

本文引用: 李慧娟, 王云, 邝彤东, 等. 转录因子 EB 在调控脂质代谢中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(5): 378-384, 394. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.05.002.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-05-0378-07

转录因子 EB 在调控脂质代谢中的研究进展

李慧娟, 王云, 邝彤东, 吕运成

桂林医学院广西糖尿病重点实验室医学重点实验室, 广西桂林市 541199

[专家介绍] 吕运成, 医学博士, 访问学者, 留学归国人员, 教授, 博士研究生导师, 桂林医学院研究生院副院长, 湖南省解剖青年科学专家, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业分会青委会常委, 广西转化医学会常务理事, 湖南省解剖科学学会青年委员会副主委及学会理事。研究方向为血管衰老及相关疾病。主持国家自然科学基金 2 项、加拿大萨斯喀彻温省健康研究博士后基金 1 项、广西壮族自治区自然科学基金 2 项、广西学位与研究生教改课题 2 项、湖南省自然科学基金 1 项、湖南省教育厅科研及教改课题 3 项。近 10 年来发表 SCI 收录论文 60 余篇, 其中以第一作者及通信作者发表 20 余篇。获得湖南省自然科学二等奖 2 项。参编学术专著 2 部。



[摘要] 转录因子 EB (TFEB) 属于小眼畸形相关转录因子 (MiTF/TFE) 家族, 是溶酶体功能和自噬的主要调节因子, 其通过调节溶酶体内脂质降解、脂肪酸 β 氧化以及胞内胆固醇流出等途径在调节脂质代谢过程中发挥重要作用。TFEB 主要通过介导自噬以及脂质代谢相关因子的表达抑制非酒精性脂肪性肝病和肥胖症的发生, 另外通过抑制巨噬细胞和血管平滑肌细胞内脂质蓄积而抑制泡沫细胞的形成延缓动脉粥样硬化的进展, 还可通过促进脂噬降低脂质积累及其诱导的胰岛素抵抗与 β 细胞衰竭进而缓解糖尿病脂质代谢紊乱。总之, TFEB 在脂质代谢过程及脂质代谢紊乱相关疾病中发挥关键作用, 并可在临床上作为潜在的干预靶点以纠正体内脂质代谢紊乱。

[关键词] 转录因子 EB; 脂质代谢; 代谢相关脂肪性肝病; 动脉粥样硬化; 肥胖症

[中图分类号] Q54;R5

[文献标识码] A

The research advances of transcription factor EB in the regulation of lipid metabolism

LI Huijuan, WANG Yun, KUANG Tongdong, LYU Yuncheng

Guangxi Key Laboratory of Diabetic System Medicine, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China

[ABSTRACT] Transcription factor EB (TFEB), which belongs to the microphthalmia/transcription factor E (MiTF/TFE) family, is mainly functioned as regulator involved in regulating lysosomal function and autophagy. It plays an important role in lipid metabolism via modulating lysosomal lipid degradation, mitochondrial β -oxidation of fatty acid, and intracellular cholesterol efflux. TFEB inhibits the development of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and obesity by regulating the autophagy and the expression of lipid metabolism-related genes. Additionally, it prevents the formation of foam cell from macrophages and vascular smooth muscle cells by restraining lipid accumulation, thereby attenuating the progression of atherosclerosis. TFEB promotes lipophagy to relieve lipid accumulation and lipid accumulation-induced insulin resistance, and β -cell failure, deferring diabetes-related lipid metabolic disorders. In summary, TFEB plays a key role in lipid metabolism and associated lipid disorder diseases, and serves as a potential clinical target to correct lipid dysmetabolism *in vivo*.

[KEY WORDS] transcription factor EB; lipid metabolism; metabolic associated fatty liver disease; atherosclerosis; obesity

[收稿日期] 2024-04-30

[修回日期] 2024-06-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82160098);广西壮族自治区自然科学基金项目(2019JJA140728)

[作者简介] 李慧娟, 硕士研究生, 研究方向为脂质代谢紊乱相关疾病, E-mail: 1379467166@qq.com。通信作者吕运成, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脂质代谢紊乱及相关疾病/血管衰老致动脉粥样硬化的作用与机制, E-mail: anthony0723@163.com。

小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia/transcription factor E, MiTF/TFE) 家族成员包括小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MiTF)、转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB)、转录因子 E3 (transcription factor E3, TFE3) 和转录因子 EC (transcription factor EC, TFEC)^[1]。其中 TFEB 在进化过程中高度保守且存在于如秀丽线虫、果蝇及哺乳动物等多个物种中,被认为是负责调节自噬和溶酶体生物发生的关键因子,在调节脂质代谢过程中发挥重要作用^[1]。脂质代谢紊乱可引发血脂升高、机体慢性炎症反应及氧化应激等负面作用,是导致冠心病、脑卒中、肥胖、糖尿病等疾病的重要危险因素之一^[2]。目前 TFEB 在调控脂质代谢方面已有初步研究,但其调控脂质代谢机制及在脂质代谢紊乱相关疾病中的作用仍未全面阐明。本文主要就 TFEB 的蛋白结构及生物学功能、调控脂质代谢的机制以及对脂质代谢紊乱相关疾病,如代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)、肥胖症及糖尿病脂质代谢紊乱的影响作一综述,以期更好地了解 TFEB 在脂质代谢及相关疾病的作用,以便为将来针对 TFEB 开发防治脂质代谢紊乱相关疾病的新策略提供参考。

1 TFEB 概述

TFEB 是溶酶体功能和自噬的主要调节因子,其定位于 6 号染色体上,全长 52 246 bp,由 476 个

高度同源的氨基酸残基组成,是碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链 (basic helix-loop-helix-leucine zipper, bHLH-Zip) MiTF/TFE 家族的成员^[3]。TFEB 蛋白的主要模序包括基本的 bHLH-Zip 结构、酸性转录激活结构域、富含谷氨酸结构域和富含丝氨酸结构域^[4](图 1)。其中 bHLH-Zip 结构域一方面有助于 MiTF/TFE 家族成员之间形成特定的异源二聚体,另一方面特异性靶向结合 E-box (CACGTG)、M-box (TCATGTG) 等作用元件,从而确定 TFEB 对特定靶基因的结合与调控^[5];酸性转录激活结构域在其调节靶基因转录中发挥关键作用;富含谷氨酸结构域主要参与 TFEB 和元件之间的相互作用;富含丝氨酸结构域负责确定 TFEB 的亚细胞定位^[6-8]。TFEB 可以在细胞质和细胞核之间穿梭,营养状态正常的情况下 TFEB 中的两个特殊丝氨酸残基 Ser142 和 Ser211 都被哺乳动物雷帕霉素靶复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 磷酸化,TFEB 被固定在胞质中处于不活跃的状态 (图 2);在饥饿、剧烈运动或溶酶体应激状态下 TFEB 去磷酸化进行核转位,入核后的 TFEB 能够直接识别并结合包含 E-box 和 M-box 等协调溶酶体表达和调控 (coordinated lysosomal expression and regulation, CLEAR) 的作用元件,进而介导溶酶体相关基因的转录激活,促进自噬溶酶体基因的表达,提高自噬通量^[9]。而 TFEB 自身活性亦受 DNA 甲基化、磷酸化、乙酰化、苏木化、泛素化、聚-ADP-核糖化、糖基化及生物因子等其他因素的严密调控^[9]。

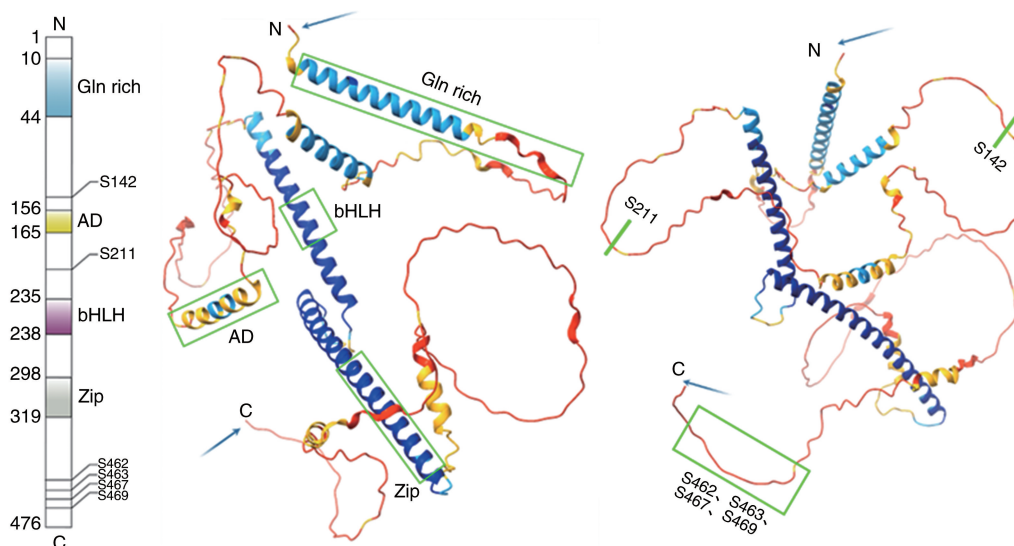


图 1. TFEB 蛋白质序列及结构域

Gln rich;富含谷氨酸结构域;AD:激活区域;bHLH:碱性螺旋-环-螺旋结构域;Zip:亮氨酸拉链结构域;
S142、S211、S462、S463、S467、S469:可被磷酸化的丝氨酸位点。

Figure 1. The linear sequence and functional domains of TFEB protein

2 TFEB 调控脂质代谢的机制

TFEB 调控脂质代谢的机制主要是通过调节溶酶体内脂质降解、脂肪酸 β 氧化以及胞内胆固醇的流出这三条途径来发挥作用(图 2)。在饥饿或溶酶体应激状态下细胞形成自噬小体包裹脂滴,后与溶酶体融合成吞噬小体,在溶酶体中被水解为游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)和甘油,由此产生的分解产物被用来合成新的细胞成分和能量,这个过程即为脂噬^[10]。TFEB 在饥饿状态下由细胞质转位入核,在脂噬过程中通过调控自噬相关基因降解脂质。在肝脏特异性敲除自噬相关基因 7 (autophagy-related gene 7, ATG7) (肝细胞中的自噬基因)的 MAFLD 小鼠中,即使过表达 TFEB 亦未能降低脂滴数和脂质含量,说明 TFEB 降解脂质依赖于自噬途径^[11]。TFEB 不仅可以通过调控自噬基因调节脂质代谢,亦可调控多种与脂解相关基因的表达来调节脂质代谢(图 2)。Settembre 等^[12]发现在饥饿的原代肝细胞中过表达 TFEB 可显著上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α) 及其下游核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α) 表达,进而诱导脂肪降解、脂肪酸氧化基因上调,以及脂质合成过程基因的下调(图 2)。

脂肪酸 β 氧化亦是脂解过程中一个关键途径。研究表明 TFEB 参与 FFA 在线粒体中脂肪酸 β 氧

化基因的表达,如肉豆蔻酰辅酶 A 磷酸转移酶 1 (carnitine palmitoyl transferase 1, Cpt1)、肉碱 O-乙酰转移酶 (carnitine O-acetyltransferase, Crat)、长链和短链脂酰辅酶 A 脱氢酶 (long and short chain acyl-coA dehydrogenase, Acadl/Acad) 及过氧化物酶细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450)^[12-13]。Zhao 等^[14]发现人正常肝细胞中沉默 TFEB 显著上调脂肪生成基因固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c) 以促进脂质合成,下调 PPAR α 、PPAR γ 和 Cpt1 表达抑制脂肪酸的 β 氧化,提示 TFEB 可以促进脂肪酸 β 氧化。Mansueto 等^[15]发现 TFEB 敲除小鼠骨骼肌纤维的胰岛素抵抗阻止了葡萄糖氧化,从而迫使运动肌肉使用脂肪酸氧化供能。

除上述途径外,TFEB 还通过介导胞内胆固醇流出调控脂质代谢。Li 等^[16]证明在人 THP-1 单核细胞中沉默 TFEB 可抑制三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1) 表达及脂质外流,ABCA1 作为跨膜转运蛋白可将胆固醇转运至胞外,因此 TFEB 在调节胆固醇转运体中起关键作用(图 2)。Robichaud 等^[17]在携带聚集的低密度脂蛋白 (aggregated low density lipoprotein, agLDL) 小鼠腹膜巨噬细胞中证实,TFEB 及其下游基因紫外线抗性相关基因 (UV radiation resistance-associated gene, UVRAG) 和莱伊克氏囊蛋白 1 (muco-lipin-1, Mcoln1) 的敲除都能减少胆固醇外流。

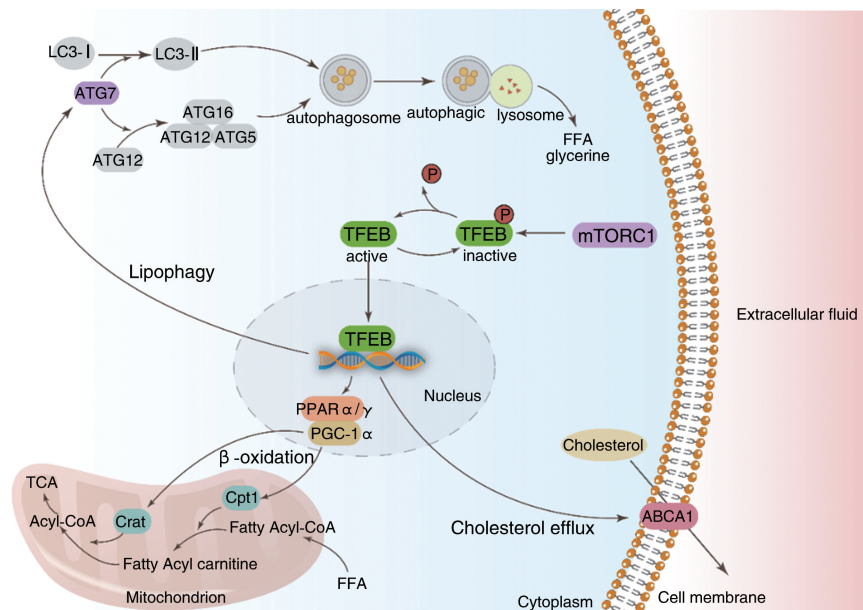


图 2. TFEB 调控体内脂质代谢的作用机制

autophagosome: 自噬小体; autophagic lysosome: 自噬溶酶体; glycerine: 甘油; fatty Acyl-CoA: 脂酰辅酶 A; fatty acylcarnitine: 脂酰肉碱; Acyl-CoA: 乙酰辅酶 A; TCA: 三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle); extracellular fluid: 细胞外液; cytoplasm: 细胞质; nucleus: 细胞核; mitochondrion: 线粒体。

Figure 2. Regulatory mechanism of TFEB in intracellular lipid metabolism

3 TFEB 对脂质代谢紊乱疾病的影响

3.1 TFEB 对代谢相关脂肪性肝病的影响

TFEB 主要通过介导自噬以及脂质代谢相关因子的表达影响 MAFLD 的发生发展。MAFLD 的特征为肝脂肪变性,尤以甘油三酯(triglyceride, TG)积累为主^[18],可进展为如肝硬化及肝癌的终末期肝病^[19]。Settembre 等^[12]研究发现在野生型 MAFLD 小鼠模型中过表达 TFEB 会激活脂噬,肝脏重量及肝组织中的脂质明显下降。阻断肝脏自噬可致肝脏肿大及肝功能衰竭。特异性敲除 ATG7 基因的 MAFLD 小鼠自噬被抑制,此时即使过表达 TFEB 也无法改变肝脏的脂肪变性,提示 TFEB 依赖自噬途径延缓 MAFLD(表 1)。

TFEB 还可通过调节脂质的合成代谢和分解代谢缓解 MAFLD 发生。Gong 等^[20]发现过表达 TFEB 腺病毒可逆转 MAFLD 小鼠的脂质沉积和代谢变化,且 TFEB 靶向结合成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21)启动子上的作用元件 CLEAR1 和 CLEAR2 上调其表达,以缓解 MAFLD, FGF21 可通过降低 mTORC1 活性直接改善 MAFLD 小鼠的肝脏脂肪沉积。与对照组相比,注射过表达 TFEB 腺病毒的 MAFLD 小鼠中 PPAR γ 、PGC-1 α 、巯基辅助型乙酰辅酶 A 氧化酶 1(acyl-coenzyme A oxidase 1, Acox1)等脂质分解相关因子水平显著升高,而 SREBP1c、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, Fasn)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(acetyl-coA carboxylase 1, Acc1)等脂质合成相关因子含量显著降低(表 1)。

TFEB 还可以通过逆转脂质的积累改善肝脏疾病,这与 PGC-1 α 和 PPAR α 的表达十分密切。在 MAFLD 患者的活检肝脏样本中,TFEB 活化与肝脂肪变性呈负相关,提示 mTORC1-TFEB 信号通路可能是 MAFLD 的潜在治疗靶点^[21]。近年来 Wang 等^[22]研究表明,成纤维细胞生长因子 15/19(fibroblast growth factor 15/19, FGF15/19)-TFEB-胆固醇 7 α -羟基酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)胆汁酸信号反馈通路通过肠肝循环维持胆固醇和胆汁酸的代谢稳态,即 TFEB 可诱导人肝细胞和小鼠肝脏中的 CYP7A1 促进胆汁酸合成,而胆汁酸诱导的 FGF15/19 又反过来抑制肝脏 TFEB 的激活,由此建立肝脏 TFEB 与维持胆固醇及胆汁酸代谢稳态之间的联系,防止高脂饮食喂养小鼠的肝脏胆固醇积聚和高胆固醇血症(表 1)。

3.2 TFEB 对动脉粥样硬化的影响

TFEB 主要通过抑制巨噬细胞和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)内脂质蓄积而抑制泡沫细胞的形成延缓 As 的发生。VSMC 和巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)形成泡沫细胞在 As 的发生发展中起关键作用。有研究表明人 As 斑块中近 3/4 的泡沫细胞都来源于 VSMC^[17]。Pi 等^[23]发现在人主动脉血管平滑肌细胞系中过表达硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-coenzyme A desaturase-1, SCD1)可通过激活 TFEB 核转位及其转录活性,促进脂滴-溶酶体融合,增加溶酶体的生物合成,抑制泡沫细胞的形成(表 1)。研究表明适度自噬通过抑制 VSMC 衰老、斑块脂质堆积以及坏死核心形成来增加 As 斑块稳定性^[24]。Chen 等^[24]发现在人主动脉 VSMC 中 TFEB 核转位随胱硫硫氨酸 γ 裂解酶-硫化氢(cystathionine- γ -lyase-hydrogen sulfide, CTH-H₂S)对 TFEB 碱性螺旋-环-螺旋结构域的 Cys212 位点的硫化而增加,进而促进 VSMC 的自噬、溶酶体生物发生和胆固醇代谢以增强斑块稳定性(表 1)。而巨噬细胞脂质积累过多会损害其脂质代谢能力且导致斑块破裂,因此促进巨噬细胞中胆固醇外流亦能有效抑制 As^[25]。Li 等^[16]在人巨噬细胞中发现,TFEB 核转位后增强 ABCA1 的表达促进脂质流出同时降低白细胞分化抗原 36(cluster of differentiation 36, CD36)和 A 类清道夫受体(scavenger receptor A, SRA)的表达减少脂质摄取(表 1)。近年来, Li 等还发现 ox-LDL 刺激导致巨噬细胞中巨噬细胞自噬-炎症调节网络的失调,从而加剧泡沫细胞的脂质代谢紊乱。而 TFEB-P300-BRD4 轴通过抑制炎症反应间接抑制巨噬细胞脂质代谢紊乱,从而预防 As 病变^[26](表 1)。Emanuel 等^[27]用 ox-LDL 或胆固醇处理巨噬细胞,其溶酶体应激能迅速诱导 TFEB 核转位,激活溶酶体自噬基因的转录,从而促进胆固醇外流,并抑制其他诱发 As 脂质负荷有关的有害影响,如溶酶体功能障碍及炎症反应。

3.3 TFEB 对肥胖症的影响

TFEB 可通过促进自噬和脂质代谢相关基因的表达,促进脂肪降解,增强脂肪酸氧化,防止肥胖症的发生发展。肥胖症与脂质代谢紊乱有着密切的联系,其中棕色脂肪组织相对减少,白色脂肪组织相对增多,从而导致产热下降以及脂肪的储存增加。Gabriel 等^[28]发现高脂引起的溶酶体应激启动 TFEB 核转位,核转位后的 TFEB 启动非转移性黑色

素瘤糖蛋白 B (glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, Gpnmb) 转录, 抑制脂肪组织巨噬细胞向促炎表型转换, 以延缓肥胖驱动的脂肪组织炎症。Liu 等^[29]研究发现在 3T3-L1 前脂肪细胞中抑制叉头盒蛋白 O1 (forkhead box O1, FoxO1) 降低 TFEB 转录水平及蛋白丰度且抑制自噬, 其进一步证实 FoxO1 直接与 TFEB 的启动子结合上调 TFEB 表达促进自噬, 而上调 3T3-L1 前脂肪细胞中的解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 和解偶联蛋白 3 (uncoupling protein 3, UCP3), 先前证据表明 UCP2 和 UCP3 可限制活性氧产生, 还能从线粒体基质中运出有毒的脂肪酸阴离子和过氧化物 (表 1), 提示 FoxO1-TFEB-UCP2/UCP3 轴有助于维持氧化还原和脂质代谢稳态。Zhou 等^[30]在高脂喂养的肥胖 C57BL/6J 小鼠及经油酸-棕榈酸共处理的 McArle7777 大鼠肝癌细胞中证明, 肥胖会引起肝脏 pescadillo 核糖体生物发生因子 1 (pescadillo ribosomal biogenesis factor 1, PES1) 过表达, 进而促进 TFEB 泛素化抑制自噬而进一步加剧 TG 代谢失调 (表 1)。Kim 等^[31]发现巨噬细胞特异性过表达 TFEB 的小鼠其高脂饮食诱导的肥胖、脂肪组织炎症和胰岛素抵抗都有明显减退, 值得注意的是这一过程并不依赖于自噬, 而是 TFEB 诱导的生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) 表达, 由此说明溶酶体应激导致 TFEB-GDF15 轴的激活通过在不改变食物摄入量的情况下促进脂肪分解代谢以及抑制脂肪炎症来减轻饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗, 从而在调节肥胖诱导的代谢性疾病中发挥关键作用 (表 1)。Pastore 等^[32]研究还发现, 在 TFE3 敲除小鼠过表达 TFEB 或在肝脏特异性敲除 TFEB 小鼠中过表达 TFE3 均挽救了高脂饮食诱导的肥胖, 提示 TFEB 与 TFE3 共同调控高脂饮食诱导的代谢紊乱 (表 1)。

3.4 TFEB 对糖尿病脂质代谢紊乱的影响

TFEB 主要通过促进脂噬降低脂质积累及其诱导的胰岛素抵抗和 β 细胞衰竭缓解糖尿病脂质代谢紊乱的发生。由糖尿病引起的脂质代谢紊乱是糖尿病并发症的主要危险因素^[33], 而胰岛素抵抗和 β 细胞衰竭是导致 2 型糖尿病的两个关键因素^[34]。大量研究表明过量的脂质积累会导致胰岛素抵抗, 一方面循环中 FFA 升高使脂质过度沉积而致脂肪细胞体积及数目增加, 另一方面增大的脂肪细胞继续分泌激素或细胞因子加重胰岛素抵抗, 由此形成恶性循环, 从而加重糖尿病脂质代谢紊乱。TFEB 激活引起的自噬增强可改善糖尿病及其所引起的

糖脂代谢紊乱。Lim 等^[34]在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中发现, 自噬增强子可激活钙调神经磷酸酶诱导 TFEB 的去磷酸化-核转位途径, 以增加脂噬减少脂滴积累及其介导的脂毒性, 改善胰岛素抵抗, 进而改善糖尿病脂质代谢紊乱 (表 1)。Mansueto 等^[15]研究证明 TFEB 敲除小鼠葡萄糖氧化受到抑制, 运动肌肉被迫氧化利用脂肪酸, 从而抑制了负责清除乳酸的丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 生成, 最终导致乳酸积累, 有证据表明大量乳酸积累可以通过糖异生途径促进血糖升高 (表 1)。

TFEB 有改善糖脂代谢的能力, 而糖脂毒性也能反馈抑制 TFEB 的活性。Trivedi 等^[35]在 C57BL/6J 小鼠及 H9c2 大鼠胚胎心肌成肌细胞中发现, 在肥胖和糖尿病期间, 糖脂毒性可通过抑制 TFEB 活性损害溶酶体功能, 导致内质网应激、线粒体功能障碍, 进一步引发肥胖症及糖尿病患者心脏衰竭 (表 1)。Ji 等^[33]使用高糖刺激大鼠 β 细胞系模拟高血糖环境, 结果发现高浓度的葡萄糖和 FFA 增加了 mTORC1 的活性, 从而通过促进磷酸化抑制 TFEB 核转位后激活脂噬的作用, 因而使脂滴积聚在 β 细胞内, 但 TFEB 能否挽救体内的胰岛功能障碍还有待进一步证实 (表 1)。Salma 等^[36]研究发现敲除 TFE3 或 TFEB 下调 PPAR γ 2 表达, 导致 3T3-L1 前脂肪细胞丧失分化为脂肪细胞的能力, 小鼠血清脂联素水平受抑制, 有证据表明脂联素可以抑制肝脏和肾脏中的糖异生作用, 从而减少机体内糖的产生 (表 1)。Schilling 等^[37]的研究证实, 在 HEK293-TLR4/CD14/MD2 细胞系中, 棕榈酸酯-内毒素刺激协同诱导的脂毒性条件下 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 被激活, 这时 TFEB 过表达通过增强溶酶体生物合成能提高细胞存活率, 提示激活 TFEB 可减轻脂肪酸诱导的糖尿病并发症中巨噬细胞功能障碍及死亡, 以缓解糖尿病脂质代谢紊乱等糖尿病并发症 (表 1)。

4 小结与展望

综上所述, 核转位后的 TFEB 发挥其转录因子作用, 通过调节溶酶体内脂质降解、脂肪酸 β 氧化以及胞内胆固醇的流出抑制脂质代谢紊乱及相关疾病 (MAFLD、As、肥胖症及糖尿病脂质代谢紊乱) 的发生发展。然而目前对 TFEB 的研究较为有限且面临诸多挑战, 比如对 TFEB 转位入核的研究相对较多, 而对其后续转运回胞质及其蛋白质在胞内的代谢降解过程不甚了解; 当前对调控 TFEB 核转位的

表 1. TFEB 表达对脂质代谢紊乱及相关病理生理学的影响
Table 1. Effects of TFEB expression on lipid disorder and related pathophysiology

动物/细胞模型	干预方式	TFEB 表达	病理生理改变
ApoE ^{-/-} 小鼠	TFEB 敲除 ^[26]	↓	IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和 MCP-1 \uparrow
TFEB ^{Mac} -TG 小鼠	高脂饮食喂养 ^[31]	↓	体质量、血糖、胰岛素 \uparrow ，脂肪组织、肝脏重量 \uparrow ，血清 GDF15 \downarrow
C57BL/6J 小鼠	高脂饮食喂养,TFEB 腺病毒转染 ^[12]	\uparrow	肝脏脂质沉积 \uparrow
	高脂饮食喂养,TFEB 腺病毒转染 ^[20]	\downarrow	肝脏脂滴、TC、TG \downarrow ，血浆胰岛素 \downarrow
	TFEB 腺病毒转染 ^[22]	\uparrow	肝脏胆固醇 \downarrow ，血浆胆固醇 \downarrow
	高脂饮食喂养,PES1 敲低 ^[30]	\uparrow	肝脏 TC、TG \downarrow ，血浆 TG、FFA \downarrow
	肝脏 TFEB 敲除 ^[32]	\downarrow	体质量、血糖、肝脏重量、脂质沉积 \uparrow
	TFEB 腺病毒转染 ^[15]	\uparrow	肌肉线粒体数目、大小 \uparrow ，nNOS \uparrow ，SDH、COX、ATP 产生率 \uparrow
	TFEB 全敲除 ^[15]	\downarrow	肌肉线粒体数目、大小 \downarrow ，nNOS \downarrow ，SDH、COX、ATP 产生率 \downarrow
人主动脉血管平滑肌细胞	高脂饮食喂养 ^[35]	\downarrow	自噬 \downarrow
	SCD1 质粒转染,ox-LDL 干预 ^[23]	\uparrow	LAMP1、LAMP2 \uparrow ，泡沫细胞 \downarrow
人 THP-1 来源巨噬细胞	TFEB 质粒转染 ^[24]	\uparrow	LAMP1、COL1 \uparrow ，LC3-II/LC3-I \downarrow ，SQSTM1 \downarrow
	TFEB siRNA 转染 ^[16]	\downarrow	FFA 外流 \downarrow ，ABCA1 表达 \downarrow ，CD36、SRA 表达 \uparrow
3T3-L1 脂肪细胞	TFEB 敲除 ^[26]	\downarrow	ATG5、LC3 \downarrow ，ox-LDL、ROS、P300 \uparrow
	FoxO1 抑制剂 ^[29]	\downarrow	UCP2、UCP3 \downarrow ，脂质积累 \uparrow
McArlc7777 大鼠肝癌细胞	TFEB 慢病毒转染 ^[36]	\uparrow	PPAR γ 2、C/EBP、AdipoQ 表达 \downarrow
	油酸、棕榈酸共处理,PES1 质粒转染 ^[30]	\uparrow	TC、TG \downarrow ，SQSTM1 \downarrow ，LG3B-II \uparrow
RAW264.7 细胞	TFEB 慢病毒转染 ^[31]	\uparrow	GDF15 \uparrow
HeLa 细胞	TFEB 敲除,油酸、棕榈酸共处理 ^[34]	\downarrow	脂滴 \uparrow
C2C12 细胞	TFEB 质粒转染 ^[15]	\uparrow	PGC-1 α 、PGC-1 β \uparrow
INS-1 大鼠胰岛瘤细胞	TFEB 质粒转染,油酸、棕榈酸共处理 ^[33]	\downarrow	mTORC1 \uparrow ，LAMP1、LC3 \downarrow
HEK293-TLR4/CD14/MD2 细胞	TFEB 质粒转染,棕榈酸酯处理 ^[37]	\uparrow	细胞数目 \uparrow

注： \uparrow 代表增加/促进， \downarrow 代表减少/抑制；TC：总胆固醇（total cholesterol）；nNOS：神经元型一氧化氮合酶（neuronal nitric oxide synthase）；SDH：山梨醇脱氢酶（sorbitol dehydrogenase）；COX：环氧化酶（cyclooxygenase）；ROS：活性氧（reactive oxygen species）；C/EBP：增强子结合蛋白（CCAAT/enhancer binding protein）；AdipoO：脂联素 O；SQSTM1：死骨片 1 重组蛋白（sequestosome 1）；LAMP1：溶酶体相关膜蛋白 1（lysosomal associated membrane protein 1）；LAMP2：溶酶体相关膜蛋白 2（lysosomal associated membrane protein 2）；COL1：I 型胶原蛋白（collagen type I）；LC3：微管相关蛋白 1 轻链 3（microtubule-associated protein 1 light chain 3）；IL-1 β ：白细胞介素 1 β （interleukin-1 beta）；IL-6：白细胞介素 6（interleukin-6）；IL-8：白细胞介素 8（interleukin-8）；TNF- α ：肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor- α ）；MCP-1：单核细胞趋化蛋白 1（monocyte chemotactic protein-1）。

磷酸化机制，可能还影响到 TFEB 在细胞核中的转录调节活性；入核后的 TFEB 在结合启动子序列及调控靶基因转录过程中，可能还有赖于转录辅助激活/抑制因子的共同参与。当前研究主要探讨 TFEB 调控溶酶体相关基因促进脂质降解，但同时发现 TFEB 还能促进线粒体脂质 β 氧化及内质网胆固醇合成相关基因的转录表达，因此其在脂质代谢

中的调控作用显得尤为复杂且广泛。目前 TFEB 在调控肝组织中的脂质代谢研究较多，但在其他组织如脂肪组织、心血管组织等的作用研究相对贫乏。鉴于 TFEB 在脂质代谢及相关疾病中的重要作用，未来应着力探讨调控 TFEB 表达及活性的上游因子及表观机制，并进一步探索其调控脂质代谢相关下游新的靶基因，并针对 TFEB 上下游寻找和开发生

物因子及化学制剂对其在脂质代谢中调节作用进行人为干预。未来需通过更多基础实验和大规模临床研究,进一步明确 TFEB 在不同组织中的脂质代谢调控作用,及其对体内脂质代谢过程的综合影响,为将来以 TFEB 为靶点干预及纠正体内脂质代谢紊乱提供可靠的实验依据及临床证据,最终为脂质代谢紊乱相关疾病的防治提供新的药物靶点及应对策略。

[参考文献]

- [1] HU J H, LI S Y, YU L H, et al. TFEB: a double-edged sword for tumor metastasis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(8): 917-929.
- [2] 王凤玲, 隋小芳, 索树珍, 等. 胆固醇代谢紊乱及其相关疾病的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2015(1): 13-15.
WANG F L, SUI X F, SUO S Z, et al. The progress of genetics of cholesterol metabolism disorder and its related diseases[J]. *Chin J Geriatric Care*, 2015(1): 13-15.
- [3] 杨一茗, 柴嘉音, 王雯. TFEB 的翻译后修饰对自噬的调节作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(3): 185-193.
YANG Y M, CHAI J Y, WANG W. Regulation of autophagy by posttranslational modification of TFEB [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(3): 185-193.
- [4] LI M, WANG Z, WANG P, et al. TFEB: a emerging regulator in lipid homeostasis for atherosclerosis [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 639920.
- [5] SHAO J, LANG Y, DING M, et al. Transcription factor EB: a promising therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2024, 22(2): 170-190.
- [6] PEÑA-LLOPIS S, VEGA-RUBIN-DE-CELIS S, SCHWARTZ J C, et al. Regulation of TFEB and V-ATPases by mTORC1 [J]. *EMBO J*, 2011, 30(16): 3242-3258.
- [7] NAPOLITANO G, BALLABIO A. TFEB at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(13): 2475-2481.
- [8] COUREY A J, HOLTZMAN D A, JACKSON S P, et al. Synergistic activation by the glutamine-rich domains of human transcription factor Sp1 [J]. *Cell*, 1989, 59(5): 827-836.
- [9] FRANCO-JUÁREZ B, CORONEL-CRUZ C, HERNÁNDEZ-OCHOA B, et al. TFEB; Beyond its role as an autophagy and lysosomes regulator [J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3153.
- [10] 刘惠美, 彭国龙, 欧阳雪倩, 等. 选择性自噬和动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(9): 737-745, 753.
LIU H M, PENG G L, OUYANG X Q, et al. Advances in selective autophagy and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(9): 737-745, 753.
- [11] ALIM AL-BARI A, ITO Y, THOMES P G, et al. Emerging mechanistic insights of selective autophagy in hepatic diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1149809.
- [12] SETTEMBRE C, DE CEGLI R, MANSUETO G, et al. TFEB controls cellular lipid metabolism through a starvation-induced autoregulatory loop [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(6): 647-658.
- [13] SETTEMBRE C, BALLABIO A. Lysosome: regulator of lipid degradation pathways [J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(12): 743-750.
- [14] ZHAO X, XUE X, WANG J, et al. Quercetin alleviates ethanol-induced hepatic steatosis in L02 cells by activating TFEB translocation to compensate for inadequate autophagy [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(1): 62-76.
- [15] MANSUETO G, ARMANI A, VISCOMI C, et al. Transcription factor EB controls metabolic flexibility during exercise [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 182-196.
- [16] LI X, ZHANG X, ZHENG L, et al. Hypericin-mediated sonodynamic therapy induces autophagy and decreases lipids in THP-1 macrophage by promoting ROS-dependent nuclear translocation of TFEB [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12): e2527.
- [17] ROBICHAUD S, FAIRMAN G, VIJITHAKUMAR V, et al. Identification of novel lipid droplet factors that regulate lipophagy and cholesterol efflux in macrophage foam cells [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3671-3689.
- [18] FOUGERAT A, MONTAGNER A, LOISEAU N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and their novel ligands as candidates for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1638.
- [19] DU X, DI MALTA C, FANG Z, et al. Nuciferine protects against high-fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance via activating TFEB-mediated autophagy-lysosomal pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(6): 2869-2886.
- [20] GONG Q, ZHANG X, SUN Y, et al. Transcription factor EB inhibits non-alcoholic fatty liver disease through fibroblast growth factor 21 [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(11): 1587-1597.
- [21] REN Q, SUN Q, FU J. Dysfunction of autophagy in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Autophagy*, 2024, 20(2): 221-241.
- [22] WANG Y, GUNewardena S, LI F, et al. An FGF15/19-TFEB regulatory loop controls hepatic cholesterol and bile acid homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3612.
- [23] PI H, WANG Z, LIU M, et al. SCD1 activation impedes foam cell formation by inducing lipophagy in oxLDL-treated human vascular smooth muscle cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5259-5269.
- [24] CHEN Z, OUYANG C, ZHANG H, et al. Vascular smooth muscle cell-derived hydrogen sulfide promotes atherosclerotic plaque stability via TFEB (transcription factor EB)-mediated autophagy [J]. *Autophagy*, 2022, 18(10): 2270-2287.
- [25] OUI MET M, MARCEL Y L. Regulation of lipid droplet cholesterol efflux from macrophage foam cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(3): 575-581.
- [26] LI X, ZHU R, JIANG H, et al. Autophagy enhanced by curcumin ameliorates inflammation in atherogenesis via the TFEB-P300-BRD4 axis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2280-2299.
- [27] EMANUEL R, SERGIN I, BHATTACHARYA S, et al. Induction of lysosomal biogenesis in atherosclerotic macrophages can rescue lipid-induced lysosomal dysfunction and downstream sequelae [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 1942-1952.

- Adipose tissue plasticity mediated by the counter regulatory axis of the renin-angiotensin system: role of Mas and MrgD receptors[J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(6): e31265.
- [5] GAO L, ZHANG J, YANG T, et al. Sting/ACSL4 axis-dependent ferroptosis and inflammation promote hypertension-associated chronic kidney disease[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(10): 3084-3103.
- [6] ZHANG Z, TANG J, SONG J, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181: 130-142.
- [7] ZHONG X, WANG K, WANG Y, et al. Angiotensin II directly bind P2X7 receptor to induce myocardial ferroptosis and remodeling by activating human antigen R[J]. *Redox Biol*, 2024, 72: 103154.
- [8] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(11): 921-931.
- XU Q, JIANG Z S. New insights into the mechanisms of atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(11): 921-931.
- [9] 周雅婷, 向琼, 廖韦, 等. 铁死亡: 腹主动脉瘤防治新靶点? [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(6): 527-532.
- ZHOU Y T, XIANG Q, LIAO W, et al. Ferroptosis: a new target for the prevention and treatment of abdominal aortic aneurysm? [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(6): 527-532.
- [10] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [11] CHEN X, LI J, KANG R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [12] BADGLEY M A, KREMER D M, MAURER H C, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice[J]. *Science*, 2020, 368(6486): 85-89.
- [13] YAO F, CUI X, ZHANG Y, et al. Iron regulatory protein 1 promotes ferroptosis by sustaining cellular iron homeostasis in melanoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(3): 657.
- [14] ZHENG J, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 920-937.
- [15] LIU L, SHI Z, JI X, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 272.
- [16] WANG H, GUO M, WEI H, et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 92.
- [17] KANG R, KROEMER G, TANG D. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 162-168.
- [18] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN BERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849.
- [19] OU Y, WANG S J, LI D, et al. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44): E6806-E6812.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 384 页)

- [28] GABRIEL T L, TOL M J, OTTENHOF R, et al. Lysosomal stress in obese adipose tissue macrophages contributes to MITF-dependent Gpnmbinduction[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3310-3323.
- [29] LIU L, TAO Z, ZHENG L D, et al. FoxO1 interacts with transcription factor EB and differentially regulates mitochondrial uncoupling proteins via autophagy in adipocytes[J]. *Cell Death Discov*, 2016, 2: 16066.
- [30] ZHOU J, LU Y, LIN Y, et al. Overexpression of hepatic pescadillo 1 in obesity induces lipid dysregulation by inhibiting autophagy[J]. *Transl Res*, 2023, 258: 1-15.
- [31] KIM J, KIM S H, KANG H, et al. TFEB-GDF15 axis protects against obesity and insulin resistance as a lysosomal stress response [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(3): 410-427.
- [32] PASTORE N, VAINSHTEIN A, KLISCH T J, et al. TFE3 regulates whole-body energy metabolism in cooperation with TFEB[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(5): 605-621.
- [33] JI J, PETROPAVLOVSKAIA M, KHATCHADOURIAN A, et al. Type 2 diabetes is associated with suppression of autophagy and lipid accumulation in β -cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2890-2900.
- [34] LIM H, LIM Y M, KIM K H, et al. A novel autophagy enhancer as a therapeutic agent against metabolic syndrome and diabetes [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1438.
- [35] TRIVEDI P C, BARTLETT J J, PEREZ L J, et al. Glucolipotoxicity diminishes cardiomyocyte TFEB and inhibits lysosomal autophagy during obesity and diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(12 Pt A): 1893-1910.
- [36] SALMA N, SONG J S, KAWAKAMI A, et al. Tfe3 and Tfeb transcriptionally regulate peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 expression in adipocytes and mediate adiponectin and glucose levels in mice[J]. *Mol Cell Biol*, 2017, 37(15): e00608-e00616.
- [37] SCHILLING J D, MACHKOVECH H M, HE L, et al. TLR4 activation under lipotoxic conditions leads to synergistic macrophage cell death through a TRIF-dependent pathway [J]. *J Immunol*, 2013, 190(3): 1285-1296.
- (此文编辑 许雪梅)