

# 肝损伤后肝再生与自噬的关系

刘 赫

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘 要

自噬是一种生物体内的分解代谢过程, 通过溶酶体降解消除细胞内无用的物质, 来维持细胞内的稳态, 并同时可以为生物提供营养和能量。肝脏具有很强的再生能力, 在受到损伤后, 会进行修复与再生, 以恢复肝脏的正常功能。肝损伤后的肝再生情况与自噬有很强的相关性, 本文综述了自噬与各种原因导致的肝损伤后肝再生之间的关系, 并阐述了线粒体在相关疾病中的作用。

## 关键词

肝再生, 肝损伤, 自噬

# The Relationship between Liver Regeneration and Autophagy after Liver Injury

He Liu

Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

Autophagy is a metabolic process in organisms that involves the degradation of useless substances by lysosomes to maintain cellular homeostasis, while also providing nutrients and energy for living organisms. The liver has a strong regenerative ability, and after being damaged, it will undergo repair and regeneration to restore normal liver function. There is a strong correlation between liver regeneration after liver injury and autophagy. This article reviews the relationship between autophagy and liver regeneration after liver injury caused by various reasons, and elucidates the role of mitochondria in related diseases.

文章引用: 刘赫. 肝损伤后肝再生与自噬的关系[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2194-2199.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451669

## Keywords

Liver Regeneration, Liver Injury, Autophagy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

肝脏是人体内再生能力很强的器官，当部分肝切除术后或肝脏暴露于病原体、病毒、化学物质和毒素中时，肝脏可以在短时间内修复损伤。肝再生是一个复杂的过程，不同的信号通路协调不同阶段的进展，包括肝细胞退出静止期，进入细胞周期，细胞分裂的停止，最后肝细胞恢复到静止期[1]。自噬是生物体内的一种分解代谢方式，溶酶体通过降解掉受损的细胞器，来维持细胞内稳态，并可以为细胞的正常活动提供能量[2]。在正常的生理条件下，自噬的发生处于正常水平，但是在饥饿、低氧、胞内压力、高温、生长因子或激素缺乏等条件下，自噬水平急剧上升，以应对细胞内 ATP 和构件分子的缺乏[3] [4]。研究表明，许多肝脏疾病的发展与肝细胞的自噬有关[5]，自噬通过影响肝细胞的增殖、为细胞的修复提供能量以及清除受损的线粒体及错误折叠的蛋白质等方式来维持肝功能的稳定，在许多疾病中发挥了重要作用，如急性肝损伤、非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎、肝细胞癌及缺血再灌注损伤。研究自噬与肝再生之间的关系有助于我们优化当前治疗和干预肝脏疾病的策略。

## 2. 部分肝切除术后肝再生与自噬的关系

肝切除术是治疗多种肝脏疾病的有效手段之一，但如果残余的肝脏太小或质量太低，无法维持足够的器官功能，术后就容易出现并发症[6] [7] [8]。促进肝再生是治疗慢性肝病、部分肝切除术后和肝移植的潜在策略[9]。因此，寻找有效的肝脏再生手段是临床上提升肝切除术后预后的主要目标[10]。

有学者对啮齿动物 PH 模型的研究发现，PH 后肝细胞的自噬水平呈先升高后下降的趋势。Chih-Wen Lin 等通过对 70% PH 的啮齿动物模型的研究发现，LC3-II 蛋白水平在 PH 术 6 h 后显著增加，至 72 h 达到峰值，并在 120 h 恢复到基准水平。而通过在电镜下对自噬体的观察发现，自噬体数量在 PH 后显著增加，24 h~72 h 达到峰值，在 168 h 后恢复到基准水平。在敲除 Atg7 或用氯喹预处理的模型中，通过抑制自噬导致 PH 后肝脏生长和肝细胞增殖降低，并可以中止肝脏损伤早期的细胞再生。这都表明了自噬在 PH 后调控肝再生和肝损伤中发挥了重要的保护作用[10]。

同样有学者发现，在大鼠 PH 术后的 6 h 内，和自噬直接相关的溶酶体膜蛋白和大量酸性水解酶表达水平增加，和能量相关的 mTOR, AMPK 信号通路激活[11]。由此判断，在 PH 后，肝细胞通过增加自噬水平及激活能量相关通路的方式，来应对低 ATP 状态并且为机体提供更多能量，从而帮助机体修复损伤的肝组织。

## 3. 化学性肝损伤与自噬

急性肝损伤是指患者在无慢性肝病基础上，由各种病因引起的急性肝脏结构和功能异常。引起急性肝损伤的原因有很多种，常见的原因主要有感染、药物、乙醇摄入过多、接触或食入有毒物质、肝脏外伤和放射性损伤等，而自噬则在其中发挥了重要作用。

### 3.1. 对乙酰氨基酚

对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)是最常用的镇痛和退热剂。但过量使用 APAP 可引起肝毒性,这在许多发达国家中是引起急性肝功能衰竭(ALF)的主要原因[12]。近年来,许多研究发现自噬参与了 APAP 诱导的急性肝损伤(acute Liver Injury, ALI) [13],这一过程涉及自噬小体降解受损及细胞功能失调。而最近这被证明是一种细胞适应机制,通过促进自噬来修复 APAP 诱导的肝损伤[13]。

氧化应激是 APAP 诱导的肝毒性的一个主要致病因素,它通过 GSH 耗竭和活性氧(ROS)的产生来破坏肝细胞防御机制[14]。在对 APAP 诱导的小鼠 ALI 模型的研究中发现,自噬可以通过选择性地清除受损的线粒体,为细胞提供能量并保护因线粒体损伤引起的氧化应激和细胞凋亡[15]。

肝脏的自我修复能力在 APAP 诱导的肝细胞损伤的恢复阶段发挥重要作用[16],但肝脏的修复及再生是一个消耗能量的过程,自噬可以通过清除受损的线粒体,用来提供能量帮助 APAP 诱导的肝损伤后的肝脏再生[17]。对于 APAP 导致的肝损伤,增加细胞的自噬水平有助于促进肝脏再生和恢复。因此,调节自噬或自噬通路可能为治疗 APAP 导致的肝损伤提供一种新的治疗途径。

### 3.2. 四氯化碳

四氯化碳(Carbon tetrachloride, CCl<sub>4</sub>)是导致化学性肝损伤的常见原因之一,而 CCl<sub>4</sub> 导致的 ALI 也是目前常用的肝损伤模型,经腹腔注射浓度为 0.1% CCl<sub>4</sub> 溶液即可引起 ALI [18]。CCl<sub>4</sub> 通过上调缺氧诱导转录因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )的表达和激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 途径从而诱导肝组织氧化应激、炎症、坏死和凋亡[19]。在 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠 ALI 模型中,CCl<sub>4</sub> 处理 24 小时后,自噬相关标志物的表达显著上调,细胞增殖指标 PCNA 和 cyclin D1 表达明显升高[20]。这表明,自噬的激活有助于保护 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝损伤后的修复与再生。

肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)是一种可以特异性促进肝脏细胞再生的细胞因子,韩佳佳等在对 CCl<sub>4</sub> 诱导的 ALI 模型的研究中发现,ALR + CCl<sub>4</sub> 干预组的自噬相关蛋白 LC3、beclin-1、Atg7 在实验中的表达水平平均高于 CCl<sub>4</sub> 诱导的急性肝损伤组。而当敲除自噬相关基因后,ALR 的表达水平及肝再生水平则明显下降[21]。由此推断,ALR 可以通过对自噬通路的控制来促进 CCl<sub>4</sub> 诱导的急性肝损伤后的肝再生。

### 3.3. 乙醇

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指酒精滥用(大于每天 20 g 乙醇)引起的肝损伤,如肝脏脂肪变性、酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)、酒精性肝炎及酒精性肝硬化[22]。

ALD 每年在世界范围内造成约 200 万人死亡[23],当人体摄入酒精后,乙醇被乙醇脱氢酶转化为乙醛,或被 CYP2E1 代谢产生 ROS。而 ROS 可以使细胞内酶失活或使蛋白质变性,破坏细胞膜完整性,引起 DNA 突变,并最终导致线粒体和肝细胞损伤。在 ALD 中,乙醇可以抑制线粒体自噬,而通过激活 AMPK-FoxO3a 通路,使受到抑制的线粒体自噬功能得到恢复,同时肝再生水平也出现了上升趋势[22]。

ALD 后的自噬水平与 ALR 介导的肝细胞增殖有关,在 ALD 模型中,ALR 与 Atg5 及 beclin-1 的表达水平存在同步上升趋势,这表明,ALR 增强了自噬水平,以应对乙醇诱导的肝损伤[24]。ALR 可能通过促进肝再生及线粒体自噬来保护酒精性肝病后的肝损伤并促进肝再生,进一步探究其相关性可能为 ALD 提供新的治疗方向。

## 4. 病毒性肝炎与自噬

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)是慢性肝脏感染的两种主要肝炎病毒,并与肝纤维化进展

为 HCC 相关[25]。

mTOR 是一条与细胞增殖、代谢及自噬有关的信号通路,通过探索 miR-155 在 HBV 复制中的作用发现,miR-155 通过增强 mTOR 轴促进自噬,从而增强 HBV 的复制并降低了细胞增殖水平[26]。而另外的研究发现,HBV 感染会影响自噬过程,导致自噬水平降低[27]在 HBV 中,自噬对肝再生的影响出现了不同的结果,这表明目前自噬在其中的作用并不清晰,有待进一步的研究。

HCV 感染可以通过多种机制调节肝细胞的自噬水平。其中 HCV 非结构多蛋白(Hepatitis C Virus non-structural protein NS-3/NS5B, HCV NS3-NS5B)表达的增加可以使自身自噬体生成量提高;免疫相关 GTPase 家族 M 蛋白(Immunity-Related GTPase Family M Protein, IRGM)属于 GTPase 小家族,它可以和 Atg5、Atg10 协同作用,从而对自噬进行调节[28];作为一类 RNA 聚合酶,NS5B 对 RNA 具有依赖性,同时是 HCV 复制复合体的构成部分,其和 Atg5 进行协同作用,以提高自噬水平[29]。除了对自噬的直接影响外,HCV 感染还可以通过调节内质网应激等间接机制诱导自噬并同时抑制肝细胞的增殖速度[30]。由此可见,在 HCV 中,自噬的增加会抑制肝细胞的增殖速度,从而降低肝再生水平。

## 5. 缺血再灌注损伤与自噬

肝组织的短暂缺血和再灌注可以在体内诱导肝缺血再灌注组织损伤(IRI)和炎症反应[31]。肝 IRI 可分为暖性 IRI 和冷性 IRI,在啮齿类动物和 IRI 患者中,以细胞凋亡、坏死和自噬三种主要类型为特征。在肝切除术、肝窦阻塞综合征(sinusoidal obstruction syndrome, SOS)、出血性休克、心脏骤停、外伤的病人或动物模型中,当通过夹闭血管从而减少肝组织正常的血液灌注时,会出现暖性 IRI。而冷 IRI 是一种仅影响肝移植(liver transplantation, LT)患者的疾病,是在进入暖性 IRI 阶段之前将捐献的肝脏保存在低温环境中引起的。

研究者通过使用血管钳夹闭小鼠门静脉,使门静脉周围肝组织短暂缺血(10~15 分钟),然后取下血管钳引起短暂缺血再灌注发现,缺血预处理(ischemia preconditioning, IP)可以减少氨基转移酶和炎症细胞因子释放并显著增加自噬水平,从而保护肝组织免受 IRI 诱导的损伤[32]。Atg7 基因敲除可加重肝脏 IRI 损伤,并通过破坏自噬小体和线粒体来抑制肝脏再生[33]。

一般来说,自噬的激活被认为是一种保护肝脏免受 IRI 损伤的机制,而过度自噬则被认为是具有加速肝细胞和/或肝非实质细胞凋亡的作用。尽管暖性/冷性肝 IRI 损伤的发病机制与自噬、坏死和细胞凋亡的复杂相互作用有关,但人们普遍认为,刺激自噬一般能促进肝脏再生。自噬是提高暖性/冷性 IRI 后患者肝细胞存活率的潜在机制,因为它降解细胞内多余成分并消除受损细胞器和错误折叠的蛋白。然而,在暖性/冷性肝脏 IRI 过程中,有关自噬调节作用的研究结果仍然不一致。部分研究表明,自噬水平的降低可以抑制炎症、细胞凋亡和坏死从而保护肝脏免受热或冷 IRI 损伤。而在部分动物模型中,自噬的增强则会加重肝脏 IRI 的损伤。自噬的双重作用提示上调或下调自噬水平可能是抑制肝损伤的有效治疗策略[34]。在动物模型中,通过基因修饰的方法可以调节自噬水平,可以作为一种潜在方法来影响自噬蛋白的表达,因此在肝 IRI 模型中被认为是一种有效的保护肝功能的治疗方法。而此种方法是否可以应用于临床治疗,则有待进一步研究。

## 6. 小结

肝脏作为具有强大再生能力的器官,兼顾了代谢、解毒、免疫和凝血等功能,在肝脏受到不同情况的损伤后,会发挥出强大的再生能力,通过促进自噬来调节蛋白质和细胞质合成、提供能量、清除受损的细胞和细胞器以及促进肝细胞的增殖,由此来改善肝脏损伤后的恢复情况。在部分肝切除术后的肝损伤中,自噬通过促进肝细胞增殖与调控肝细胞衰老基因表达来促进肝脏再生,从而帮助部分肝切除后肝

损伤的修复；在化学性肝损伤中，肝脏通过选择性的清除受损线粒体、提供能量及 ALR 来促进自噬，以此保护受损细胞和增强肝再生的能力；在病毒性肝炎中，HBV 感染后自噬与肝再生的关系存在相反研究结果，有待进一步研究。而 HCV 则可以通过直接或间接诱导自噬同时抑制肝再生水平；在肝脏缺血再灌注损伤模型中，自噬的激活被认为是一种保护肝脏免受 IRI 损伤的机制，而过度自噬则被认为是具有加速肝细胞和/或肝非实质细胞凋亡的作用。因此，通过正确的增强或抑制自噬能力，可以影响肝损伤后的肝再生水平，为不同情况下肝损伤的治疗方案提供新的临床思路。

## 参考文献

- [1] Diehl, A.M. and Chute, J. (2013) Underlying Potential: Cellular and Molecular Determinants of Adult Liver Repair. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 1858-1860. <https://doi.org/10.1172/JCI69966>
- [2] Levine, B., Packer, M. and Codogno, P. (2015) Development of Autophagy Inducers in Clinical Medicine. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 14-24. <https://doi.org/10.1172/JCI73938>
- [3] Meléndez, A. and Neufeld, T.P. (2008) The Cell Biology of Autophagy in Metazoans: A Developing Story. *Development*, **135**, 2347-2360. <https://doi.org/10.1242/dev.016105>
- [4] Kiel, J.A. (2010) Autophagy in Unicellular Eukaryotes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, **365**, 819-830. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0237>
- [5] Qian, H., Chao, X., Williams, J., et al. (2021) Autophagy in Liver Diseases: A Review. *Molecular Aspects of Medicine*, **82**, Article 100973. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100973>
- [6] Clavien, P.A., Petrowsky, H., De Oliveira, M.L. and Graf, R. (2007) Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, **356**, 1545-1559. <https://doi.org/10.1056/NEJMra065156>
- [7] Schuppan, D. and Popov, Y. (2009) Rationale and Targets for Antifibrotic Therapies. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, **33**, 949-957. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2009.07.021>
- [8] Aydemir, T.B., Sitren, H.S. and Cousins, R.J. (2012) The Zinc Transporter Zip14 Influences c-Met Phosphorylation and Hepatocyte Proliferation during Liver Regeneration in Mice. *Gastroenterology*, **142**, 1536-1546. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.046>
- [9] Clavien, P.A., Oberkofler, C.E., Raptis, D.A., Lehmann, K., Rickenbacher, A. and El-Badry, A.M. (2010) What Is Critical for Liver Surgery and Partial Liver Transplantation: Size or Quality? *Hepatology*, **52**, 715-729. <https://doi.org/10.1002/hep.23713>
- [10] Lin, C.-W., Chen, Y.-S., Lin, C.-C., et al. (2015) Amiodarone as an Autophagy Promoter Reduces Liver Injury and Enhances Liver Regeneration and Survival in Mice after Partial Hepatectomy. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 15807. <https://doi.org/10.1038/srep15807>
- [11] 尹丽, 徐存拴. 自噬在大鼠肝再生中作用的初步探讨[J]. 生物信息学, 2017, 15(3): 156-163.
- [12] Budnitz, D.S., Lovegrove, M.C. and Crosby, A.E. (2011) Emergency Department Visits for Overdoses of Acetaminophen-Containing Products. *American Journal of Preventive Medicine*, **40**, 585-592. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.02.026>
- [13] Ni, H.M., Bockus, A., Boggess, N., Jaeschke, H. and Ding, W.X. (2012) Activation of Autophagy Protects against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Hepatology*, **55**, 222-232. <https://doi.org/10.1002/hep.24690>
- [14] Jaeschke, H., Knight, T.R. and Bajt, M.L. (2003) The Role of Oxidant Stress and Reactive Nitrogen Species in Acetaminophen Hepatotoxicity. *Toxicology Letters*, **144**, 279-288. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00239-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00239-X)
- [15] Lee, J., Giordano, S. and Zhang, J. (2012) Autophagy, Mitochondria and Oxidative Stress: Cross-Talk and Redox Signalling. *Biochemical Journal*, **441**, 523-540. <https://doi.org/10.1042/BJ20111451>
- [16] Jaeschke, H. and Bajt, M.L. (2006) Intracellular Signaling Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Cell Death. *Toxicological Sciences*, **89**, 31-41. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi336>
- [17] Ni, H.M., Williams, J.A., Jaeschke, H. and Ding, W.X. (2013) Zonated Induction of Autophagy and Mitochondrial Spheroids Limits Acetaminophen-Induced Necrosis in the Liver. *Redox Biology*, **1**, 427-432. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.08.005>
- [18] 伍智慧, 冉喆, 张晴晴, 等. 枸杞多糖对四氯化碳致急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(4): 364-370.
- [19] Guo, R., Lin, B., Pan, J.F., et al. (2016) Inhibition of Caspase-9 Aggravates Acute Liver Injury through Suppression of Cytoprotective Autophagy. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 32447. <https://doi.org/10.1038/srep32447>



- [20] Shao, S., Zhang, Y. and Li., G. (2022) The Dynamics of Cell Death Patterns and Regeneration during Acute Liver Injury in Mice. *FEBS Open Bio*, **12**, 1061-1074. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13383>
- [21] 韩伟佳, 时红波, 时红林, 等. 肝再生增强因子通过增加自噬水平促进 CCl<sub>4</sub> 诱导的急性肝损伤中 HL-7702 细胞的增殖[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(10): 761-766.
- [22] Gao, B., Ahmad, M.F., Nagy, L.E. and Tsukamoto, H. (2019) Inflammatory Pathways in Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, **70**, 249-259. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.023>
- [23] Devarbhavi, H., Asrani, S.K., Arab, J.P., Nartey, Y.A., Pose, E. and Kamath, P.S. (2023) Global Burden of Liver Disease: 2023 Update. *Journal of Hepatology*, **79**, 516-537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- [24] Liu, L., Xie, P., Li, W., Wu, Y. and An, W. (2019) Augmenter of Liver Regeneration Protects against Ethanol-Induced Acute Liver Injury by Promoting Autophagy. *The American Journal of Pathology*, **189**, 552-567. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.11.006>
- [25] Alavian, S.M., Ande, S.R., Coombs, K.M., et al. (2011) Virus-Triggered Autophagy in Viral Hepatitis—Possible Novel Strategies for Drug Development. *Journal of Viral Hepatitis*, **18**, 821-830. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01530.x>
- [26] Chen, L., Ming, X., Li, W., et al. (2020) The MicroRNA-155 Mediates Hepatitis B Virus Replication by Reinforcing SOCS1 Signalling-Induced Autophagy. *Cell Biochemistry and Function*, **38**, 436-442. <https://doi.org/10.1002/cbf.3488>
- [27] Huang, H., Kang, R., Wang, J., Luo, G., Yang, W. and Zhao, Z. (2013) Hepatitis C Virus Inhibits AKT-Tuberous Sclerosis Complex (TSC), the Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) Pathway, through Endoplasmic Reticulum Stress to Induce Autophagy. *Autophagy*, **9**, 175-195. <https://doi.org/10.4161/auto.22791>
- [28] Grégoire, I.P., Richetta, C., Meyniel-Schicklin, L., et al. (2011) IRGM Is a Common Target of RNA Viruses That Subvert the Autophagy Network. *PLOS Pathogens*, **7**, e1002422. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002422>
- [29] Guévin, C., Manna, D., Bélanger, C., Konan, K.V., Mak, P. and Labonté, P. (2010) Autophagy Protein ATG5 Interacts Transiently with the Hepatitis C Virus RNA Polymerase (NS5B) Early during Infection. *Virology*, **405**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.05.032>
- [30] Medvedev, R., Ploen, D., Spengler, C., et al. (2017) HCV-Induced Oxidative Stress by Inhibition of Nrf2 Triggers Autophagy and Favors Release of Viral Particles. *Free Radical Biology and Medicine*, **110**, 300-315. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.021>
- [31] Mendes-Braz, M., Elias-Miro, M., Jimenez-Castro, M.B., et al. (2012) The Current State of Knowledge of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury Based on Its Study in Experimental Models. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2012**, Article ID: 298657. <https://doi.org/10.1155/2012/298657>
- [32] Wang, Y., Shen, J., Xiong, X., et al. (2014) Remote Ischemic Preconditioning Protects against Liver Ischemia-Reperfusion Injury via Heme Oxygenase-1-Induced Autophagy. *PLOS ONE*, **9**, e98834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098834>
- [33] Bhogal, R.H., Weston, C.J., Velduis, S., et al. (2018) The Reactive Oxygen Species-Mitophagy Signaling Pathway Regulates Liver Endothelial Cell Survival during Ischemia/Reperfusion Injury. *Liver Transplantation*, **24**, 1437-1452. <https://doi.org/10.1002/lt.25313>
- [34] Hu, C., Zhao, L., Zhang, F. and Li, L. (2021) Regulation of Autophagy Protects against Liver Injury in Liver Surgery-Induced Ischaemia/Reperfusion. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 9905-9917. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16943>