

线粒体自噬与脂肪酸氧化在代谢性肥胖中的作用

田 苗

黑龙江中医药大学实验实训中心, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月14日

摘 要

代谢性肥胖是现代社会中日益严重的健康问题, 与多种代谢性疾病密切相关, 给公共健康带来了巨大的挑战。研究发现, 线粒体自噬作为细胞内自噬的一个重要过程, 能够有效地维持线粒体的功能与质量, 从而影响细胞的能量代谢状态。同时, 脂肪酸氧化作为能量代谢的重要途径, 直接参与调节能量平衡。近年来的研究表明, 线粒体自噬与脂肪酸氧化之间存在着复杂的相互关系, 这一关系在代谢性肥胖的发展中可能发挥着重要作用。然而, 目前该领域的研究仍存在一些问題, 包括对两者相互作用机制的深入理解不足以及相关临床应用的局限性。本文将系统探讨线粒体自噬与脂肪酸氧化在代谢性肥胖中的相互关系及其潜在机制, 并总结最新的研究成果, 旨在为未来的研究和临床干预提供理论基础。

关键词

线粒体自噬, 脂肪酸氧化, 代谢性肥胖, 能量代谢, 细胞自噬

The Role of Mitochondrial Autophagy and Fatty Acid Oxidation in Metabolic Obesity

Miao Tian

Experimental Training Center of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 14th, 2025

Abstract

Metabolic obesity is an increasingly serious health problem in modern society, closely related to

文章引用: 田苗. 线粒体自噬与脂肪酸氧化在代谢性肥胖中的作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1606-1614.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541098

various metabolic diseases, and poses a huge challenge to public health. Research has found that mitochondrial autophagy, as an important process of intracellular autophagy, can effectively maintain the function and quality of mitochondria, thereby affecting the energy metabolism status of cells. Meanwhile, fatty acid oxidation, as an important pathway of energy metabolism, directly participates in regulating energy balance. Recent studies have shown that there is a complex interplay between mitochondrial autophagy and fatty acid oxidation, which may play an important role in the development of metabolic obesity. However, there are still some problems in the current research in this field, including insufficient understanding of the interaction mechanism between the two and limitations in related clinical applications. This article will systematically explore the relationship and potential mechanisms between mitochondrial autophagy and fatty acid oxidation in metabolic obesity, and summarize the latest research results, aiming to provide a theoretical basis for future research and clinical interventions.

Keywords

Mitochondrial Autophagy, Fatty Acid Oxidation, Metabolic Obesity, Energy Metabolism, Cellular Autophagy

Copyright © 2025 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. 引言

代谢性肥胖的发病机制复杂, 涉及遗传、环境和生活方式等多种因素。近年来, 线粒体在能量代谢和细胞自噬中的重要性引起了广泛关注。线粒体自噬是特异性地清除受损线粒体的过程, 有助于维持细胞内线粒体的功能。脂肪酸氧化则是脂肪代谢的重要环节, 在代谢性疾病中具有关键作用。深入理解线粒体自噬和脂肪酸氧化之间的联系, 有助于揭示代谢性肥胖的病理机制。

线粒体在能量代谢中扮演着核心角色, 尤其是在脂肪酸的 β -氧化过程中。研究表明, 线粒体功能障碍与代谢性肥胖的发展密切相关, 损伤的线粒体可能导致脂肪酸的代谢紊乱, 进而引发胰岛素抵抗等代谢性疾病[1]。线粒体自噬通过选择性地清除受损的线粒体, 能够恢复线粒体的功能, 促进脂肪酸的有效氧化, 从而抑制肝脏脂肪的积累, 改善胰岛素抵抗, 例如, BNIP3 作为线粒体自噬的受体, 能够在缺氧条件下促进脂肪酸的 β -氧化, 表明线粒体自噬与脂肪酸代谢之间存在密切的相互作用[2]。

此外, 脂肪酸的氧化不仅依赖于线粒体的健康状态, 还受到细胞内环境的影响, 如氧化应激和炎症反应。肥胖状态下, 过量的脂肪酸会导致线粒体产生大量的活性氧(ROS), 这些 ROS 进一步损害线粒体功能, 形成恶性循环[3]。在这种情况下, 线粒体自噬的激活显得尤为重要, 它能够通过清除受损的线粒体, 降低 ROS 的产生, 从而保护细胞免受氧化损伤[4]。

研究还发现, 线粒体自噬与多种信号通路相互作用, 调节脂肪酸的代谢。例如, Hif-2 α 通过调节 BNIP3 依赖的线粒体自噬, 影响脂肪酸的 β -氧化, 进而影响肝脏的脂肪代谢[3]。此外, AMPK 信号通路在调节线粒体自噬和脂肪酸氧化中也发挥着重要作用。AMPK 的激活能够促进线粒体自噬, 增强脂肪酸的 β -氧化, 帮助细胞适应代谢压力, 从而对抗肥胖相关的代谢紊乱[5]。

总之, 线粒体自噬和脂肪酸氧化之间的相互作用在代谢性肥胖的发生和发展中起着关键作用。通过深入研究这一机制, 未来有望开发出针对代谢性肥胖的新型治疗策略, 例如通过激活线粒体自噬来改善脂肪酸代谢, 降低胰岛素抵抗, 从而减轻肥胖相关的代谢性疾病。

2. 线粒体自噬的机制

2.1. 线粒体自噬的定义与过程

线粒体自噬是一种选择性自噬过程，专门负责清除受损或多余的线粒体，以维持细胞的线粒体质量和功能。线粒体是细胞内的能量工厂，负责产生 ATP 并参与多种代谢过程。然而，线粒体在应对氧化应激、营养缺乏、感染等环境压力时，可能会遭受损伤，导致其功能障碍。线粒体自噬通过将受损的线粒体包裹在自噬体中，随后与溶酶体融合，最终被降解，从而防止受损线粒体对细胞造成进一步的损害[6]。

线粒体自噬的过程通常包括几个关键步骤：首先，线粒体膜上会出现特定的信号，指示其需要被清除。接着，线粒体表面会招募自噬相关蛋白，如 PINK1 和 Parkin，这些蛋白通过标记受损线粒体来启动自噬过程[7]。一旦被标记，线粒体就会被自噬体包围，形成自噬体，最后与溶酶体融合，完成降解过程。这一机制不仅有助于清除受损线粒体，还能够调节细胞的能量代谢和生存信号，从而影响细胞命运[8]。

2.2. 线粒体自噬的调控因子

线粒体自噬的调控因子主要包括 PINK1、Parkin、BNIP3 和 FUNDC1 等。这些因子在不同的生理和病理条件下发挥着重要作用。例如，PINK1 是一种线粒体内膜蛋白，能够感知线粒体的损伤，并招募 Parkin 等自噬相关蛋白到受损线粒体上，从而启动自噬过程[9]。Parkin 通过泛素化受损线粒体的蛋白质，标记其进行降解。

BNIP3 和 FUNDC1 是另一类重要的线粒体自噬受体，能够直接与自噬体膜上的 LC3 蛋白结合，促进线粒体的包裹和降解[7]。这些调控因子在不同的细胞类型和环境条件下可能发挥不同的作用。例如，在缺氧条件下，FUNDC1 的表达上调，促进线粒体自噬，从而保护细胞免受缺氧引起的损伤[10]。

此外，线粒体自噬还受到多种信号通路的调控，如 AMPK、mTOR 和 NF- κ B 等。这些信号通路通过调节自噬相关基因的表达，影响线粒体自噬的活性。例如，AMPK 在能量缺乏时被激活，能够促进自噬过程，从而增强细胞的生存能力[11]。

2.3. 线粒体自噬与细胞命运

线粒体自噬在细胞命运的调控中起着至关重要的作用。通过清除受损的线粒体，自噬不仅能够防止细胞的凋亡，还能调节细胞的代谢状态和功能。例如，在应对氧化应激时，线粒体自噬能够去除产生过量活性氧的线粒体，从而减轻氧化损伤，促进细胞的存活[12]。

研究表明，线粒体自噬的缺陷与多种疾病的发生密切相关，如神经退行性疾病、心血管疾病和癌症等。在帕金森病中，线粒体自噬的缺陷导致线粒体功能障碍，进而引发神经元的死亡[13]。而在癌细胞中，线粒体自噬的调节可能会影响肿瘤细胞的生长和转移能力，既可以促进肿瘤细胞的存活，也可以通过清除受损线粒体抑制肿瘤的发生[9]。

总之，线粒体自噬通过调节细胞内线粒体的质量和数量，影响细胞的代谢、存活和死亡，进而在细胞命运的决定中发挥重要作用。未来的研究将进一步揭示线粒体自噬在不同生理和病理状态下的具体机制，为相关疾病的治疗提供新的靶点和策略[8]。

3. 脂肪酸氧化的生理意义

脂肪酸氧化是细胞代谢中一项重要的生理过程，主要通过线粒体内的 β -氧化途径进行。其生理意义不仅在于为细胞提供能量，还在于维持细胞的代谢平衡和功能稳定。脂肪酸氧化的过程涉及多个关键酶和转运蛋白的协同作用，这些分子在调节脂肪酸的摄取、氧化和利用方面发挥着重要作用。研究表明，

脂肪酸氧化不仅是能量代谢的主要来源，还与多种生理过程密切相关，包括细胞信号转导、内分泌调节和炎症反应等[14] [15]。

3.1. 脂肪酸氧化的生化途径

脂肪酸氧化的生化途径主要包括 β -氧化、酮体生成和三羧酸循环(TCA 循环)。在 β -氧化过程中，脂肪酸首先被转化为脂酰-CoA，然后通过一系列酶促反应逐步去除碳原子，最终生成乙酰-CoA。乙酰-CoA可以进入 TCA 循环，进一步参与能量的产生。此外，脂肪酸的氧化还与线粒体的功能密切相关，线粒体的健康状态直接影响脂肪酸的氧化效率。研究表明，线粒体功能障碍会导致脂肪酸氧化能力下降，从而引发一系列代谢性疾病[16] [17]。

3.2. 脂肪酸氧化与能量代谢

脂肪酸氧化是细胞能量代谢的核心部分，尤其是在心脏、肝脏和肌肉等高能量需求的组织中。通过氧化脂肪酸，细胞能够有效地生成 ATP，以满足其生理需求。研究显示，在能量需求增加的情况下，脂肪酸氧化的速率会显著提高，以支持细胞的能量代谢。此外，脂肪酸氧化还与葡萄糖代谢密切相关，二者之间存在相互调节的关系。例如，脂肪酸的氧化可以抑制糖酵解，而糖酵解的增强又可以促进脂肪酸的合成和氧化，从而实现能量的动态平衡[18] [19]。

3.3. 脂肪酸氧化异变与代谢性疾病

脂肪酸氧化的异常被认为与多种代谢性疾病的发生密切相关。例如，在肥胖、2 型糖尿病和非酒精性脂肪肝病等疾病中，脂肪酸氧化能力的下降会导致脂肪在肝脏和其他组织中的积累，从而引发代谢紊乱。此外，研究还发现，脂肪酸氧化的障碍与心血管疾病、癌症等疾病的发生也有一定的关联。因此，针对脂肪酸氧化的治疗策略，如增强脂肪酸的氧化能力或改善线粒体功能，可能为这些代谢性疾病的预防和治疗提供新的思路[15] [20]。

综上所述，脂肪酸氧化在维持细胞能量代谢、调节代谢平衡以及预防代谢性疾病方面具有重要的生理意义。未来的研究应继续探索脂肪酸氧化的调控机制及其在代谢性疾病中的作用，以寻找潜在的治疗靶点和策略。

4. 线粒体自噬与脂肪酸氧化的相互作用

4.1. 线粒体自噬对脂肪酸氧化的影响

线粒体自噬是细胞通过选择性降解受损或多余的线粒体来维持线粒体功能和细胞代谢稳态的过程。研究表明，线粒体自噬在脂肪酸氧化中发挥着关键作用。脂肪酸的 β -氧化主要发生在线粒体中，而线粒体的功能状态直接影响脂肪酸的代谢效率。例如，线粒体功能障碍会导致脂肪酸的积累，从而引发肝脏胰岛素抵抗和代谢综合征等病理状态[1]。通过促进线粒体自噬，细胞能够清除损伤的线粒体，恢复线粒体的功能，从而增强脂肪酸的氧化能力。研究发现，BNIP3 作为线粒体自噬的受体，在非酒精性脂肪肝病中发挥重要作用，其介导的线粒体自噬可以促进脂肪酸的 β -氧化，减少肝脏脂肪的积累[2]。此外，Hif-2 α 的下调被发现可以激活 PPAR- α /PGC-1 α 信号通路，进一步促进线粒体自噬和脂肪酸的氧化，从而延缓酒精性脂肪肝的发展[3]。因此，线粒体自噬不仅是维持线粒体质量的重要机制，同时也是调节脂肪酸氧化的重要环节。

4.2. 脂肪酸氧化对线粒体自噬的调节

脂肪酸氧化的状态也会反馈调节线粒体自噬的过程。研究表明，脂肪酸的代谢产物可以通过多种信

号通路影响线粒体自噬的活性。例如,脂肪酸的氧化会增加线粒体内的 NAD⁺水平,进而激活 AMPK 信号通路,这一过程被认为是线粒体自噬的一个重要调节机制[21]。此外,增加的脂肪酸氧化会促进线粒体膜的超氧化物生成,进而激活 PINK1-Parkin 途径,促进线粒体自噬的发生[22]。在心脏模型中,增强的脂肪酸氧化被发现刺激了线粒体自噬的激活,从而改善了心脏功能[23]。因此,脂肪酸氧化与线粒体自噬之间存在着复杂的相互调节关系,这种关系在代谢性疾病的背景下尤为重要。

4.3. 共同调控机制探讨

线粒体自噬与脂肪酸氧化之间的相互作用不仅限于单向调节,而是通过复杂的信号网络共同维持细胞的代谢稳态。研究表明,线粒体自噬的激活可以通过清除受损的线粒体来提高细胞对脂肪酸的氧化能力,同时,脂肪酸的代谢也可以通过调节线粒体自噬来影响细胞的能量代谢。例如,脂肪酸的过量积累会导致线粒体功能障碍,从而激活线粒体自噬以恢复线粒体的功能[24]。此外,线粒体自噬的调节也与细胞内的氧化应激状态密切相关,氧化应激可以通过调节自噬相关基因的表达来影响线粒体自噬的活性[25]。在代谢性疾病如肥胖和糖尿病中,这种相互作用的失调可能会导致代谢紊乱和相关并发症的发生。因此,深入研究线粒体自噬与脂肪酸氧化之间的共同调控机制,将为治疗代谢性疾病提供新的思路和策略。

5. 代谢性肥胖相关研究进展

5.1. 线粒体自噬在代谢性肥胖中的作用

在代谢性肥胖的背景下,线粒体功能的障碍与肥胖相关的代谢紊乱密切相关。研究表明,肥胖状态下,线粒体的功能受到损害,导致能量代谢失衡和氧化应激增加,这进一步促进了代谢性疾病的发展[26]。线粒体自噬通过去除受损的线粒体,能够减轻细胞内的氧化应激,改善细胞的代谢状态。在代谢性肥胖中,线粒体自噬的功能常常受到抑制,这可能与肥胖引起的慢性炎症和脂肪酸的过量积累有关。研究发现,肥胖小鼠模型中,线粒体自噬的标志物(如 PINK1 和 Parkin)的表达显著降低,提示线粒体自噬活性受损[27]。此外,线粒体自噬的缺失还可能导致脂肪细胞的功能障碍,进一步加重胰岛素抵抗和糖代谢异常。因此,增强线粒体自噬可能是改善代谢性肥胖及其相关并发症的潜在策略。

5.2. 脂肪酸氧化在代谢性肥胖中的重要性

在代谢性肥胖中,脂肪酸氧化的能力往往受到抑制,这导致脂肪酸在体内的过量积累,从而引发一系列代谢紊乱。研究表明,肥胖个体的骨骼肌和肝脏中,脂肪酸氧化的能力显著下降,尤其是在高脂饮食的影响下[24]。脂肪酸氧化的减少与线粒体功能障碍密切相关,线粒体的健康状态对于脂肪酸的有效氧化至关重要。肥胖个体的线粒体常常表现出结构和功能的异常,导致脂肪酸氧化能力下降,进一步加重胰岛素抵抗和代谢综合征的风险[28]。因此,促进脂肪酸的氧化不仅可以改善代谢性肥胖的状况,还可能降低相关疾病的发生风险。

5.3. 改善代谢性肥胖的潜在干预策略

针对代谢性肥胖的干预策略多种多样,主要包括饮食调整、运动、药物治疗和外科手术等。首先,饮食干预,如低热量饮食和间歇性禁食,已被证明能够有效促进脂肪酸的氧化和改善线粒体功能,从而减轻肥胖[29]。其次,规律的体育锻炼不仅能够增加能量消耗,还能改善线粒体的生物合成和自噬功能,增强脂肪酸的氧化能力[30]。

药物治疗方面,近年来一些新型药物的研发显示出良好的前景。例如,某些天然化合物(如黄酮类)被发现能够通过激活 AMPK 信号通路来促进脂肪酸的氧化和自噬,从而改善代谢性肥胖[31]。此外,外科

手术, 如胃旁路手术, 已被证明能够有效改善肥胖患者的代谢状态, 降低相关并发症的风险[32]。

综上所述, 针对代谢性肥胖的干预策略应综合考虑饮食、运动、药物和手术等多种方式, 以实现最佳的治疗效果。未来的研究应继续探索新型干预手段, 以更有效地改善代谢性肥胖及其相关并发症。

6. 未来研究方向

6.1. 代谢性肥胖的分子机制研究

代谢性肥胖的分子机制研究是未来研究的重点之一。近年来, 研究者们发现, 线粒体自噬在脂肪酸氧化和能量代谢中发挥着重要作用。研究表明, 线粒体功能障碍与代谢性疾病的发生密切相关, 尤其是在肥胖和胰岛素抵抗的背景下。线粒体自噬能够选择性地清除受损的线粒体, 从而改善细胞的能量代谢和减少氧化应激, 这对于维持细胞的代谢稳态至关重要[1]。此外, 脂肪组织的炎症反应和自噬过程之间的相互作用也值得深入研究。肥胖状态下, 脂肪细胞的自噬活动受到抑制, 导致脂肪细胞的功能障碍和炎症反应的加剧[31]。未来的研究可以集中在探讨如何通过调节线粒体自噬来改善肥胖相关的代谢异常, 以及这些机制如何影响胰岛素信号通路和脂肪酸氧化的调控[33]。

6.2. 新型治疗手段开发

针对代谢性肥胖的新型治疗手段的开发是另一个重要的研究方向。随着对肥胖及其相关代谢疾病机制的深入理解, 新的药物靶点逐渐被发现。例如, AMPK 和 PPAR α 作为关键的代谢调节因子, 已成为新药开发的潜在靶点。研究表明, 激活 AMPK 可以促进脂肪酸的氧化和抑制脂肪合成, 从而改善胰岛素敏感性[34]。此外, 植物化学物质如槲皮素已被证明能够通过增强脂肪酸的 β -氧化和自噬过程来改善肝细胞的能量代谢[33]。未来的研究可以探索不同的药物组合, 或是基于现有药物的再利用策略, 以期找到更有效的治疗方案来应对肥胖及其相关的代谢性疾病[27]。

6.3. 临床研究与转化医学的应用

临床研究与转化医学的结合是推动代谢性肥胖研究向临床应用转化的重要环节。随着基础研究的不断深入, 如何将这些研究成果有效地转化为临床治疗方案成为一个亟待解决的问题。例如, 针对肥胖相关的非酒精性脂肪肝病, 研究者们已经开始探索通过改善线粒体功能和增强自噬来减轻肝脏脂肪积累的治疗策略[35]。此外, 临床试验的设计也需要更加关注个体化治疗的策略, 例如根据患者的基因组信息和代谢特征来制定个性化的干预方案, 这将有助于提高治疗的有效性和安全性[36]。未来的研究应加强多中心临床试验的开展, 以验证新型治疗手段的有效性, 并推动其在临床中的应用[37]。

7. 小结

代谢性肥胖的研究近年来逐渐受到关注, 线粒体自噬和脂肪酸氧化作为关键的生物学过程, 在调控能量代谢和维持细胞功能方面发挥着重要作用。当前的研究表明, 线粒体自噬和脂肪酸氧化之间存在复杂的相互作用。此外, 脂肪酸氧化的增强也可能通过调节线粒体自噬的活性来影响细胞的能量代谢。因此, 理解这两者之间的关系, 有助于揭示代谢性肥胖的发病机制。在不同研究中, 对线粒体自噬与脂肪酸氧化的具体作用机制存在一定的不一致性。有些研究强调线粒体自噬在维持脂肪酸氧化过程中的重要性, 认为其缺失直接导致能量代谢的紊乱; 而另一些研究则指出, 脂肪酸氧化的增强能够促进线粒体自噬的进行。因此, 未来的研究需要进一步探讨这两者之间的反馈调节机制, 以便更全面地理解它们在代谢性肥胖中的作用。

从临床角度看, 理清线粒体自噬与脂肪酸氧化的关系, 将为代谢性肥胖的干预提供新的思路。在未

来的研究中, 应重视不同研究结果之间的平衡与整合, 综合利用多种实验技术和临床数据, 以揭示线粒体自噬与脂肪酸氧化在代谢性肥胖中的确切角色。这不仅有助于科学界进一步理解肥胖的生物学基础, 也为临床提供了潜在的治疗靶点。通过跨学科的合作, 结合代谢、分子生物学和临床医学等领域的知识, 未来的研究必将推动我们对代谢性肥胖的理解与治疗的进步。

基金项目

黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2020H080)。

参考文献

- [1] Su, Z., Nie, Y., Huang, X., Zhu, Y., Feng, B., Tang, L., *et al.* (2019) Mitophagy in Hepatic Insulin Resistance: Therapeutic Potential and Concerns. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 1193. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01193>
- [2] Tian, M., Hou, J., Liu, Z., Li, Z., Huang, D., Zhang, Y., *et al.* (2024) BNIP3 in Hypoxia-Induced Mitophagy: Novel Insights and Promising Target for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **168**, Article ID: 106517. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2024.106517>
- [3] Wu, M., Zhang, G., Liu, T., Shen, J., Cheng, J., Shen, J., *et al.* (2022) HIF-2 α Regulates Lipid Metabolism in Alcoholic Fatty Liver Disease through Mitophagy. *Cell & Bioscience*, **12**, Article No. 198. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00889-1>
- [4] Gupta, S.S., Sharp, R., Hofferek, C., Kuai, L., Dorn, G.W., Wang, J., *et al.* (2019) Nix-Mediated Mitophagy Promotes Effector Memory Formation in Antigen-Specific CD8 $^{+}$ T Cells. *Cell Reports*, **29**, 1862-1877.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.032>
- [5] Xiong, Z., Yang, L., Zhang, C., Huang, W., Zhong, W., Yi, J., *et al.* (2024) MANF Facilitates Breast Cancer Cell Survival under Glucose-Starvation Conditions via Prkn-Mediated Mitophagy Regulation. *Autophagy*, **21**, 80-101. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2392415>
- [6] Kumar, R. and Reichert, A.S. (2021) Common Principles and Specific Mechanisms of Mitophagy from Yeast to Humans. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 4363. <https://doi.org/10.3390/ijms22094363>
- [7] Nah, J., Shirakabe, A., Mukai, R., Zhai, P., Sung, E.A., Ivessa, A., *et al.* (2022) Ulk1-Dependent Alternative Mitophagy Plays a Protective Role during Pressure Overload in the Heart. *Cardiovascular Research*, **118**, 2638-2651. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac003>
- [8] Choubey, V., Zeb, A. and Kaasik, A. (2021) Molecular Mechanisms and Regulation of Mammalian Mitophagy. *Cells*, **11**, Article No. 38. <https://doi.org/10.3390/cells11010038>
- [9] Tang, Y., Wang, L., Yi, T., Xu, J., Wang, J., Qin, J., *et al.* (2021) Synergistic Effects of Autophagy/Mitophagy Inhibitors and Magnolol Promote Apoptosis and Antitumor Efficacy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 3966-3982. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.06.007>
- [10] Le Guerroué, F., Bunker, E.N., Rosencrans, W.M., Nguyen, J.T., Basar, M.A., Werner, A., *et al.* (2023) TNIP1 Inhibits Selective Autophagy via Bipartite Interaction with LC3/GABARAP and TAX1BP1. *Molecular Cell*, **83**, 927-941.e8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.02.023>
- [11] Yang, Y., Qian, J., Li, B., Lu, M., Le, G. and Xie, Y. (2021) Metabolomics Based on $^1\text{H-NMR}$ Reveal the Regulatory Mechanisms of Dietary Methionine Restriction on Splenic Metabolic Dysfunction in Obese Mice. *Foods*, **10**, Article No. 2439. <https://doi.org/10.3390/foods10102439>
- [12] Huang, T., Wang, Y., Yu, Z., Miao, X., Jiang, Z., Yu, K., *et al.* (2023) Effect of Mitophagy in the Formation of Osteomorphs Derived from Osteoclasts. *iScience*, **26**, Article ID: 106682. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106682>
- [13] Yu, S., Yan, X., Tian, R., Xu, L., Zhao, Y., Sun, L., *et al.* (2021) An Experimentally Induced Mutation in the UBA Domain of P62 Changes the Sensitivity of Cisplatin by Up-Regulating HK2 Localisation on the Mitochondria and Increasing Mitophagy in A2780 Ovarian Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 3983. <https://doi.org/10.3390/ijms22083983>
- [14] Kageyama, S., Maejima, Y., Morioka, Y., Escareal, Z.A.K.B., Sato, Y. and Namba, T. (2024) Neferine Attenuates Aging-Related Liver Dysfunction by Suppressing Cellular Aging via Mitochondrial Reactivation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **47**, 1953-1960. <https://doi.org/10.1248/bpb.b24-00477>
- [15] Díaz-Gago, S., Vicente-Gutiérrez, J., Ruiz-Rodríguez, J.M., Calafell, J., Álvarez-Álvarez, A., Lasa, M., *et al.* (2024) Autophagy Sustains Mitochondrial Respiration and Determines Resistance to BRAF^{v600e} Inhibition in Thyroid Carcinoma Cells. *Autophagy*, **20**, 1383-1397. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2312790>

- [16] Enyart, D.S., Crocker, C.L., Stansell, J.R., Cutrone, M., Dintino, M.M., Kinsey, S.T., *et al.* (2020) Low-Dose Caffeine Administration Increases Fatty Acid Utilization and Mitochondrial Turnover in C2C12 Skeletal Myotubes. *Physiological Reports*, **8**, e14340. <https://doi.org/10.14814/phy2.14340>
- [17] Zhang, Y., Wang, J., Qiao, F., Zhang, M., Luo, Y. and Du, Z. (2024) Ppara Activation Stimulates Autophagic Flux through Lipid Catabolism-Independent Route. *Fish Physiology and Biochemistry*, **50**, 1141-1155. <https://doi.org/10.1007/s10695-024-01327-4>
- [18] Kodali, S., Li, M., Budai, M.M., Chen, M. and Wang, J. (2022) Protection of Quiescence and Longevity of IgG Memory B Cells by Mitochondrial Autophagy. *The Journal of Immunology*, **208**, 1085-1098. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100969>
- [19] Chhimwal, J., Goel, A., Sukapaka, M., Patial, V. and Padwad, Y. (2022) Phloretin Mitigates Oxidative Injury, Inflammation, and Fibrogenic Responses via Restoration of Autophagic Flux in in Vitro and Preclinical Models of NAFLD. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **107**, Article ID: 109062. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109062>
- [20] Clement, E., Lazar, I., Attané, C., Carrié, L., Dauvillier, S., Ducoux-Petit, M., *et al.* (2020) Adipocyte Extracellular Vesicles Carry Enzymes and Fatty Acids That Stimulate Mitochondrial Metabolism and Remodeling in Tumor Cells. *The EMBO Journal*, **39**, e102525. <https://doi.org/10.15252/embj.2019102525>
- [21] Hong, S., Ghandriz, R., Siddiqi, S., Zhu, X., Saadiq, I.M., Jordan, K.L., *et al.* (2022) Effects of Elamipretide on Autophagy in Renal Cells of Pigs with Metabolic Syndrome. *Cells*, **11**, Article No. 2891. <https://doi.org/10.3390/cells11182891>
- [22] Liu, S., Zhao, L., Peng, Y., Liu, X., Yan, W., Zhang, L., *et al.* (2024) Obesity Induced Caveolin-1 Impairs Osteogenesis via Activating Mitophagy and Inhibiting Sirt1 Signaling. *Bone*, **186**, Article ID: 117146. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117146>
- [23] Yoshii, A., McMillen, T.S., Wang, Y., Zhou, B., Chen, H., Banerjee, D., *et al.* (2024) Blunted Cardiac Mitophagy in Response to Metabolic Stress Contributes to HFPEF. *Circulation Research*, **135**, 1004-1017. <https://doi.org/10.1161/circresaha.123.324103>
- [24] Liao, T., Xiong, L., Wang, X., Yang, S. and Liang, Z. (2023) Mitochondrial Disorders as a Mechanism for the Development of Obese Sarcopenia. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **15**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01192-w>
- [25] Tan, Y., Li, M., Wu, G., Lou, J., Feng, M., Xu, J., *et al.* (2021) Short-Term but Not Long-Term High Fat Diet Feeding Protects against Pressure Overload-Induced Heart Failure through Activation of Mitophagy. *Life Sciences*, **272**, Article ID: 119242. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119242>
- [26] 吴庆, 薛润青, 徐曼, 等. 肥胖所致心肌重构及相关线粒体稳态失衡机制研究进展[J]. 生理学报, 2019, 71(2): 216-224.
- [27] Morales, P.E., Monsalves-Álvarez, M., Tadinada, S.M., Harris, M.P., Ramírez-Sagredo, A., Ortiz-Quintero, J., *et al.* (2021) Skeletal Muscle Type-Specific Mitochondrial Adaptation to High-Fat Diet Relies on Differential Autophagy Modulation. *The FASEB Journal*, **35**, e21933. <https://doi.org/10.1096/fj.202001593rr>
- [28] Wang, Z., Li, Q., Yang, H., Zhang, D., Zhang, Y., Wang, J., *et al.* (2023) 5-Heptadecylresorcinol Ameliorates Obesity-Associated Skeletal Muscle Mitochondrial Dysfunction through SIRT3-Mediated Mitophagy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **71**, 16032-16042. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c01452>
- [29] Abad-Jiménez, Z., López-Domènech, S., Pelechá, M., Perea-Galera, L., Rovira-Llopis, S., Bañuls, C., *et al.* (2024) Calorie Restriction Modulates Mitochondrial Dynamics and Autophagy in Leukocytes of Patients with Obesity. *Free Radical Biology and Medicine*, **225**, 677-686. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.295>
- [30] Conn, M.O., Marko, D.M. and Schertzer, J.D. (2024) Intermittent Fasting Increases Fat Oxidation and Promotes Metabolic Flexibility in Lean Mice but Not Obese Type 2 Diabetic Mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **327**, E470-E477. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00255.2024>
- [31] Behl, T., Sehgal, A., Bala, R. and Chadha, S. (2021) Understanding the Molecular Mechanisms and Role of Autophagy in Obesity. *Molecular Biology Reports*, **48**, 2881-2895. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06298-w>
- [32] Wang, Y., Yu, F., Zheng, X., Li, J., Zhang, Z., Zhang, Q., *et al.* (2023) Balancing Adipocyte Production and Lipid Metabolism to Treat Obesity-Induced Diabetes with a Novel Proteoglycan from Ganoderma Lucidum. *Lipids in Health and Disease*, **22**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01880-6>
- [33] Fukaya, M., Sato, Y., Kondo, S., Adachi, S., Yoshizawa, F. and Sato, Y. (2021) Quercetin Enhances Fatty Acid B-Oxidation by Inducing Lipophagy in AML12 Hepatocytes. *Heliyon*, **7**, e07324. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07324>
- [34] Lee, C., Lee, S., Park, S., Choi, S., Song, M., Lee, H.W., *et al.* (2022) In Vivo Two-Photon Imaging Analysis of Dynamic Degradation of Hepatic Lipid Droplets in Ms-275-Treated Mouse Liver. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 9978. <https://doi.org/10.3390/ijms23179978>
- [35] Huang, X., Chen, H., Wen, S., Dong, M., Zhou, L. and Yuan, X. (2023) Therapeutic Approaches for Nonalcoholic Fatty

Liver Disease: Established Targets and Drugs. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **16**, 1809-1819.
<https://doi.org/10.2147/dmso.s411400>

- [36] Bednarczyk, M., Dąbrowska-Szeja, N., Łętowski, D., Dziegielewska-Gęsiak, S., Waniczek, D. and Muc-Wierzoń, M. (2024) Relationship between Dietary Nutrient Intake and Autophagy—Related Genes in Obese Humans: A Narrative Review. *Nutrients*, **16**, Article No. 4003. <https://doi.org/10.3390/nu16234003>
- [37] Tan, T., Song, Z., Li, W., Wang, R., Zhu, M., Liang, Z., *et al.* (2023) Modelling Porcine NAFLD by Deletion of Leptin and Defining the Role of AMPK in Hepatic Fibrosis. *Cell & Bioscience*, **13**, Article No. 169.
<https://doi.org/10.1186/s13578-023-01124-1>