou B, et al. PGRN induces impaired insulin sensitivity and defective autophagy in hepatic insulin resistance. *Mol Endocrinol*, 2015, 29: 528-41
- [29] Jung HS, Chung KW, Won Kim J, et al. Loss of autophagy diminishes pancreatic beta cell mass and function with resultant hyperglycemia. *Cell Metab*, 2008, 8: 318-24
- [30] Ebato C, Uchida T, Arakawa M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of β cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab*, 2008, 8: 325-32
- [31] Moller AB, Kampmann U, Hedegaard J, et al. Altered gene expression and repressed markers of autophagy in skeletal muscle of insulin resistant patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*, 2017, 7: 43775
- [32] Li H, Liu S, Yuan H, et al. Sestrin 2 induces autophagy and attenuates insulin resistance by regulating AMPK signaling in C2C12 myotubes. *Exp Cell Res*, 2017, 354: 18-24
- [33] Mir SU, George NM, Zahoor L, et al. Inhibition of autophagic turnover in β -cells by fatty acids and glucose leads to apoptotic cell death. *J Biol Chem*, 2015, 290: 6071-85