

# 细胞衰老在肝细胞癌中的双重作用：机制 异质性与转化挑战

马继航, 徐宗珍\*

山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)肝胆胰外科, 山东 济南

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月5日

## 摘要

细胞衰老(Cellular Senescence)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的作用并非单一的肿瘤抑制过程, 而呈现明显的情境依赖性。本文围绕肝细胞癌发生发展过程中的细胞衰老现象, 系统梳理经典DNA损伤诱导型衰老与代谢、细胞器应激驱动的非经典衰老程序, 重点讨论衰老调控网络的异质性及其在肿瘤微环境中的功能变化。同时, 本文结合最新研究进展, 概述细胞衰老在肝细胞癌风险评估、治疗反应及靶向干预中的潜在意义, 旨在为理解细胞衰老的双重作用及其临床转化提供整体认识。

## 关键词

肝细胞癌, 细胞衰老, 非经典衰老, 代谢应激, 线粒体功能障碍, 衰老相关分泌表型, 肿瘤微环境, 治疗转化

# Cellular Senescence in Hepatocellular Carcinoma: Dualities in Mechanisms and Challenges for Clinical Translation

Jihang Ma, Zongzhen Xu\*

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan Shandong

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 5, 2026

## Abstract

Cellular senescence in hepatocellular carcinoma (HCC) is no longer viewed as a strictly tumor-

\*通讯作者。

文章引用: 马继航, 徐宗珍. 细胞衰老在肝细胞癌中的双重作用: 机制异质性与转化挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 869-883. DOI: 10.12677/acm.2026.163858

suppressive process but rather exhibits profound context-dependency. This review systematically delineates the landscape of senescence during HCC pathogenesis, categorizing the programs into classical DNA damage-induced senescence and non-canonical pathways driven by metabolic dysregulation and organelle stress. We emphasize the intrinsic heterogeneity of senescence regulatory networks and their functional evolution within the tumor microenvironment (TME). Furthermore, integrating the latest research frontiers, we summarize the potential significance of cellular senescence in HCC risk stratification, therapeutic response, and targeted interventions. This synthesis aims to provide a holistic understanding of the dual roles of senescence and its prospects for clinical translation in liver oncology.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma (HCC), Cellular Senescence, Non-Canonical Senescence, Metabolic Stress, Mitochondrial Dysfunction, Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP), Tumor Microenvironment, Therapeutic Translation

Copyright © 2026 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：细胞衰老在肝细胞癌中的双重角色

HCC 是全球范围内发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤之一, 在中国尤为突出。尽管乙型和丙型肝炎的防控、肝癌筛查体系的建立以及治疗手段的进步在一定程度上改善了人群层面的发病趋势, HCC 的整体预后仍然不理想[1]。近年来, 随着病毒性肝炎相关 HCC 比例逐步下降, 由代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MAFLD)及其进展阶段非酒精性脂肪性肝炎(NASH)驱动的 HCC 显著上升, HCC 的病因谱正在发生结构性转变[2] [3]。

这一病因谱转变的共同基础是长期慢性肝损伤。无论病毒感染、酒精性或代谢性肝病, 均伴随反复炎症、氧化应激及肝细胞再生压力。细胞衰老作为高度保守的应激反应, 在慢性肝病及肝癌组织中被广泛激活[4]。最初, 衰老通过稳定的细胞周期停滞限制异常增殖, 形成早期肿瘤抑制屏障; 在肝脏中, 急性衰老可迅速阻断潜在致癌细胞扩增。然而, 随着衰老细胞持续积累, 其功能逐渐呈现双重性[5]。衰老细胞并非功能静止, 而通过分泌衰老相关分泌表型(SASP, senescence-associated secretory phenotype)主动重塑微环境。SASP 包含炎性细胞因子、趋化因子、生长因子及基质重塑分子, 可持续驱动炎症、纤维化、血管生成及免疫调控。在高度敏感的肝脏中, 长期存在的衰老细胞及其 SASP 对肝纤维化、肝硬化及肝癌发生发展具有关键作用[6]。尤其在治疗诱导性衰老(treatment-induced senescence, TIS)中, 衰老细胞可为残存肿瘤细胞及肝癌干细胞样细胞提供存活和复发的生态位支持[7]。

在 HCC 中, 细胞衰老不再是单一、静态的抑癌机制, 而是一种高度依赖诱导因素、持续时间及微环境的动态程序。不同类型衰老在分子通路、代谢特征及 SASP 组成上存在差异, 其对肿瘤进程的影响可能截然相反。尤其在代谢重编程和线粒体功能深度参与的 HCC 中, 经典 DNA 损伤诱导型衰老不足以解释所有衰老表型, 提示存在代谢与细胞器应激驱动的非经典衰老[4]。

## 2. 肝细胞癌中细胞衰老的概念框架与异质性

尽管细胞衰老已被广泛认为是肿瘤发生过程中的关键生物学事件, 但在 HCC 这一高度异质、深度依赖代谢与微环境的肿瘤类型中, 将衰老简单视为一种统一、同质的细胞命运是不充分的。HCC 中的细胞

衰老更应被理解为一组由不同应激诱因触发、经由不同分子程序维持, 并产生差异化功能输出的动态应激适应状态[8]。

## 2.1. 经典衰老与非经典衰老的界定

传统意义上的细胞衰老主要指由端粒缩短、DNA 双链断裂、复制压力或癌基因激活等基因毒性应激诱导的衰老状态, 即经典衰老(canonical senescence)。其核心特征是 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)的持续激活, 并通过 p53/p21 或 p16/Rb 通路介导稳定、不可逆的细胞周期停滞。经典衰老长期被视为肿瘤抑制的内源性屏障, 在肝癌发生早期尤为重要[9]。

然而, 近年来的研究逐渐认识到, DNA 损伤并非诱导衰老的唯一前提。在缺乏明显 DNA 双链断裂或 DDR 强烈激活的条件下, 细胞仍可在代谢失衡、线粒体功能障碍、溶酶体应激及蛋白稳态破坏等非基因毒性应激作用下进入稳定的衰老状态。这类衰老通常被归类为非经典衰老(non-canonical senescence), 其在信号传导路径、代谢特征及分泌表型方面均明显不同于经典衰老[10]。经典与非经典细胞衰老特征比较见表 1。

## 2.2. 不同诱因驱动的细胞衰老类型

从诱导机制角度出发, HCC 相关衰老可概括为三类主要形式, 其生物学后果存在显著差异。

### 2.2.1. DNA 损伤诱导型衰老

该类型衰老由端粒耗竭、复制压力、氧化应激或化疗、放疗等基因毒性刺激触发, 依赖 ATM/ATR 介导的 DDR 信号级联, 并最终激活 p53/p21 或 p16/Rb 轴, 导致细胞周期永久性阻滞。在慢性肝损伤早期阶段, 该类衰老通过限制潜在致癌细胞的异常增殖, 对肿瘤发生具有明确抑制作用[10]。

### 2.2.2. 代谢与细胞器应激驱动的衰老

在代谢性肝病及肝癌微环境中, 脂质过载、能量失衡、线粒体功能障碍及溶酶体稳态破坏普遍存在。这类非基因毒性应激可在缺乏显著 DDR 的情况下诱导衰老样状态, 其分子基础更多依赖能量感应、氧化还原调控及细胞器质量控制通路[15]-[17]。该类型衰老在 HCC 中长期被低估, 但其与肿瘤代谢重编程高度耦联, 可能具有独特的功能意义。

### 2.2.3. 治疗诱导性细胞衰老

抗肿瘤治疗不仅可诱导肿瘤细胞死亡, 还可促使部分肿瘤细胞及相关的基质细胞进入衰老状态。治疗诱导性衰老(treatment-induced senescence, TIS)在短期内可能抑制肿瘤生长, 但其长期存在往往伴随高度活跃的 SASP, 被认为与肿瘤复发、耐药及微环境重塑密切相关[6] [7]。

## 2.3. 病因驱动的衰老程序分化

HCC 中细胞衰老的异质性在很大程度上受基础病因背景塑形。在 HBV 相关 HCC 中, 持续的病毒相关 DNA 损伤信号及 p53 功能干扰[9] [10], 使衰老更倾向于表现为诱导受限或不完全建立的经典衰老状态, 并常伴随促炎型 SASP 的放大[6]; 而在 NASH/MAFLD 相关 HCC 中, 脂毒性、线粒体功能障碍及 NAD<sup>+</sup>代谢失衡可在缺乏典型 DNA 损伤信号的情况下触发以代谢与细胞器应激为特征的非经典衰老程序, 其分泌谱更偏向代谢和免疫调节功能[15] [16]。这种病因特异性的衰老差异, 构成肝细胞癌中衰老异质性的重要来源, 并对肿瘤微环境塑造及后续治疗响应产生深远影响。

## 2.4. 衰老相关分泌表型(SASP)的功能异质性

衰老相关分泌表型(SASP)是衰老细胞影响组织和肿瘤微环境的主要功能输出, 其组成和生物学效应

高度依赖衰老的诱导方式、持续时间及细胞来源。并非所有衰老细胞均产生相同的 SASP, SASP 的“质”而非“量”在很大程度上决定了衰老的功能属性。

经典 DNA 损伤诱导型衰老通常伴随以 IL-6、IL-8、IL-1 $\alpha/\beta$  等为代表的促炎型 SASP, 易在慢性肝病和 HCC 微环境中放大炎症反应, 促进纤维化和免疫抑制[18] [19]。相比之下, 由代谢或细胞器应激驱动的非经典衰老往往呈现低炎症或非炎症型 SASP, 其对肿瘤进程的影响更加隐匿, 可能通过代谢调控和旁分泌信号长期塑造肿瘤生态位[20]。

**Table 1.** Comparison of classical and non-classical cellular senescence

**表 1.** 经典与非经典细胞衰老特征比较

特征	经典型(DDR 驱动)	非经典型(应激驱动)	引用
触发因素	端粒耗竭、DNA 双链断裂(DSBs)、致癌基因诱导的复制应激	线粒体应激、代谢应激、内质网/溶酶体应激、慢性炎症应激	[11] [12]
核心通路	ATM/ATR $\rightarrow$ p53-p21 通路	多见 p16-RB 通路、AMPK-p53 轴	[9] [13]
DDR 标志物	强且持续的 DDR 信号	信号较弱, 或呈现情境依赖性	[14]
SASP 特征	IL-1 和 NF- $\kappa$ B 高表达, 呈明显促炎型 SASP	IL-1 低表达的 MiDAS、HIF-1 $\alpha$ 偏向型、组织特异性 SASP	[10]

## 2.5. 不同类型衰老与肝细胞癌结局的关联

综合诱导机制与 SASP 功能特征, 细胞衰老在 HCC 中的作用呈现出高度情境依赖性。在癌变早期, 急性、经典衰老通过限制受损细胞扩增并促进免疫清除, 构成有效的肿瘤抑制屏障[21]; 而在慢性肝病及已建立的肿瘤微环境中, 长期滞留的衰老细胞及其 SASP 更可能被肿瘤利用, 促进炎症维持、免疫逃逸及肿瘤可塑性增强[22] [23]。

## 3. 经典衰老通路: 抑癌屏障及其失效机制

经典细胞衰老长期被视为机体抵御肿瘤发生的重要内源性防线。在 HCC 的发生早期, 肝细胞暴露于慢性炎症、氧化应激及复制压力等多重致癌因素时, 经典衰老通路通过快速阻断潜在致癌细胞的异常增殖, 在维持组织稳态方面发挥关键作用。随着疾病进展, 这一抑癌屏障往往逐渐被削弱, 甚至在特定微环境条件下被肿瘤重新利用, 呈现出明显的功能局限性。经典衰老通路相关机制见图 1。

### 3.1. p53/p21 与 p16/Rb 介导的 DNA 损伤相关衰老

DNA 损伤诱导型衰老是经典衰老通路的核心形式, 其分子基础在于 DNA 损伤反应的持续激活。端粒耗竭、复制压力及氧化应激可激活 ATM/ATR 依赖的信号级联, 进而稳定并激活 p53 [24]。作为关键的转录调控因子, p53 上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21, 从而抑制 CDK 活性并诱导 G1/S 期阻滞[25] [26]。与此同时, p16/Rb 通路在衰老稳定性维持中发挥补充性作用。p16 通过抑制 CDK4/6 活性, 阻止 Rb 磷酸化并维持 E2F 转录因子的抑制状态, 从而确保细胞周期停滞的长期维持。在慢性肝损伤和肝纤维化区域中, p16 阳性衰老细胞的积累提示该通路在长期应激条件下尤为重要[27]。在 HCC 发生早期, 这两条通路协同构成有效的增殖阻断屏障, 可显著限制受损肝细胞的异常扩增, 延缓肿瘤发生。

### 3.2. 衰老检查点的遗传与表观遗传逃逸

尽管经典衰老具备强大的抑癌潜力, 但其关键分子节点在 HCC 中往往因遗传或表观遗传改变而失效, 导致衰老检查点被绕过。

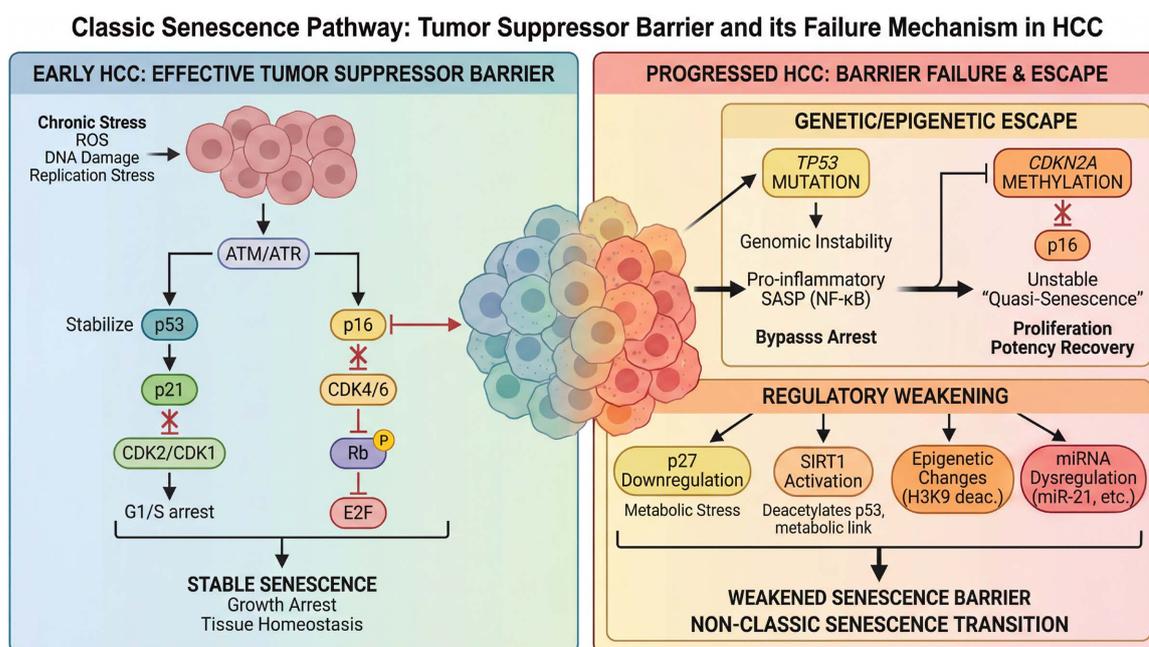
TP53 突变是 HCC 中关键的衰老检查点逃逸事件[28]。p53 功能受损时, 持续的 DNA 损伤信号不再

有效触发稳定的衰老程序, 而是推动基因组不稳定性积累, 从而削弱经典衰老作为肿瘤抑制屏障的作用[29]。p53 缺失不仅影响衰老的建立, 还系统性改变了衰老程序的功能。正常情况下, p53 可限制 NF- $\kappa$ B 依赖的促炎型 SASP; 而在 p53 缺陷的肿瘤细胞中, 这一制衡被解除, 使细胞更易利用衰老微环境中的促存活和促增殖信号[30] [31]。因此, TP53 突变并非简单阻断衰老, 而是促使衰老相关信号由抑癌向促癌方向偏移, 为后续微环境重塑提供条件。

不同于 p53 主要参与衰老诱导阶段, p16 是维持衰老状态长期稳定性的关键因子[23]。在 HCC 中, CDKN2A 启动子的表观遗传沉默, 尤其是 DNA 甲基化及 PRC 介导的染色质抑制, 可在持续应激条件下阻断 p16 的诱导, 从而破坏衰老状态的“锁定”机制[32] [33]。缺乏 p16 约束的肿瘤细胞即便短暂进入 p53/p21 依赖的周期阻滞, 也更易重新获得 CDK4/6 活性并恢复增殖潜能[34] [35], 使细胞处于一种不稳定的“类衰老”状态。这种衰老维持层面的失效为基因组异常积累和表型可塑性增强提供了条件, 构成经典衰老屏障在维持阶段被系统性削弱的重要机制。

### 3.3. 衰老强度与稳定性的调控层机制：从检查点保留到功能弱化

除 p53 和 p16 外, p27 作为一种非典型细胞周期抑制因子, 在 HCC 中具有独特的衰老调控作用。p27 参与细胞代谢状态与外源性应激信号的整合, 其表达变化可在不完全破坏 p53 或 p16 通路的情况下, 显著削弱衰老相关的生长抑制效应[36] [37]。在代谢相关肝病背景(如 NASH 相关 HCC)中, p27 表达失衡与肿瘤发生及不良预后密切相关, 提示其可能作为连接代谢应激与衰老调控的关键节点[38] [39]。p27 不仅通过抑制 CDK2 调控 G1/S 转换, 还可响应能量压力和氧化应激, 与 AMPK、mTOR 等代谢感应通路发生交叉[36] [37]。当 p27 表达下调或亚细胞定位异常时, 肿瘤细胞即便部分保留经典衰老上游信号, 也更易在代谢和微环境刺激下逃逸持续的生长抑制。这种调控层面的“松动”使细胞易于停留在类衰老状态, 并为后续代谢与细胞器应激驱动的非经典衰老程序奠定基础。



**Figure 1.** Classical senescence pathways: tumor-suppressive barriers and its failure mechanism in HCC

**图 1.** 经典衰老通路：抑癌屏障及其失效机制

SIRT1 是连接代谢状态与细胞衰老的重要调控节点, 其在 HCC 中的作用具有显著情境依赖性。通过

去乙酰化 p53、FOXO 等转录因子, SIRT1 可抑制 DNA 损伤相关转录程序, 从而削弱经典衰老的诱导[40][41]。同时, 其活性依赖 NAD<sup>+</sup>水平, 使其能够感知代谢和线粒体功能状态, 并在慢性肝病及持续代谢应激下, 通过维持线粒体稳态和缓解氧化应激支持肿瘤细胞存活[42][43]。这种调控并非完全逃逸衰老, 而更可能促使细胞由 DNA 损伤驱动的经典衰老转向以代谢和细胞器应激为特征的非经典衰老状态[20]。

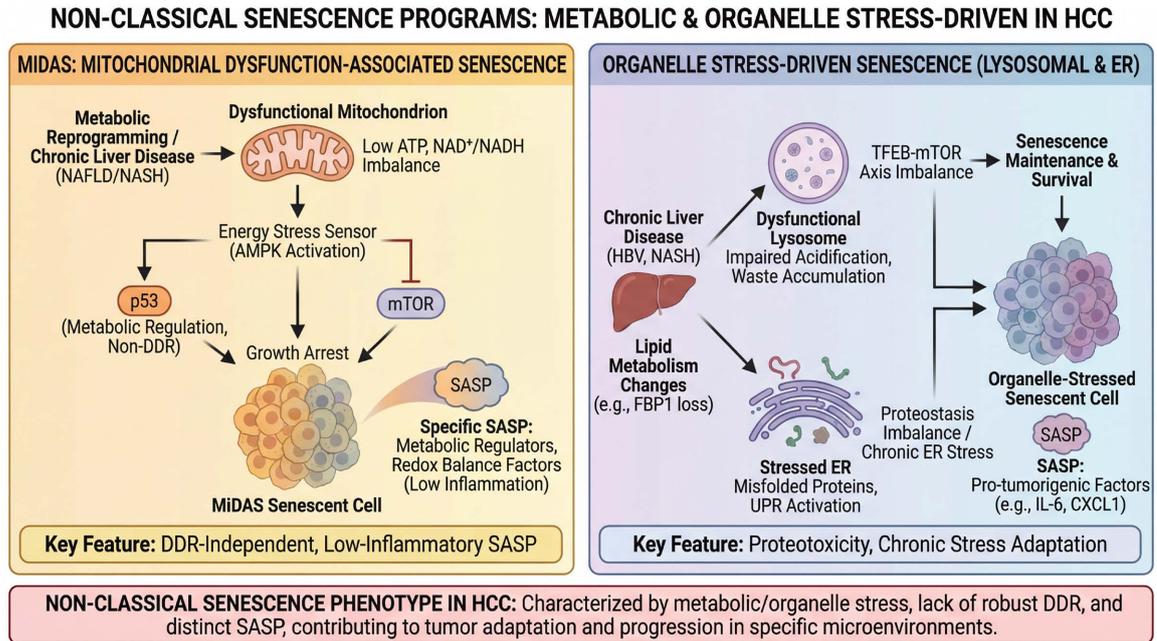


Figure 2. Non-canonical senescence programs: metabolic and organelle stress-driven in HCC

图 2. 非经典衰老程序：代谢与细胞器应激驱动的肝癌衰老

总体而言, 经典 DNA 损伤诱导型衰老在 HCC 发生早期构成重要的肿瘤抑制屏障, 其有效建立依赖于 p53/p21 与 p16/Rb 信号轴的完整性。在慢性肝病进展及已形成的肿瘤微环境中, 这一衰老程序常受到削弱。上述特征共同揭示了经典 DNA 损伤诱导型衰老在长期肿瘤控制中的能力局限, 也提示进一步关注非经典衰老程序在 HCC 中的作用。

#### 4. 非经典衰老程序：代谢与细胞器应激驱动的肝癌衰老

经典 DNA 损伤诱导型衰老在 HCC 中逐渐暴露出机制与功能上的局限性, 研究者开始将视角转向由非基因毒性应激触发的衰老程序。肝脏作为高度代谢活跃的器官, 其肿瘤发生过程深度依赖代谢重编程、线粒体稳态维持及细胞器功能调控, 这使得代谢与细胞器应激驱动的非经典衰老在 HCC 中具有特殊的生物学意义[44]。非经典衰老通路相关机制见图 2。

##### 4.1. 线粒体功能障碍相关衰老(MiDAS)

###### 4.1.1. NAD<sup>+</sup>/NADH 比值失衡与能量感应异常

MiDAS 被用于描述一种在缺乏显著 DNA 双链断裂或经典 DDR 强烈激活的情况下, 由线粒体电子传递链功能受损引发的衰老状态[45]。线粒体呼吸效率下降可导致 NAD<sup>+</sup>/NADH 比值失衡、ATP 生成减少以及代谢底物利用方式改变, 从而在细胞内形成持续的能量压力信号[10]。HCC 中, 代谢重编程和线粒体功能异常是普遍存在的特征。NAD<sup>+</sup>依赖性代谢反应受阻不仅影响能量生成, 也可干扰多种应激感应和转录调控通路, 使细胞在代谢层面进入一种稳定但低增殖的衰老样状态[46]。

在 NAFLD/NASH 进展为 HCC 的过程中, 线粒体功能障碍和  $\text{NAD}^+$  水平下降会促进肝细胞和间质细胞衰老, 通常伴有代谢重编程, 转向糖酵解和脂质积累, 而非有效的 DNA 损伤反应[47] [48]。

#### 4.1.2. AMPK-p53 轴介导的非 DNA 损伤型生长停滞

与经典衰老依赖 DDR 激活不同, MiDAS 更倾向于通过能量感应通路介导生长抑制。其中, AMPK 作为细胞能量状态的核心感应器, 在 ATP 水平下降和氧化还原失衡条件下被激活, 并通过抑制 mTOR 信号和调控细胞周期相关因子, 诱导生长停滞[49]。在这一过程中, p53 的作用更多体现在代谢协调和生长限制层面, 而非相应 DDR [47] [50]。这种 AMPK-p53 非 DDR 轴使 MiDAS 在缺乏典型 DNA 损伤标志物的情况下, 仍可形成稳定的衰老样表型, 为解释部分 HCC 模型中“衰老存在但 DDR 不显著”的现象提供了合理机制[10] [51]。

#### 4.1.3. MiDAS 的特异性 SASP 表型

MiDAS 相关衰老在分泌表型上显著区别于经典衰老。已有研究提示, MiDAS 通常不伴随强烈的  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  依赖性炎症因子上调, 其 SASP 更偏向于代谢调节、氧化还原平衡维持及细胞间信号传递[45] [52]。在 HCC 微环境中, 这种低炎症或非炎症型 SASP 可能不会直接驱动急性炎症放大, 却有通过长期调控代谢底物供给、细胞间能量耦联及微环境稳态, 间接支持肿瘤细胞的适应性生存[53]。这一特点使 MiDAS 成为一种功能隐匿但潜在影响深远的衰老状态。

### 4.2. 细胞器应激驱动的衰老维持机制

#### 4.2.1. 溶酶体功能障碍与衰老细胞存活

除线粒体外, 溶酶体功能异常同样是经典衰老的重要驱动因素。溶酶体酸化受损和降解能力下降可导致代谢废物和受损蛋白积累, 从而形成持续的细胞内应激环境。在衰老细胞中, 溶酶体功能障碍不仅参与衰老诱导, 也可能赋予衰老细胞在不利环境中的存活优势[54]。TFEB 作为溶酶体和自噬基因转录调控的关键因子, 其活性受 mTOR 信号严格调控[54]。在代谢压力和细胞器应激条件下, TFEB-mTOR 轴的失衡可影响自噬通量和细胞器更新, 从而在维持衰老状态中发挥重要作用[55] [56]。这一信号轴在 HCC 中频繁被扰动, 使其成为非经典衰老研究的重要切入点。

#### 4.2.2. 蛋白稳态失衡相关的衰老

蛋白稳态失衡和内质网应激是慢性肝病和肿瘤微环境中的常见现象[57]。在 HBV 相关的 HCC 中, 内质网应激和未折叠蛋白反应(UPR)激活十分显著; 如果 UPR 未能恢复稳态, 持续的内质网应激会促进细胞衰老, 最终导致细胞凋亡[58]。肝脏中糖异生酶 FBP1 的缺失会改变脂质代谢, 引发内质网应激, 并诱导肝星状细胞衰老, 而肝星状细胞的 SASP (IL-6, CXCL1) 会促进 HCC 的发生发展[59]。蛋白稳态失衡可在缺乏明显 DNA 损伤的情况下诱导衰老样状态, 其分子特征与经典衰老存在差异, 进一步丰富了 HCC 中非经典衰老的谱系。

非经典衰老程序以代谢与细胞器应激为核心特征, 在 HCC 中构成区别于经典衰老的重要补充。线粒体功能障碍相关衰老(MiDAS)、溶酶体和蛋白稳态失衡驱动的慢性应激型衰老, 为解释 HCC 中非典型衰老表型提供了新的理论框架, 也为理解衰老如何在特定情境下被肿瘤长期利用奠定了基础。

### 5. 衰老相关分泌表型(SASP): 衰老程序的功能放大器

细胞衰老在肿瘤中的生物学效应, 并不主要由细胞周期永久性阻滞本身决定, 而是通过 SASP 在组织层面持续放大其影响[6]。SASP 作为衰老程序的主要“功能输出端”, 将细胞内应激信号转化为可作用于肿瘤微环境的旁分泌网络, 从而决定衰老是作为肿瘤抑制屏障, 还是被肿瘤生态系统劫持为促癌程序。

**Table 2.** SASP profiles of classical versus non-canonical senescence programs  
**表 2.** 经典与非经典衰老程序的 SASP 特征谱对比

衰老类型	SASP 成分分类	代表分子	主要生物学功能
经典 DNA 损伤 诱导型 衰老	促炎细胞因子	IL-6, IL-1 $\alpha/\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-18	维持并放大慢性炎症反应, 促进炎症微环境形成, 削弱抗肿瘤免疫[60]
	趋化因子	IL-8 (CXCL8), CCL2, CXCL10, CCL5	促进免疫抑制性肿瘤微环境的建立[61]
	蛋白酶及基质重塑因子	MMP1, MMP3, MMP9, MMP12, uPA, PAI-1	降解细胞外基质, 促进组织重塑、纤维化及肿瘤侵袭性增强[62]
	生长因子	TGF- $\beta$ , VEGF, HGF	诱导血管生成和上皮-间质转化(EMT), 与肿瘤进展和转移相关[61]
非经典代 谢或细胞 器应激驱 动型衰老	脂质信号分子	前列腺素 E2 (PGE2), 白三烯	通过脂质代谢重编程调节局部信号网络[21]
	代谢相关分泌物	NAD <sup>+</sup> 代谢相关分子, 氧化代谢中间体	参与能量稳态和氧化还原平衡调控, 长期塑造肿瘤代谢生态位[46]
	细胞外囊泡	外泌体、微泡(含 miRNA、线粒体 DNA 片段)	介导旁分泌信号传递[61]

### 5.1. SASP 的形成逻辑与调控模式

SASP 的形成并非衰老的被动结果, 而是由多条应激与代谢信号通路协同驱动的主动转录-分泌程序。持续的 DNA 损伤反应可通过 ATM/ATR- $\text{IKK}$  轴激活 NF- $\kappa\text{B}$ , 从而诱导促炎细胞因子和趋化因子的表达[10]; 与此同时, mTOR 通过增强蛋白质合成能力, 为 SASP 的高通量分泌提供代谢支持[56]。在这一框架下, DNA 损伤依赖型衰老通常伴随炎症型 SASP 的形成。相比之下, 代谢失衡或细胞器应激驱动的非经典衰老, 其 SASP 调控机制呈现出明显差异。线粒体功能障碍导致的 NAD<sup>+</sup>/NADH 比值失衡和 AMPK 激活, 可通过 p53 介导的转录抑制间接限制 NF- $\kappa\text{B}$  活性, 从而削弱 IL-1 依赖性的炎症放大回路[45]。类似地, 溶酶体功能障碍通过 mTOR-TFEB 轴重塑细胞的合成与分泌重心, 使 SASP 更偏向代谢调控和组织重塑相关因子, 而非经典炎症介质[56]。

这些机制差异共同指向一个核心概念: SASP 的分泌谱是由衰老程序的信号来源决定的, 而非由“衰老状态”本身统一规定。

### 5.2. SASP 的功能异质性与肿瘤生态效应

不同调控机制塑造的 SASP 在 HCC 微环境中产生截然不同的生态效应。以 NF- $\kappa\text{B}$  主导的炎症型 SASP 可驱动免疫细胞募集和免疫抑制性极化, 促进血管生成及细胞外基质重塑, 形成支持 HCC 生长和侵袭的炎症-纤维化生态位[60]。在 HCC 中, 该过程往往依赖免疫细胞的参与而被显著放大。衰老细胞分泌的趋化因子(如 CCL2)可有效募集并激活肝巨噬细胞, 形成以巨噬细胞为核心的炎症放大回路[63][64]; 活化的巨噬细胞进一步分泌 TGF- $\beta$  等促纤维化因子, 不仅巩固 HCC 相关纤维化微环境, 还可诱导邻近细胞进入继发性衰老状态, 使衰老信号由细胞自主事件扩展为组织尺度的慢性炎症和纤维化程序[65]。

除炎症与纤维化外, SASP 还直接参与血管生成、基质降解及免疫逃逸。衰老细胞可分泌 VEGF、IL-8 及多种基质金属蛋白酶, 促进血管新生和基质重塑, 为 HCC 侵袭和转移提供结构基础[6][21]; 持续的 SASP 信号还可通过 NF- $\kappa\text{B}$  等通路上调 PD-L1 等免疫检查点分子, 削弱抗肿瘤免疫反应[66]。值得注意的是, 这些效应并不完全依赖炎症反应, 在治疗诱导性或代谢应激相关的衰老中, 即使促炎因子水平有限, SASP 仍可通过长期释放血管生成和基质重塑分子, 对微环境产生累积性影响。经典与非经典衰老程

序的 SASP 特征谱对比见表 2。

## 6. 细胞衰老、肿瘤可塑性与治疗反应：从抑癌终点到进化起点

传统观点将细胞衰老视为肿瘤发生的终末抑制状态，但在 HCC 中，越来越多证据表明，衰老并非肿瘤进化的终点，而是可能构成肿瘤可塑性与治疗失败的重要起点。这一转变的核心，在于衰老细胞通过非细胞自主方式重塑微环境，并影响邻近细胞的命运决策。细胞衰老、肿瘤可塑性与治疗反应的相关机制见图 3。

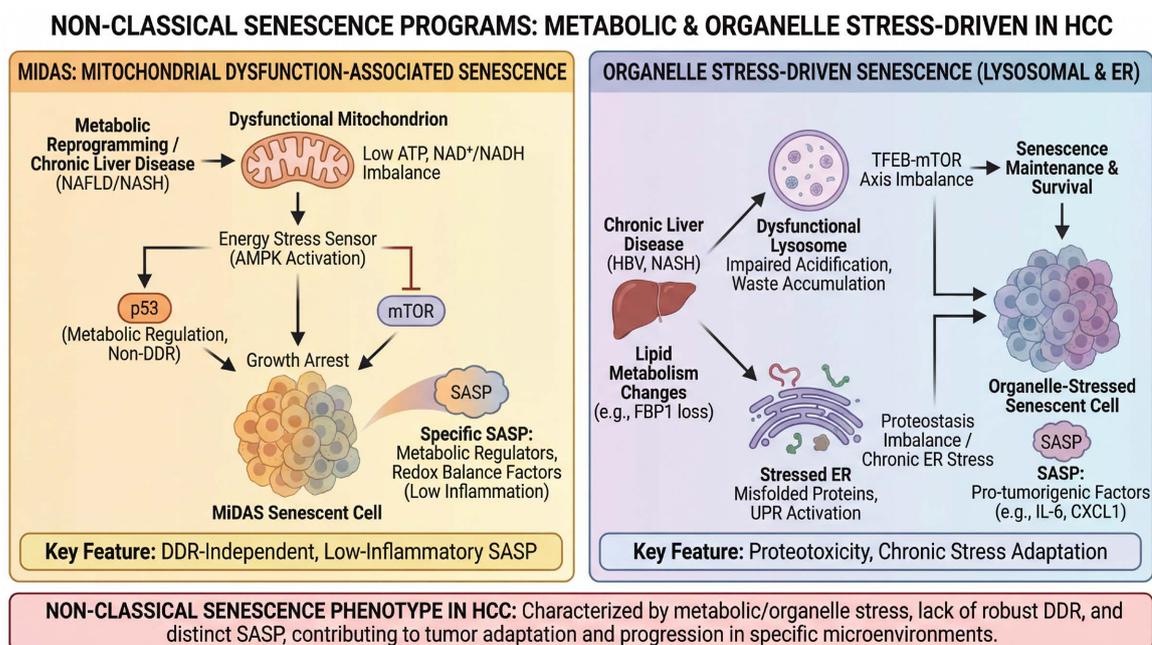
### 6.1. 衰老相关信号对肝癌干细胞样特性的调控

肝癌干细胞样细胞(LCSCs)是 HCC 复发、转移及治疗耐受的重要驱动群体[67]。近年来，SASP 被认为是促进 HCC 细胞状态转换的关键外源性因素。衰老微环境可通过旁分泌信号激活 STAT3、Wnt/ $\beta$ -catenin 和 Notch 等干性相关通路，在不依赖遗传突变的情况下诱导肿瘤细胞获得干细胞样特征[68] [69]。同时，慢性衰老相关的炎症和代谢压力削弱分化稳定性，促进可逆性去分化，从而为 LCSC 的维持和扩增提供非细胞自主性机制基础[70]。

### 6.2. 衰老微环境中的代谢耦联与代谢重编程

衰老微环境还通过代谢耦联(metabolic coupling)为 LCSCs 提供持续能量和代谢底物。SASP 背景下的衰老细胞表现出糖酵解增强、脂肪酸释放及氨基酸代谢重编程，将乳酸、脂肪酸等代谢产物供应给邻近肿瘤细胞，用于驱动线粒体氧化磷酸化和脂肪酸氧化，满足 LCSC 对能量和生物合成的高需求[71] [72]。乳酸和脂肪酸不仅作为燃料，还可激活 mTOR、PGC-1 $\alpha$  及线粒体生物发生通路，促进肿瘤细胞向高氧化代谢表型转变，同时缓冲微环境应激，降低分化驱动信号，使肿瘤细胞维持高度可塑的干细胞样状态[73] [74]。

### 6.3. 治疗诱导性衰老(TIS)：双刃剑效应



**Figure 3.** Cellular senescence, tumor plasticity, and therapeutic response in hcc: From suppression to evolutionary starting point

**图 3.** 细胞衰老、肿瘤可塑性与治疗反应：从抑癌终点到进化起点

在 HCC 治疗中, 化疗、放疗及靶向治疗可通过 DNA 损伤、氧化应激或代谢压力诱导部分肿瘤细胞进入治疗诱导性衰老(therapy-induced senescence, TIS) [7]。短期内, TIS 可抑制增殖和降低肿瘤负荷, 但未被清除的衰老细胞通过 SASP 持续作用, 影响残存肿瘤细胞[6]。SASP 中的 IL-6、IL-8、TGF- $\beta$  等因子, 可激活 STAT3、SMAD 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号, 促进肿瘤细胞去分化并获得 LCSC 样表型, 增强自我更新能力和治疗耐受性[67] [75]。由此, TIS 在 HCC 中呈现“双刃剑效应”: 既暂时限制肿瘤生长, 又通过塑造促干性微环境增加复发风险, 提示单纯诱导衰老不足以获得持久治疗效果。

## 7. 临床转化视角: 细胞衰老的检测与治疗干预

随着对 HCC 中细胞衰老功能的认识不断深化, 相关研究逐渐深入潜在的临床分层标志与治疗干预靶点。衰老状态在不同遗传背景、代谢条件及肿瘤微环境中的高度情境依赖性, 限制了其直接临床应用。如何精准识别不同功能属性的衰老状态, 并在合适时机实施干预, 是衰老相关策略转化的核心挑战。

### 7.1. 肝细胞癌中细胞衰老的检测与评估

目前尚无单独定义细胞衰老的“金标准”指标, 临床与转化研究通常需整合多维信号进行综合评估[76]。SA- $\beta$ -gal、p16、p21 及  $\gamma$ H2AX 等仍是常用组织学标志, 但其在 HCC 中易受肿瘤分化程度、基因突变谱及慢性肝病背景影响, 单一指标难以准确反映衰老的功能状态[77]。

循环 SASP 因子与外泌体标志物为非侵入性监测提供可能, 但其来源复杂, 需结合组织学与临床背景谨慎解读。单细胞转录组及空间多组学技术显著提升了衰老异质性的解析能力, 基于多基因特征构建的“衰老评分体系”有望用于患者分层与预后评估, 但目前仍主要处于研究阶段。

### 7.2. 靶向细胞衰老的治疗策略

衰老靶向治疗可概括为诱导、调控与清除三类策略。促衰老治疗通过化疗、放疗或靶向干预将肿瘤细胞推入稳定的非增殖状态, 从而绕过 HCC 中常见的凋亡耐受。研究显示, 在衰老检查点缺陷背景下(如 TP53 缺失), 抑制 CDC7 激酶可诱导显著的复制应激与衰老反应, 而非凋亡[78]。CDK4/6 抑制剂(如 Palbociclib)及低剂量奥沙利铂亦可通过激活 p16 或 p21 通路诱导衰老[79]。持续存在的衰老细胞亦可能通过 SASP、代谢适应及干细胞样特性维持, 促进肿瘤复发和耐药, 提示 TIS 更应被视为一种过渡性治疗状态[80]。

衰老表型调控策略(senomorphing)通过抑制 mTOR、NF- $\kappa$ B 等通路削弱 SASP 的促肿瘤效应, 同时保留细胞周期阻滞, 被认为更适合慢性肝病背景下 HCC 的长期干预[81]。

衰老清除剂(senolytics)通过靶向衰老细胞特有的抗凋亡通路选择性清除衰老细胞。Navitoclax 及 Dasatinib-Quercetin (D + Q)组合在多种模型中显示出减少衰老负荷的能力, 且在脂肪肝和 NASH 模型中可改善代谢炎症状态, 为其在 HCC 预防和复发控制中的应用提供依据[82]。但在高度依赖再生稳态的肝脏中, 其治疗窗口与毒性风险需谨慎评估。

在 HCC 中, 抗衰老治疗往往作用于肝硬化或重度纤维化背景之上, 安全性问题不容忽视。广泛诱导或清除衰老细胞, 可能加重非肿瘤肝细胞功能性衰老, 干扰肝再生与损伤修复平衡, 增加肝毒性和失代偿风险。未来临床转化需强调情境选择性与时序控制, 通过细胞类型特异性干预、优先调控 SASP 的 senomorphing 策略, 以及联合代谢或再生支持治疗, 在降低促肿瘤效应的同时尽量保留衰老对肝脏稳态的保护作用。

## 8. 现存问题与未来研究方向

当前 HCC 中细胞衰老研究面临的核心挑战, 在于如何界定其功能的情境依赖性。不同诱因驱动的衰

老状态在分子组成、代谢特征及衰老相关分泌表型方面存在显著差异, 这些差异是否决定了衰老在肿瘤演进中的功能走向, 仍缺乏系统性阐释。尤其是在慢性肝病和治疗压力并存的背景下, 代谢与细胞器应激驱动的非经典衰老程序如何与经典衰老通路交织, 并共同塑造肿瘤微环境和肝癌干细胞生态位, 是当前尚未解决的关键科学问题。此外, 现有研究多基于体外模型或单一时间点分析, 难以真实反映 HCC 中衰老状态的动态演变及其与微环境的双向调控关系。

从转化研究的角度来看, 如何在保留细胞衰老抑癌效应的同时, 避免其促肿瘤后果, 是未来精准干预的核心难题。这一目标的实现依赖于对衰老状态的精细分层、对 SASP 功能属性的动态监测, 以及对代谢和免疫微环境协同调控机制的深入理解。随着单细胞组学、空间转录组学及多维代谢分析技术的发展, 系统解析衰老细胞在 HCC 中的时空分布和功能异质性已具备现实可行性。将细胞衰老视为一种可被调控而非简单诱导或清除的生物学程序, 有望为 HCC 的治疗策略提供新的理论框架和干预窗口。

## 参考文献

- [1] Chan, S.L., Sun, H., Xu, Y., Zeng, H., El-Serag, H.B., Lee, J.M., *et al.* (2025) The Lancet Commission on Addressing the Global Hepatocellular Carcinoma Burden: Comprehensive Strategies from Prevention to Treatment. *The Lancet*, **406**, 731-778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01042-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01042-6)
- [2] Estes, C., Anstee, Q.M., Arias-Loste, M.T., Bantel, H., Bellentani, S., Caballeria, J., *et al.* (2018) Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the Period 2016-2030. *Journal of Hepatology*, **69**, 896-904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>
- [3] Giannakoulis, V.G., Dubovan, P., Papoutsis, E., Katakaki, A. and Koskinas, J. (2021) Senescence in HBV-, HCV- and NAFLD-Mediated Hepatocellular Carcinoma and Senotherapeutics: Current Evidence and Future Perspective. *Cancers*, **13**, Article 4732. <https://doi.org/10.3390/cancers13184732>
- [4] Li, Q., Lin, Y., Liang, G., Xiao, N., Zhang, H., Yang, X., *et al.* (2023) Autophagy and Senescence: The Molecular Mechanisms and Implications in Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16880. <https://doi.org/10.3390/ijms242316880>
- [5] Schmitt, C.A., Wang, B. and Demaria, M. (2022) Senescence and Cancer—Role and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 619-636. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00668-4>
- [6] Dong, Z., Luo, Y., Yuan, Z., Tian, Y., Jin, T. and Xu, F. (2024) Cellular Senescence and SASP in Tumor Progression and Therapeutic Opportunities. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 181. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02096-7>
- [7] Engels, P., Szolek, A., Hörner, S., Syrigos, G.V., Hebbel, K., Schmidtke, M., *et al.* (2025) Actionable Heterogeneity of Hepatocellular Carcinoma Therapy-Induced Senescence. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **74**, Article No. 207. <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04060-w>
- [8] Lu, X., Luo, Y., Huang, Y., Zhu, Z., Yin, H. and Xu, S. (2025) Cellular Senescence in Hepatocellular Carcinoma: Immune Microenvironment Insights via Machine Learning and in Vitro Experiments. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 773. <https://doi.org/10.3390/ijms26020773>
- [9] Herranz, N. and Gil, J. (2018) Mechanisms and Functions of Cellular Senescence. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 1238-1246. <https://doi.org/10.1172/jci95148>
- [10] Miwa, S., Kashyap, S., Chini, E. and von Zglinicki, T. (2022) Mitochondrial Dysfunction in Cell Senescence and Aging. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e158447. <https://doi.org/10.1172/jci158447>
- [11] Calcinotto, A., Kohli, J., Zagato, E., Pellegrini, L., Demaria, M. and Alimonti, A. (2019) Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiological Reviews*, **99**, 1047-1078. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2018>
- [12] Roger, L., Tomas, F. and Gire, V. (2021) Mechanisms and Regulation of Cellular Senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13173. <https://doi.org/10.3390/ijms222313173>
- [13] Huang, W., Hickson, L.J., Eirin, A., Kirkland, J.L. and Lerman, L.O. (2022) Cellular Senescence: The Good, the Bad and the Unknown. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 611-627. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00601-z>
- [14] von Zglinicki, T., Wan, T. and Miwa, S. (2021) Senescence in Post-Mitotic Cells: A Driver of Aging? *Antioxidants & Redox Signaling*, **34**, 308-323. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8048>
- [15] de Magalhães, J.P. and Passos, J.F. (2018) Stress, Cell Senescence and Organismal Ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, **170**, 2-9. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.07.001>
- [16] Mejía-Guzmán, J.E., Belmont-Hernández, R.A., Chávez-Tapia, N.C., Uribe, M. and Nuño-Lámbarri, N. (2025) Metabolic-

- Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Molecular Mechanisms, Clinical Implications, and Emerging Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 2959. <https://doi.org/10.3390/ijms26072959>
- [17] Lima, T., Li, T.Y., Mottis, A. and Auwerx, J. (2022) Pleiotropic Effects of Mitochondria in Aging. *Nature Aging*, **2**, 199-213. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00191-2>
- [18] Radonjić, T., Dukić, M., Jovanović, I., Zdravković, M., Mandić, O., Popadić, V., *et al.* (2022) Aging of Liver in Its Different Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 13085. <https://doi.org/10.3390/ijms232113085>
- [19] Yamagishi, R., Kamachi, F., Nakamura, M., Yamazaki, S., Kamiya, T., Takasugi, M., *et al.* (2022) Gasdermin D-Mediated Release of IL-33 from Senescent Hepatic Stellate Cells Promotes Obesity-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Science Immunology*, **7**, eabl7209. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl7209>
- [20] Wiley, C.D. and Campisi, J. (2021) The Metabolic Roots of Senescence: Mechanisms and Opportunities for Intervention. *Nature Metabolism*, **3**, 1290-1301. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00483-8>
- [21] Chibaya, L., Snyder, J. and Ruscetti, M. (2022) Senescence and the Tumor-Immune Landscape: Implications for Cancer Immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 827-845. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.02.005>
- [22] Battram, A.M., Bachiller, M. and Martín-Antonio, B. (2020) Senescence in the Development and Response to Cancer with Immunotherapy: A Double-Edged Sword. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4346. <https://doi.org/10.3390/ijms21124346>
- [23] Liu, B., Peng, Z., Zhang, H., Zhang, N., Liu, Z., Xia, Z., *et al.* (2025) Regulation of Cellular Senescence in Tumor Progression and Therapeutic Targeting: Mechanisms and Pathways. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02284-z>
- [24] Ou, H. and Schumacher, B. (2018) DNA Damage Responses and P53 in the Aging Process. *Blood*, **131**, 488-495. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746396>
- [25] Yosef, R., Pilpel, N., Papisov, N., Gal, H., Ovadya, Y., Vadai, E., *et al.* (2017) P21 Maintains Senescent Cell Viability under Persistent DNA Damage Response by Restraining JNK and Caspase Signaling. *The EMBO Journal*, **36**, 2280-2295. <https://doi.org/10.15252/emboj.201695553>
- [26] Barr, A.R., Cooper, S., Heldt, F.S., Butera, F., Stoy, H., Mansfeld, J., *et al.* (2017) DNA Damage during S-Phase Mediates the Proliferation-Quiescence Decision in the Subsequent G1 via P21 Expression. *Nature Communications*, **8**, Article No. 14728. <https://doi.org/10.1038/ncomms14728>
- [27] Grosse, L., Wagner, N., Emelyanov, A., Molina, C., Lacas-Gervais, S., Wagner, K., *et al.* (2020) Defined p16 High Senescent Cell Types Are Indispensable for Mouse Healthspan. *Cell Metabolism*, **32**, 87-99.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.002>
- [28] Wang, C., Tan, J.Y.M., Chitkara, N. and Bhatt, S. (2024) TP53 Mutation-Mediated Immune Evasion in Cancer: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cancers*, **16**, Article 3069. <https://doi.org/10.3390/cancers16173069>
- [29] Zhang, H., Xu, J., Long, Y., Maimaitijiang, A., Su, Z., Li, W., *et al.* (2024) Unraveling the Guardian: p53's Multifaceted Role in the DNA Damage Response and Tumor Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12928. <https://doi.org/10.3390/ijms252312928>
- [30] Vodicka, P., Andera, L., Opattova, A. and Vodickova, L. (2021) The Interactions of DNA Repair, Telomere Homeostasis, and p53 Mutational Status in Solid Cancers: Risk, Prognosis, and Prediction. *Cancers*, **13**, Article 479. <https://doi.org/10.3390/cancers13030479>
- [31] Omer, A., Barrera, M.C., Moran, J.L., Lian, X.J., Di Marco, S., Beausejour, C., *et al.* (2020) G3BP1 Controls the Senescence-Associated Secretome and Its Impact on Cancer Progression. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4979. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18734-9>
- [32] Zhao, R., Choi, B.Y., Lee, M., Bode, A.M. and Dong, Z. (2016) Implications of Genetic and Epigenetic Alterations of CDKN2A (p16 INK4a) in Cancer. *EBioMedicine*, **8**, 30-39. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.017>
- [33] Wang, X., Wang, Y., Xie, M., Ma, S., Zhang, Y., Wang, L., *et al.* (2024) Hypermethylation of CDKN2A CpG Island Drives Resistance to PRC2 Inhibitors in SWI/SNF Loss-of-Function Tumors. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 794. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07109-3>
- [34] Li, B., Li, A., You, Z., Xu, J. and Zhu, S. (2020) Epigenetic Silencing of CDKN1A and CDKN2B by SNHG1 Promotes the Cell Cycle, Migration and Epithelial-Mesenchymal Transition Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 823. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03031-6>
- [35] Chen, D., Wang, J., Li, Y., Xu, C., Fanzheng, M., Zhang, P., *et al.* (2023) LncRNA NEAT1 Suppresses Cellular Senescence in Hepatocellular Carcinoma via KIF11-Dependent Repression of CDKN2A. *Clinical and Translational Medicine*, **13**, e1418. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1418>
- [36] Tuo, L., Xiang, J., Pan, X., Hu, J., Tang, H., Liang, L., *et al.* (2019) PCK1 Negatively Regulates Cell Cycle Progression

- and Hepatoma Cell Proliferation via the AMPK/p27Kip1 Axis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1029-y>
- [37] Nowosad, A., Creff, J., Jeannot, P., Culerrier, R., Codogno, P., Manenti, S., *et al.* (2021) P27 Controls Autophagic Vesicle Trafficking in Glucose-Deprived Cells via the Regulation of ATAT1-Mediated Microtubule Acetylation. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 481. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03759-9>
- [38] Wu, D., Wang, Y., Yang, G., Zhang, S., Liu, Y., Zhou, S., *et al.* (2020) A Novel Mitochondrial Amidoxime Reducing Component 2 Is a Favorable Indicator of Cancer and Suppresses the Progression of Hepatocellular Carcinoma by Regulating the Expression of p27. *Oncogene*, **39**, 6099-6112. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01417-6>
- [39] Guo, Y., Shao, J., Zhang, R., Han, M., Kong, L., Liu, Z., *et al.* (2023) Large HBV Surface Protein-Induced Unfolded Protein Response Dynamically Regulates p27 Degradation in Hepatocellular Carcinoma Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13825. <https://doi.org/10.3390/ijms241813825>
- [40] Varghese, B., Chianese, U., Capasso, L., Sian, V., Bontempo, P., Conte, M., *et al.* (2023) SIRT1 Activation Promotes Energy Homeostasis and Reprograms Liver Cancer Metabolism. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 627. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04440-9>
- [41] Alves-Fernandes, D.K. and Jasiulionis, M.G. (2019) The Role of SIRT1 on DNA Damage Response and Epigenetic Alterations in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3153. <https://doi.org/10.3390/ijms20133153>
- [42] Chini, C.C.S., Cordeiro, H.S., Tran, N.L.K. and Chini, E.N. (2023) NAD Metabolism: Role in Senescence Regulation and Aging. *Aging Cell*, **23**, e13920. <https://doi.org/10.1111/ace1.13920>
- [43] Zha, S., Li, Z., Cao, Q., Wang, F. and Liu, F. (2018) PARP1 Inhibitor (PJ34) Improves the Function of Aging-Induced Endothelial Progenitor Cells by Preserving Intracellular NAD<sup>+</sup> Levels and Increasing SIRT1 Activity. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0961-7>
- [44] Lin, J., Rao, D., Zhang, M. and Gao, Q. (2024) Metabolic Reprogramming in the Tumor Microenvironment of Liver Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01527-8>
- [45] Wiley, C.D., Velarde, M.C., Lecot, P., Liu, S., Sarnoski, E.A., Freund, A., *et al.* (2016) Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell Metabolism*, **23**, 303-314. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.011>
- [46] Amjad, S., Nisar, S., Bhat, A.A., Shah, A.R., Frenneaux, M.P., Fakhro, K., *et al.* (2021) Role of NAD<sup>+</sup> in Regulating Cellular and Metabolic Signaling Pathways. *Molecular Metabolism*, **49**, Article ID: 101195. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101195>
- [47] Wei, P., Zhang, X., Yan, C., Sun, S., Chen, Z. and Lin, F. (2025) Mitochondrial Dysfunction and Aging: Multidimensional Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Biogerontology*, **26**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1007/s10522-025-10273-4>
- [48] Ramanathan, R., Ali, A.H. and Ibdah, J.A. (2022) Mitochondrial Dysfunction Plays Central Role in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7280. <https://doi.org/10.3390/ijms23137280>
- [49] Moldogazieva, N.T., Mokhosoev, I.M. and Terentiev, A.A. (2020) Metabolic Heterogeneity of Cancer Cells: An Interplay between HIF-1, Gluts, and AMPK. *Cancers*, **12**, Article 862. <https://doi.org/10.3390/cancers12040862>
- [50] Song, B., Yang, P. and Zhang, S. (2024) Cell Fate Regulation Governed by p53: Friends or Reversible Foes in Cancer Therapy. *Cancer Communications*, **44**, 297-360. <https://doi.org/10.1002/cac2.12520>
- [51] Akbari, M., Kirkwood, T.B.L. and Bohr, V.A. (2019) Mitochondria in the Signaling Pathways That Control Longevity and Health Span. *Ageing Research Reviews*, **54**, Article ID: 100940. <https://doi.org/10.1016/j.ar.2019.100940>
- [52] Kolesnichenko, M., Mikuda, N., Höpken, U.E., Kärigel, E., Uyar, B., Tufan, A.B., *et al.* (2021) Transcriptional Repression of NFKBIA Triggers Constitutive IKK- and Proteasome-Independent P65/RelA Activation in Senescence. *The EMBO Journal*, **40**, Article No. EMBJ2019104296. <https://doi.org/10.15252/emboj.2019104296>
- [53] Sas, Z., Cendrowicz, E., Weinhäuser, I. and Rygiel, T.P. (2022) Tumor Microenvironment of Hepatocellular Carcinoma: Challenges and Opportunities for New Treatment Options. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3778. <https://doi.org/10.3390/ijms23073778>
- [54] Curnock, R., Yalci, K., Palmfeldt, J., Jäättelä, M., Liu, B. and Carroll, B. (2023) TFEB-Dependent Lysosome Biogenesis Is Required for Senescence. *The EMBO Journal*, **42**, Article No. EMBJ2022111241. <https://doi.org/10.15252/emboj.2022111241>
- [55] Guerrero-Navarro, L., Monfort-Lanzas, P., Krichbaumer, V., De Araújo, M.E.G., Monfregola, J., Huber, L.A., *et al.* (2025) TFEB Orchestrates Stress Recovery and Paves the Way for Senescence Induction in Human Dermal Fibroblasts. *Aging Cell*, **24**, e70083. <https://doi.org/10.1111/ace1.70083>
- [56] Cayo, A., Segovia, R., Venturini, W., Moore-Carrasco, R., Valenzuela, C. and Brown, N. (2021) mTOR Activity and Autophagy in Senescent Cells, a Complex Partnership. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8149.

- <https://doi.org/10.3390/ijms22158149>
- [57] Chen, X. and Cubillos-Ruiz, J.R. (2020) Endoplasmic Reticulum Stress Signals in the Tumour and Its Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 71-88. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00312-2>
- [58] Ghionescu, A., Uta, M., Sorop, A., Lazar, C., Flintoaca-Alexandru, P.R., Chiritoiu, G., *et al.* (2025) The Endoplasmic Reticulum Degradation-Enhancing A-Mannosidase-Like Protein 3 Attenuates the Unfolded Protein Response and Has Pro-Survival and Pro-Viral Roles in Hepatoma Cells and Hepatocellular Carcinoma Patients. *Journal of Biomedical Science*, **32**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01103-9>
- [59] Lebeauupin, C., Vallée, D., Hazari, Y., Hetz, C., Chevet, E. and Bailly-Maitre, B. (2018) Endoplasmic Reticulum Stress Signalling and the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **69**, 927-947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.008>
- [60] Huda, N., Khambu, B., Liu, G., Nakatsumi, H., Yan, S., Chen, X., *et al.* (2022) Senescence Connects Autophagy Deficiency to Inflammation and Tumor Progression in the Liver. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **14**, 333-355. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.04.003>
- [61] Zhang, F., Guo, J., Yu, S., Zheng, Y., Duan, M., Zhao, L., *et al.* (2024) Cellular Senescence and Metabolic Reprogramming: Unraveling the Intricate Crosstalk in the Immunosuppressive Tumor Microenvironment. *Cancer Communications*, **44**, 929-966. <https://doi.org/10.1002/cac2.12591>
- [62] Özcan, S., Alessio, N., Acar, M.B., Mert, E., Omerli, F., Peluso, G., *et al.* (2016) Unbiased Analysis of Senescence Associated Secretory Phenotype (SASP) to Identify Common Components Following Different Genotoxic Stresses. *Ageing*, **8**, 1316-1329. <https://doi.org/10.18632/aging.100971>
- [63] Binatti, E., Gerussi, A., Barisani, D. and Invernizzi, P. (2022) The Role of Macrophages in Liver Fibrosis: New Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6649. <https://doi.org/10.3390/ijms23126649>
- [64] Ishihara, N., Koma, Y., Omori, M., Komatsu, S., Torigoe, R., Yokoo, H., *et al.* (2025) Chemokine (C-C Motif) Ligand 2/CCR2/Extracellular Signal-Regulated Kinase Signal Induced through Cancer Cell-Macrophage Interaction Contributes to Hepatocellular Carcinoma Progression. *The American Journal of Pathology*, **195**, 589-608. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2024.12.007>
- [65] Chung, J.Y., Chan, M.K., Li, J.S., Chan, A.S., Tang, P.C., Leung, K., *et al.* (2021) TGF- $\beta$  Signaling: From Tissue Fibrosis to Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7575. <https://doi.org/10.3390/ijms22147575>
- [66] Wu, Y., Tao, Q., Xie, J., Liu, X., Zhou, Y., Wei, C., *et al.* (2025) Indole-3-Carbinol Inhibits PD-L1-Mediated Immune evasion in Hepatocellular Carcinoma via Suppressing NF- $\kappa$ B p105 Ubiquitination. *Phytomedicine*, **141**, Article ID: 156692. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156692>
- [67] Jeng, K., Chang, C., Sheen, I., Jeng, C. and Wang, C. (2023) Cellular and Molecular Biology of Cancer Stem Cells of Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1417. <https://doi.org/10.3390/ijms24021417>
- [68] Wang, R., Sun, Q., Wang, P., Liu, M., Xiong, S., Luo, J., *et al.* (2015) Notch and Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway Play Important Roles in Activating Liver Cancer Stem Cells. *Oncotarget*, **7**, 5754-5768. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6805>
- [69] Chen, G., Wang, Y., Zhao, X., Xie, X., Zhao, J., Deng, T., *et al.* (2021) A Positive Feedback Loop between Periostin and TGF $\beta$ 1 Induces and Maintains the Stemness of Hepatocellular Carcinoma Cells via AP-2 $\alpha$  Activation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 218. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02011-8>
- [70] Aramini, B., Masciale, V., Grisendi, G., Bertolini, F., Maur, M., Guaitoli, G., *et al.* (2022) Dissecting Tumor Growth: The Role of Cancer Stem Cells in Drug Resistance and Recurrence. *Cancers*, **14**, Article 976. <https://doi.org/10.3390/cancers14040976>
- [71] Liu, G., Luo, Q., Li, H., Liu, Q., Ju, Y. and Song, G. (2020) Increased Oxidative Phosphorylation Is Required for Stemness Maintenance in Liver Cancer Stem Cells from Hepatocellular Carcinoma Cell Line HCCLM3 Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5276. <https://doi.org/10.3390/ijms21155276>
- [72] Fan, J., Tian, R., Yang, X., Wang, H., Shi, Y., Fan, X., *et al.* (2022) KCNN4 Promotes the Stemness Potentials of Liver Cancer Stem Cells by Enhancing Glucose Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6958. <https://doi.org/10.3390/ijms23136958>
- [73] Yang, F., Hilakivi-Clarke, L., Shaha, A., Wang, Y., Wang, X., Deng, Y., *et al.* (2023) Metabolic Reprogramming and Its Clinical Implication for Liver Cancer. *Hepatology*, **78**, 1602-1624. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000005>
- [74] Tian, L., Smit, D.J. and Jücker, M. (2023) The Role of PI3K/Akt/mTOR Signaling in Hepatocellular Carcinoma Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2652. <https://doi.org/10.3390/ijms24032652>
- [75] Wu, X., Que, H., Li, Q. and Wei, X. (2025) Wnt/ $\beta$ -Catenin Mediated Signaling Pathways in Cancer: Recent Advances,

- and Applications in Cancer Therapy. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02363-1>
- [76] Adewoye, A.B., Tampakis, D., Follenzi, A. and Stolzing, A. (2020) Multiparameter Flow Cytometric Detection and Quantification of Senescent Cells *in Vitro*. *Biogerontology*, **21**, 773-786. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09893-9>
- [77] Seshadri, V., Chng, C., Tyler, J., Adikerta, C., Baghaei, K., Wang, Y., *et al.* (2025) Single-Cell Fluorescence Imaging Reveals Heterogeneity in Senescence Biomarkers and Identifies Rapamycin-Responsive Sub-Populations. *Aging Cell*, **24**, e70209. <https://doi.org/10.1111/acer.70209>
- [78] Wu, Z., Wang, Z., Zheng, D., Zheng, Y., Jiang, Z., Lv, J., *et al.* (2025) RELA Ablation Contributes to Progression of Hepatocellular Carcinoma with TP53<sup>R249S</sup> Mutation and Is a Potential Therapeutic Target. *Advanced Science*, **12**, e00335. <https://doi.org/10.1002/advs.202500335>
- [79] Wagner, V. and Gil, J. (2020) Senescence as a Therapeutically Relevant Response to CDK4/6 Inhibitors. *Oncogene*, **39**, 5165-5176. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1354-9>
- [80] Maggiorani, D., Le, O., Lisi, V., Landais, S., Moquin-Beaudry, G., Lavallée, V.P., *et al.* (2024) Senescence Drives Immunotherapy Resistance by Inducing an Immunosuppressive Tumor Microenvironment. *Nature Communications*, **15**, Article No. 2435. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46769-9>
- [81] Robbins, P.D., Jurk, D., Khosla, S., Kirkland, J.L., LeBrasseur, N.K., Miller, J.D., *et al.* (2021) Senolytic Drugs: Reducing Senescent Cell Viability to Extend Health Span. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **61**, 779-803. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-050120-105018>
- [82] Du, K., Umbaugh, D.S., Wang, L., Jun, J.H., Dutta, R.K., Oh, S.H., *et al.* (2025) Targeting Senescent Hepatocytes for Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Multi-Organ Dysfunction. *Nature Communications*, **16**, Article No. 3038. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57616-w>