

DOI:10.13350/j.cjpb.230108

• 论著 •

泡球蚴感染小鼠肝脏自噬相关蛋白的表达 及其与纤维化关系的研究^{*}

古力米热·买买提吐尔逊^{1,2}, 蔡璇琳^{1,2}, 位苗苗^{1,2}, 崔雅阁^{1,2}, 米娜尔·托力恩^{1,2}, 沙代提·买买提热夏提^{1,2},
麦迪乃姆·艾比布拉^{1,2}, 齐新伟², 赵慧^{2**}, 马秀敏^{1,2**}

(1. 新疆医科大学附属肿瘤医院检验科, 省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室, 新疆乌鲁木齐 830011;

2. 新疆医科大学第一附属医院)

【摘要】 目的 通过观察泡球蚴感染不同阶段小鼠肝脏纤维化情况与自噬相关蛋白表达情况, 分析在泡球蚴感染中自噬与肝纤维化的关系。 **方法** 取雌性 BALB/c 小鼠 45 只, 随机分为模型组(30 只)与对照组(15 只)。模型组小鼠感染泡球蚴, 并分别于感染 8、30、60、90、180 d 处死, 通过 HE 染色观察小鼠肝脏的组织病理学变化, Masson 染色观察小鼠肝脏胶原纤维变化, 免疫组化法检测肝脏中 Atg5、LC3 与 α -SMA 蛋白的表达情况, qRT-PCR 检测肝脏中 Atg5、LC3、 α -SMA mRNA 表达水平。 **结果** 模型组小鼠感染泡球蚴 8~90 d, Atg5、LC3、 α -SMA 蛋白及其 mRNA 表达逐渐增加, 其中感染 30~90 d 时与对照组相比差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 感染 180d 时 Atg5、LC3 表达量较之前减低, 而 α -SMA 表达量继续增加, 与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。 **结论** 泡球蚴感染早、中期小鼠肝脏自噬相关蛋白高表达, 可能促进肝星状细胞活化。

【关键词】 泡球蚴; Atg5; LC3; α -SMA

【中图分类号】 R383.33

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)01-0042-05

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Jan;18(1):42-46.]

Study on the relationship between autophagy related protein expression and fibrosis in the liver of mice infected with *Echinococcus multilocularis*

Gulimire Maimaitituerxun^{1,2}, CAI Xuan-lin^{1,2}, WEI Miao-miao^{1,2}, CUI Ya-ge^{1,2}, Minaer Tuolien^{1,2}, Shadaiti Maimaitirexaiti^{1,2}, Maidinaimu Aibibula^{1,2}, QI Xin-wei², ZHAO Hui², MA Xiu-min^{1,2} (1. Laboratory Department of Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia, Urumqi, 830011; 2. First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University) **

【Abstract】 Objective To study the relationship between autophagy and liver fibrosis by observing the expression of autophagy-related proteins and the liver fibrosis in mice infected with *Echinococcus multilocularis* at different stages.

Methods 45 female BALB/c mice were randomly divided into model group (30 mice) and control group (15 mice). The model group established mice models infected with *Echinococcus multilocularis*, and the mice were sacrificed at 8, 30, 60, 90 and 180 days, respectively. The pathological changes of mice's liver were observed by HE staining, the changes of collagen fibers in mice's liver were observed by Masson staining, the expressions of Atg5, LC3 and α -SMA proteins in the liver were detected by immunohistochemistry, and the expressions of Atg5, LC3 and α -SMA mRNA in the liver were detected by qRT-PCR. **Results** The expression of protein and mRNA of Atg5, LC3 and α -SMA gradually increased from 8 to 90 days after infection, which was statistically significant compared with the control group from 30 to 90 days after infection ($P < 0.05$). At 180 days after infection, the expression of Atg5 and LC3 decreased, while the expression of α -SMA continued to increase, which was statistically significant compared with the control group ($P < 0.05$).

Conclusion The high expression of autophagy-related proteins in liver of mice infected with *Echinococcus multilocularis* may promote the activation of hepatic stellate cells.

【Key words】 *Echinococcus multilocularis*; Atg5; LC3; α -SMA

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 82060372); 新疆科技厅项目(No. 2020E0277); 自治区大学生创新项目(No. S202010760002); 国家卫健委寄生虫病原与媒介生物学重点实验室开放课题(No. NHCKFKT2021-09); 省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室项目(No. SKL-HIDCA-2021-39, No. SKL-HIDCA-2020-YG3, SKL-HIDCA-2020-BC5)。

** **【通讯作者】** 马秀敏, E-mail: maxiumin2010@163.com; 赵慧, E-mail: 27655285@qq.com

【作者简介】 古力米热·买买提吐尔逊(2000-), 女, 新疆人, 本硕学生在读。研究方向: 感染免疫。E-mail: 1581461970@qq.com

多房棘球蚴病又称泡型包虫病,是多房棘球绦虫的幼虫泡球蚴感染引起的一种古老的人畜共患病。泡球蚴主要侵犯肝脏组织,使肝组织发生纤维化等病理损伤。肝星状细胞(Hepatic Stellate Cells, HSCs)的持续激活是肝纤维化发生发展过程中的关键环节。自噬普遍存在于大部分真核细胞中,是一种进化保守的细胞内降解系统和重要的免疫防御机制,在抗寄生虫病原体免疫应答中发挥重要功能。既往研究表明,自噬在病毒性肝炎、肝硬化等慢性肝病的发生发展中起重要作用,而肝纤维化作为慢性肝病的修复反应更是受自噬的调节和影响。自噬在肝纤维化过程中的作用是复杂的,并且具有双向性,但在泡球蚴感染造成的纤维化中,自噬作用机制尚未完全探明。本实验通过检测泡球蚴感染小鼠肝脏中自噬相关蛋白 Atg5、LC3 及 α -SMA 表达情况,探讨其与肝纤维化之间的联系,为泡球蚴感染的基础研究提供依据。

材料与方法

1 材料

1.1 实验动物 6~8 周龄雌性 BALB/c 小鼠 45 只,体重 18~22 g,购于新疆医科大学实验动物中心。泡球蚴保种 BALB/c 小鼠,由本实验动物中心提供。

1.2 主要试剂 兔抗 α -SMA、Atg5、LC3A/B 抗体购于中国 Affinity Bioscience 公司;生物素标记通用型二抗试剂盒购自北京中衫生物技术有限公司;PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (Perfect Real Time) 和 TB Green Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus) 购自日本 TaKaRa 公司;Masson 三色染色试剂盒(MST-8003)购自迈新生物技术公司。

2 方法

2.1 动物模型建立与分组 将泡球蚴保种小鼠在无菌条件下处死,取出泡球蚴组织,分离出坏死组织,吸出囊液至 50 ml 离心管内,剩余组织剪碎研磨,200 目尼龙网过筛,用含双抗的生理盐水反复冲洗,沉淀 3 次,最后 1 次冲洗沉淀后,加入 PBS 重悬混匀,取 10 μ l 滴于载玻片上计数原头蚴,并将原头蚴液调整至 10 000 个/ml。将 45 只雌性 BALB/c 小鼠随机分成模型组(30 只)和对照组(15 只),模型组小鼠每只腹腔注射 0.2 ml 原头蚴液,对照组小鼠每只注射 0.2 ml 生理盐水。

2.2 标本采集 分别于接种后 8、30、60、90、180 d,颈椎脱臼法处死模型组小鼠 6 只和对照组小鼠 3 只,于无菌环境下沿腹白线剖开腹腔,取肝脏组织,一部分置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 72 h,用于 HE 染色、Masson 染色以及免疫组织化学检测。另一部分放入

液氮冻存管中,快速冷冻后转移至-80℃冰箱,用于提取总 RNA 进行 qRT-PCR 检测。

2.3 标本石蜡切片制备 取固定后的肝组织进行修剪,经脱水、石蜡包埋、切片后黏附于载玻片上。

2.4 标本的 HE 染色及组织病理学检查 石蜡切片置 60℃下烤片 1 h,环保脱蜡液脱蜡,梯度酒精至水化,苏木素-伊红染色后脱水封片,显微镜下观察病理变化。

2.5 标本的 Masson 染色检查 石蜡切片经烤片、脱蜡水化后,按照试剂盒说明书进行 Masson 染色,其中胶原纤维染成蓝色。于 200 倍光镜下每片随机选取 5 个不同视野,分别采集图像,使用 Image J 软件分析胶原纤维面积百分比。

2.6 标本的免疫组化检测 石蜡切片经烤片、脱蜡水化后,浸泡于柠檬酸盐缓冲液中 95℃微波修复 15 min,冷却至室温后 PBS 洗涤;加入内源性过氧化物酶阻断剂室温孵育 15 min, PBS 洗涤;滴加山羊血清工作液孵育 30 min,甩去血清;滴加一抗,4℃孵育过夜,室温复温 1 h, PBS 洗涤;滴加通用型二抗室温孵育 1.5 h, PBS 洗涤后加入 DAB 显色,苏木素复染,盐酸乙醇快速分化后脱水,中性树胶封片,于 200 倍光镜下每片随机选取 5 个不同视野,分别采集图像,使用 Image J 软件分析阳性表达面积百分比。

2.7 qRT-PCR 检测相关蛋白 mRNA 表达水平 取出-80℃冰箱冻存的模型组及对照组小鼠不同时间采集的肝脏组织各 20~30 mg,采用 Trizol 法提取总 RNA,测定 A_{260}/A_{280} 值(1.8~2.0),计算 RNA 浓度。将各标本 RNA 浓度调整至 1 000 ng/ μ l 后各取 1 μ l,使用 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (Perfect Real Time)试剂盒在核酸扩增仪上反转录成 cDNA。取 cDNA 2 μ l 加入含 TB Green Premix Ex Taq™ II,上、下游引物以及灭菌水的 PCR 反应液中,采用 qRT-PCR 仪检测 LC3a、LC3b、 α -SMA 的 mRNA 相对表达量。

选择小鼠 Gapdh 基因作为内参,引物由上海生工公司合成,引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物
Table 1 PCR primers

基因 gene	上游引物序列 Forward Primer	下游引物序列 Reverse Primer
Atg5	ATCCAAGGATGCGGTTGAGG	ATCCAGAGCTGCTTGTGGTC
LC3a	AGCGCTACAAGGGTGAGAAG	TCTTGGGAGCGTAGACCAT
LC3b	AGATCCCAGTGATTATAGAGCGA	TTGCTGTCCGAATGTCTCC
α -SMA	GTCCCAGACATCAGGGAGTAA	TCGATACTTCAGCGTCAGGA
Gapdh	TGGTGAAGCAGGCATCTGAG	TGAAGTCGAGGAGACAACC

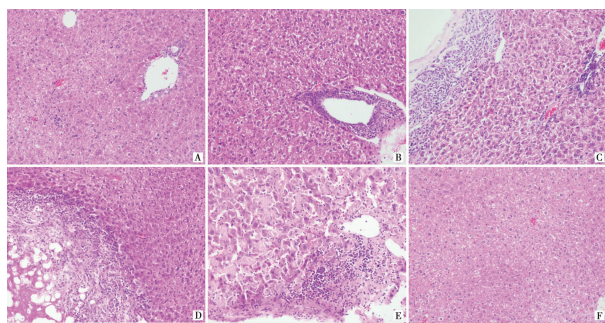
2.8 统计学分析 采用 SPSS22.0 软件进行统计学

分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行单因素方差分析,组间比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 小鼠肝脏组织病理学变化

镜下观察,对照组小鼠肝小叶结构完整,肝细胞边界清晰完整,排列有序,偶见炎性细胞聚集。在模型组小鼠,泡球蚴感染 8 d 时肝细胞出现轻度水肿,炎症细胞开始浸润门脉区,肝窦充血;泡球蚴感染 30 d 时,肝小叶结构相对完整,可见肝细胞点灶性坏死,门静脉周围有炎性细胞聚集在,肝窦扩张;泡球蚴感染 60 d 时,门脉区炎性细胞浸润进一步加重,肝窦扩张,囊泡壁形成;泡球蚴感染 90 d 时,病变周围有炎症细胞聚集,可见桥接坏死、肝小叶结构紊乱及成纤维细胞增殖;泡球蚴感染 180 d 时已无正常肝小叶,肝窦明显扩张伴充血。病灶周围伴大量炎性细胞浸润,纤维层增厚(图 1)。



A 泡球蚴感染 8 d 小鼠肝组织 B 泡球蚴感染 30 d 小鼠肝组织
C 泡球蚴感染 60 d 小鼠肝组织 D 泡球蚴感染 90 d 小鼠肝组织
E 泡球蚴感染 180 d 小鼠肝组织 F 对照组小鼠肝组织

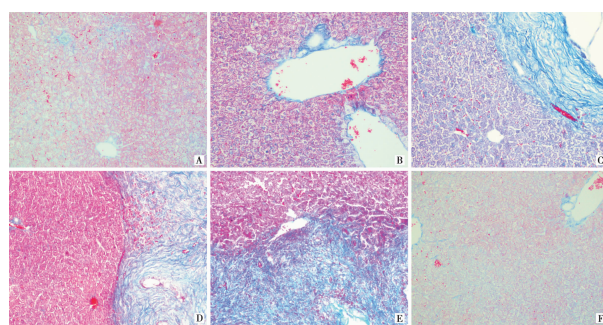
图 1 泡球蚴感染小鼠肝脏组织病理学变化(HE 染色, 200×)

A Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 8 days
B Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 30 days
C Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 60 days
D Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 90 days
E Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 180 days
F Liver tissues of control mice

Fig. 1 Histopathological changes in the liver of mice infected with *E. multilocularis* (HE)(200×)

2 小鼠肝脏组织胶原蛋白表达情况

Masson 染色观察,在对照组小鼠肝脏较大的汇管区可见少量胶原表达。在泡球蚴感染鼠病灶周围可见大面积的胶原表达,围绕病灶形成纤维环/带(图 2)。模型鼠感染泡球蚴后 8、30、60、90、180 d 时的肝脏组织胶原容积分数分别为 0.648 ± 0.133 、 3.595 ± 1.114 、 9.665 ± 0.866 、 19.152 ± 0.757 、 21.662 ± 1.651 ,对照鼠为 0.077 ± 0.025 (图 3)。模型鼠感染后 30、60、90、180 d 时的肝脏组织胶原容积分数与对照鼠比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。纤维化程度随着感染时长逐渐加重。



A 泡球蚴感染 8 d 小鼠肝组织 B 泡球蚴感染 30 d 小鼠肝组织
C 泡球蚴感染 60 d 小鼠肝组织 D 泡球蚴感染 90 d 小鼠肝组织
E 泡球蚴感染 180 d 小鼠肝组织 F 对照组小鼠肝组织

图 2 泡球蚴感染小鼠肝脏组织 Masson 染色(200×)

A Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 8 days
B Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 30 days
C Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 60 days
D Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 90 days
E Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 180 days
F Liver tissues of control mice

Fig. 2 Masson staining of liver tissue of mice infected with *E. multilocularis* (200×)

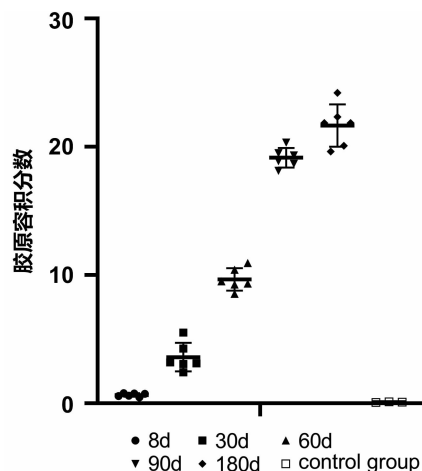
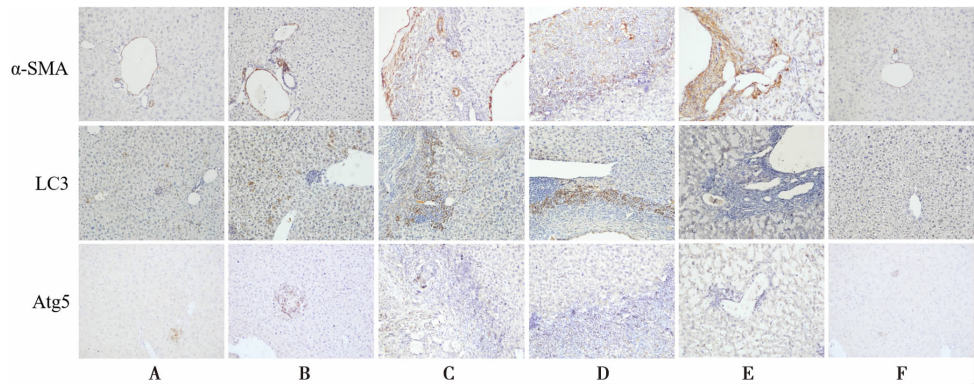


图 3 泡球蚴感染小鼠肝脏组织胶原容积分数

Fig. 3 Collagen volume fraction in liver tissue of mice infected with *E. multilocularis*

3 小鼠肝脏组织 Atg5、LC3 与 α -SMA 蛋白表达情况

免疫组化检查显示,对照组小鼠肝脏中较少表达或基本不表达 Atg5、LC3、 α -SMA 蛋白。在模型鼠,泡球蚴感染 8 d 时偶有 Atg5、LC3 与 α -SMA 蛋白表达,与对照组相比差异不具统计学意义($P > 0.05$);泡球蚴感染 30~90 d,Atg5、LC3 与 α -SMA 蛋白在肝组织中呈散在分布,表达量开始升高,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);泡球蚴感染 180 d,肝组织内 Atg5、LC3 蛋白的表达量较前显著减少, α -SMA 表达量继续增加,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)(图 4、5,表 2)。



A 泡球蚴感染 8 d 小鼠肝组织 B 泡球蚴感染 30 d 小鼠肝组织 C 泡球蚴感染 60 d 小鼠肝组织 D 泡球蚴感染 90 d 小鼠肝组织 E 泡球蚴感染 180 d 小鼠肝组织 F 对照组小鼠肝脏

图 4 泡球蚴感染小鼠肝脏组织免疫组化染色(200×)

A Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 8 days B Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 30 days C Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 60 days D Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 90 days E Liver tissues of mice infected with *E. multilocularis* for 180 days F Liver tissues of control mice

Fig. 4 Immunohistochemical staining results of liver tissue of mice infected with *E. multilocularis* (200×)

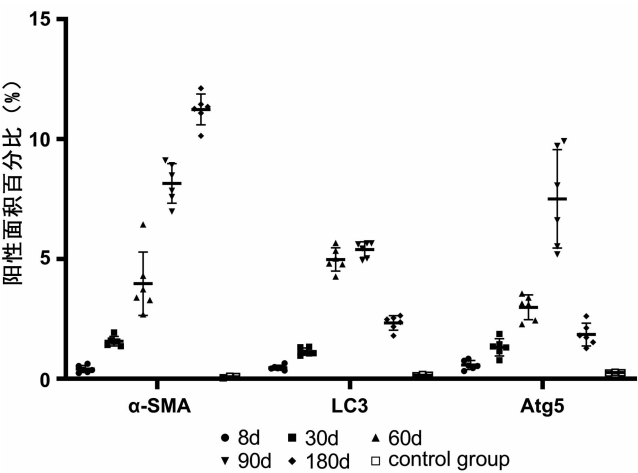


图 5 泡球蚴感染小鼠肝脏组织蛋白表达情况

Fig. 5 Protein expression in liver tissues of mice infected with *E. multilocularis*

表 2 小鼠肝脏组织蛋白阳性面积百分比(̄x±s, %)

Table 2 Percentage of protein positive area in mouse liver tissue(̄x±s, %)

感染时间(d) Duration of infection (d)	α-SMA	LC3	Atg5
8	0.41±0.147	0.470±0.101	0.580±0.190
30	1.573±0.202 ^a	1.142±0.152	1.320±0.361
60	3.972±1.320 ^a	4.982±0.486 ^a	2.987±0.515 ^a
90	8.157±0.825 ^a	5.392±0.322 ^a	7.510±2.052 ^a
180	11.237±0.642 ^a	2.335±0.306 ^a	1.850±0.472
对照组	0.087±0.032	0.153±0.025	0.263±0.015

注(Notes):a 与对照组比较(Compared with the control group),*P* < 0.05。

4 小鼠肝脏组织 Atg5、LC3、α-SMA 的 mRNA 表达情况

与对照组相比,模型组小鼠感染泡球蚴感染后 8 d 时,肝组织 Atg5、LC3、α-SMA mRNA 表达稍有增高;

泡球蚴感染 30~90 d, Atg5、LC3 及 α-SMA mRNA 相对表达量持续升高,与对照组相比差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05);泡球蚴感染 180 d,肝组织 Atg5、LC3 mRNA 表达量较前显著减少,α-SMA mRNA 表达量继续增加,与对照组相比差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)(图 6,表 3)。

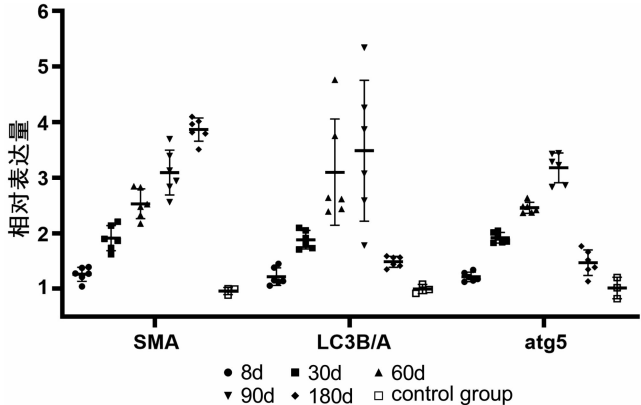


图 6 泡球蚴感染小鼠肝脏组织相关蛋白 mRNA 表达情况

Fig. 6 mRNA expression in liver tissues of mice infected with *E. multilocularis*

表 3 小鼠肝脏组织相关蛋白 mRNA 相对表达量(̄x±s)

Table 3 Relative mRNA expression of related proteins in mouse liver tissue

感染时间(d) Duration of infection (d)	α-SMA mRNA	LC3 mRNA	Atg5 mRNA
8	1.262±0.127	1.218±0.159	1.215±0.083
30	1.919±0.227 ^a	1.883±0.167	1.918±0.096 ^a
60	2.529±0.267 ^a	3.098±0.956 ^a	2.459±0.098 ^a
90	3.092±0.405 ^a	3.484±1.268 ^a	3.178±0.269 ^a
180	3.866±0.209 ^a	1.486±0.098	1.470±0.229 ^a
对照组	0.962±0.064	0.998±0.084	1.015±0.192

注(Notes):a 与对照组比较(Compared with the control group),*P* < 0.05。

讨 论

当寄生虫侵犯宿主的肝脏时,寄生虫在肝内移行和寄生造成的长期慢性炎症刺激可引起肝细胞的坏死、再生,持续或严重的损伤则可造成宿主肝脏纤维化。泡球蚴寄生于小鼠肝脏时,起初以引起肝脏局部炎症反应、炎性细胞聚集为主;随着泡球蚴不断生长发育,肝脏炎性病灶数量增多、范围增大,胶原纤维沉积也逐渐增多,肝纤维化进程加快^[1-2]。

纤维化进程是一个复杂过程,涉及许多细胞类型的募集以及细胞之间的相互作用。然而,肝纤维化的关键环节是 HSCs 的持续激活。正常情况下 HSCs 处于静止状态。当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时, HSCs 被激活,其表型由静止型转变为激活型。激活的 HSCs 一方面通过增生和分泌细胞外基质参与肝纤维化的形成和肝内结构的重建,另一方面通过细胞收缩使肝窦内压升高。这两类变化最终奠定了肝纤维化、门静脉高压症发生的病理学基础^[3]。α-SMA 的表达为 HSCs 激活的标志。

自噬是存在于真核生物中的一种保守细胞内降解系统。通常所说的自噬是通过双层膜包裹部分胞质和细胞内需要降解的细胞器、蛋白质等成分形成自噬体,然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物的现象^[4]。自噬的发生是由自噬相关基因(ATG)参与完成的一系列精密调控的动态过程。Atg5 是自噬通路中的关键蛋白,对于自噬泡形成及降解是必不可少的。LC3-II 主要结合在自噬体膜表面,是判断形成活化的重要标志物之一^[5-6]。因此以 Atg5、LC3-II 来作为判断自噬强弱的标志。

作为细胞的生理功能,自噬也可以调节 HSC 的活性。在肝纤维化过程中,自噬就像一把双刃剑。一方面,上调自噬可以激活 HSC,促进纤维化的发展;另一方面,过度自噬可能会抑制纤维化的发展^[7-8]。

Li 等^[9]研究发现自噬可以激活 HSCs,增加 ECM 的释放,并加重纤维化的发展。也有研究证明自噬可以为 HSC 活化提供能量^[10-11]。HSC 活化的一个主要特征是释放含有视黄醇(维生素 A)和甘油三酯的脂质液滴,而自噬可以降解 HSC 中的脂质液滴并将视黄醇水解成游离脂肪酸,这些游离脂肪酸被线粒体进一步氧化以产生 ATP 并为细胞活化提供能量。但同时,由于肝细胞凋亡是纤维化过程启动和维持的核心事件,因此自噬可被视为抗纤维化途径,因为自噬可以为肝细胞产生生存信号。同时自噬是各种来源的巨噬

细胞(包括 Kupffer 细胞)中的抗炎途径,因为它限制了 IL-1β 的产生,IL-1β 是 HSC 的生存和促纤维化途径^[12]。

本研究结果显示,在泡球蚴感染 8~90 d,小鼠肝脏自噬相关蛋白 LC3、Atg5 表达水平增高,表明此时自噬激活增加。同时,α-SMA 表达水平也增高,说明此时自噬可能激活 HSCs,促进纤维化。而在泡球蚴感染 180 d 时,小鼠肝脏自噬相关蛋白 LC3、Atg5 表达水平较前减低,而 α-SMA 表达水平依旧增高,可能与此时肝细胞大量死亡,自噬减弱,其抗纤维化能力被抑制有关,但仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 高海军,庞华胜,孙旭冬,等. 泡球蚴持续感染对小鼠肝脏纤维化的影响[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2021, 33(1): 54-61.
- [2] 陈峥宏,包怀恩. 寄生虫感染与肝纤维化[J]. 贵州医药, 2013, 37(6): 565-568.
- [3] Dai J, Hu Y, Niu Q, et al. Role of PML SUMOylation in arsenic trioxide-induced fibrosis in HSCs [J]. Life Sci, 2020 (251): 117607.
- [4] 吴阳,任红玲,徐珊珊,等. 寄生虫感染与宿主细胞自噬相互作用研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2020, 32(6): 654-656, 660.
- [5] 姜娜,平键,徐列明. 自噬在肝脏细胞中的作用及其受 MAPK 通路调节的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 1009-1012.
- [6] 贾琳,孟庆华. 肝细胞自噬与肝脏代谢应激研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2015, 29(4): 383-384.
- [7] Bai F, Huang Q, Nie J, et al. Trolline ameliorates liver fibrosis by inhibiting the NF-κB pathway, promoting hsc apoptosis and suppressing autophagy [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(2): 436 - 446.
- [8] Chen W, Zhang Z, Yao Z, et al. Activation of autophagy is required for oroxylin A to alleviate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation [J]. Int Immunopharmacol, 2018(56): 148-155.
- [9] Li J, Zeng C, Zheng B, et al. Hmgb1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation; a new pathway in liver fibrosis [J]. Clin Sci (London, England), 2018, 132(15): 1645-1667.
- [10] Park S, Kim S, Kim MJ, et al. Golga2 loss causes fibrosis with autophagy in the mouse lung and liver [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 594-600.
- [11] Wang B, Yang H, Fan Y, et al. 3-Methyladenine ameliorates liver fibrosis through autophagy regulated by the NF-κB signaling pathways on hepatic stellate cell [J]. Oncotarget, 2017, 8(64): 107603-107611.
- [12] Allaire M, Rautou PE, Codogno P, et al. Autophagy in liver diseases: Time for translation? [J]. J Hepatol, 2019, 70(5): 985-998.

【收稿日期】 2022-09-03 【修回日期】 2022-11-15