

细胞自噬调控在肝细胞癌多领域综合治疗中的作用研究进展

范雪莹¹, 夏 丹^{1,2*}, 韦志永¹, 李小莉¹, 谭 晓¹

¹山东第二医科大学附属临沂市人民医院, 山东 临沂

²山东医学高等专科学校病理教研室, 山东 临沂

收稿日期: 2024年12月2日; 录用日期: 2024年12月26日; 发布日期: 2025年1月3日

摘 要

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 慢性肝炎、吸烟、肝硬化以及分子过程的改变都可以导致肝细胞癌的发展。肝细胞癌的治疗手段包括基因治疗、中药治疗、化疗药物以及其他许多途径的治疗, 近年来, HCC的综合治疗取得了显著进展。自噬是一种细胞自我消化的过程, 对于维持细胞内稳态和代谢平衡至关重要。在肝细胞癌的治疗中, 自噬的调节成为了一个潜在靶点, 其可以对肿瘤的治疗产生细胞保护性和细胞毒性的双重影响, 自噬的调节可能通过氧化应激、肿瘤免疫以及维持稳态等方面影响肝细胞癌的发生发展。在本文中, 我们综合阐述了自噬在肝细胞癌的综合治疗方法中所发挥的作用, 为优化肝细胞癌的治疗效果以及实现个体化治疗从而提升患者的预后以及生存质量提供了一些策略。

关键词

自噬, 肝细胞癌, 基因治疗, 综合治疗

Research Progress of the Role of Cellular Autophagy Regulation in the Multi-Field Comprehensive Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Xueying Fan¹, Dan Xia^{1,2*}, Zhiyong Wei¹, Xiaoli Li¹, Xiao Tan¹

¹Linyi People's Hospital, Shandong Second Medical University, Linyi Shandong

²Department of Pathology, Shandong Medical College, Linyi Shandong

*通讯作者。

文章引用: 范雪莹, 夏丹, 韦志永, 李小莉, 谭晓. 细胞自噬调控在肝细胞癌多领域综合治疗中的作用研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2025, 15(1): 1-8. DOI: 10.12677/wjcr.2025.151001

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors worldwide. Chronic hepatitis, smoking, cirrhosis and molecular process can lead to the development of HCC. The treatment of hepatocellular carcinoma includes gene therapy, traditional Chinese medicine therapy, chemotherapy drugs and many other ways. In recent years, the comprehensive treatment of HCC has made significant progress. Autophagy is a process of cellular self-digestion that is essential for maintaining cellular homeostasis and metabolic balance. In the treatment of HCC, the regulation of autophagy becomes a potential target, which can produce both cytoprotective and cytotoxic effects on the treatment of tumors. The regulation of autophagy may affect the development of HCC through oxidative stress, tumor immunity and maintenance of homeostasis. In this paper, we comprehensively illustrate the role of autophagy in the comprehensive treatment of HCC, and provide some strategies to optimize the therapeutic effect of HCC and realize individualized treatment to improve patient prognosis and quality of life.

Keywords

Autophagy, Hepatocellular Carcinoma, Gene Therapy, Comprehensive Therapy

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

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第6位较常见的恶性肿瘤,也是导致人类死亡的第3位恶性肿瘤死因。据WHO国际癌症研究中心估计,2022年全球新发肝癌病例约87万例,死亡病例约76万例[1]。HCC的发生与发展是由许多风险因素导致的,慢性乙型肝炎病毒(HBV)或慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染是HCC的主要风险因素之一[2],吸烟、肥胖、糖尿病、肝硬化、黄曲霉毒素暴露等也是其常见的致病因素。此外,基因突变和分子过程的变化也可以加剧HCC的进展,例如,LRP1B基因的突变与肿瘤突变负荷(TMB)有关,是HCC发生发展的关键因素[3];Chen等研究发现HBV可以与宿主基因组形成ecDNA,这种HBV-oncogene-ecDNA的整合形式显著提高了临近驱动基因的拷贝数和表达水平,提示ecDNA的扩增可能在HBV相关肝癌中扮演着重要角色[4]。由于HCC的复发率和转移率较高,导致其预后较差,因此,研究新型有效的治疗策略来改善HCC的预后是当前迫切需要解决的问题。

自噬(Autophagy)是细胞内在的一种分解代谢机制,是一种“自降解”过程[5]。自噬通过促进长寿命或错误折叠的蛋白质、蛋白质聚集体及受损细胞器的降解和回收,从而维持细胞的稳态和代谢需求[6]。自噬分为三种形式:巨自噬(Macroautophagy)、分子伴侣介导的自噬(Chaperone-Mediated Autophagy, CMA)以及微自噬(Microautophagy)[7]。其过程主要依赖于溶酶体,自噬可以通过降解自身非必需成分来提供营养和能量。越来越多的研究表明,自噬与癌症的发生密切相关,其在癌细胞中是一柄双刃剑。例如,自噬在肝细胞癌的发生发展中呈现出明显的双重性:一方面自噬作为肿瘤抑制因素,在肝细胞癌的早期阶段可能作为一种防御机制,通过清除受损的细胞器和蛋白质增强细胞的基因组稳定性,从而抑制肿瘤的进展[8];另一方面,在肝细胞癌的晚期,自噬可以为癌细胞提供必要的能量和营养,帮助其在缺氧和缺

乏营养的环境下生存,从而促进肿瘤的发生发展,此外,自噬还可能通过影响肝癌干细胞的功能、调节线粒体自身动态平衡以及影响肝癌的耐药性、侵袭与转移,从而影响肝癌的治疗效果和预后水平[9]。

目前 HCC 的治疗方法有很多,包括基因方面的治疗、中药治疗、化疗药物、靶向治疗以及新辅助联合治疗等。考虑到 HCC 对人体的危害性、其发生机制的复杂性以及自噬与肝癌的密切相关性,阐明自噬在肝细胞癌的治疗中所发挥的作用具有重要的意义。因此,本文围绕自噬与肝细胞癌的治疗之间的联系,讨论了自噬在不同的治疗方式中所发挥的重要作用,为提高肝细胞癌的治疗效果与提升患者的生存质量提供了一些策略。

2. 自噬在 HCC 基因治疗中的作用

近年来,随着对 HCC 分子机制的深入研究,基因治疗逐渐成为 HCC 治疗的新热点。自噬在基因治疗中的应用是一个复杂且不断发展的领域,在癌症的治疗过程中,对自噬的调节可能会成为干预疾病发展的一个关键点。一方面,在肝细胞癌的早期阶段,自噬可以作为肿瘤抑制因素抑制肝细胞癌的进展。Li 团队研究发现肝细胞癌抑制因子 RASSF1A 通过 Hippo 通路调节成分 MST1 抑制 PI3K-AKT-mTOR 通路增强自噬启动,并通过 MAP1S 在 RASSF1A 稳定的乙酰化微管上募集自噬体来促进自噬成熟。敲除 RASSF1A 会阻断自噬流。因此,RASSF1A 可能通过激活自噬来抑制 HCC 并改善 HCC 患者的生存[10]。Gao 等人的多重免疫组织化学和 RNA 测序结果表明 HCC 微环境中肿瘤巨噬细胞的自噬水平降低,与 HCC 患者的预后不良和微血管转移增加有关[11]。这项研究强调抑制肿瘤巨噬细胞自噬通过 NLRP3 炎症小体积聚增加 IL-1 β 分泌和巨噬细胞通过 CCL20 信号通路自我募集,促进了 HCC 进展[11]。通过封锁 IL-1 β 从而阻断这种转移促进环可能为 HCC 患者提供一种有前景的治疗策略[11]。另一方面,在肝细胞癌晚期的发展过程中,自噬为肿瘤微环境提供有益的代谢产物从而帮助肿瘤细胞存活。Zhang 等人研究发现 TMX2 通过促进 KPNB1 的核外转运和 TFEB 的核内转运来促进自噬。此外,TMX2 与 VDAC2 和 VDAC3 相互作用,协助 PRKN 在氧化应激期间缺陷的线粒体上的招募,促进细胞保护性线粒体自噬。最有趣的是,HCC 细胞通过上调 TMX2 表达和细胞自噬来应对氧化应激。TMX2 的敲除增强了 lenvatinib 的抗肿瘤效果。总之,TMX2 在驱动 HCC 细胞存活中的关键作用,因为它促进了自噬和线粒体自噬,TMX2 可能作为 HCC 治疗的预后标志和有前景的治疗靶点[12]。Lei 课题组研究发现 ARRB1 (trackin β 1) 可以促进肝细胞癌变,体内、外实验结果证实,HBx 可以上调 ARRB1,敲除 ARRB1 能阻断 HBx 诱导的宏自噬/自噬流并破坏自噬体形成,自噬减低可以减弱 CDK2 的磷酸化及 CDK2-CCNE1 复合物的活性。这些研究结果表明,ARRB1 通过调节自噬和 CDKN1B-CDK2-CCNE1-E2F1 轴在 HBV 相关的 HCC 中发挥着关键作用,ARRB1 可能是 HCC 的潜在治疗靶点[13]。路远等研究人员探讨了 SLC6A8 通过 BNIP3L 调控线粒体自噬对肝癌细胞增殖的影响,研究发现,与对照组相比,SLC6A8 在肝癌组织中呈高表达并与 BNIP3L 具正相关性,且过表达 SLC6A8 能促进线粒体自噬和肝癌细胞增殖,而沉默 BNIP3L 又可逆转过表达 SLC6A8 对肝癌细胞增殖的促进作用。这为肝癌的治疗提供了新的靶点和策略[14]。Han 等人的研究结果显示,一方面,PNO1 在 HCC 中过表达,通过 MAPK 信号通路促进自噬,抑制 HCC 细胞的凋亡,从而促进 HCC 的进展。另一方面,阻断自噬可以增强对肝细胞癌的治疗效果[15]。Yao 课题组研究结果提示,CDK9 抑制剂通过调节 SIRT1-FOXO3-BNIP3 轴来阻断 PINK1-PRKN 介导的线粒体自噬的启动,并可以增强线粒体功能障碍相关肝细胞癌的治疗效果。此外,CDK9 抑制剂促进了线粒体功能障碍。CDK9 抑制剂的双重作用导致 HCC 线粒体稳态的破坏和细胞死亡。重要的是,该课题组研究了来自黄芩的一种新型 CDK9 抑制剂——洛木素 a(oroxylin A, OA),它显示出强大的治疗 HCC 的潜力,并通过下调 PINK1-PRKN 介导的有丝分裂来克服耐药性。这些研究结果表明,线粒体自噬破坏是治疗 HCC 的一种有希望的策略,而 OA 是开发线粒体自噬抑制剂的潜在候选者[16]。Zhang 团队的研究揭示了 SOCS5 在 HCC

中的一种新型转移促进功能,通过 PI3K/Akt/mTOR 介导的自噬途径发挥作用。联合抑制 SOCS5 和 mTOR 信号通路将成为抑制 HCC 转移和延长患者生存期的一种潜在治疗方法[17]。Zai 等研究人员证实了同时靶向聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)和自噬可以在 HCC 细胞中引发显著的协同致死性。该研究不仅为临床 HCC 治疗提供了一种新型策略,还为扩大 PARP 抑制剂应用提供了潜在方法[18]。

3. 自噬在 HCC 中药治疗中的作用

近年来,中医药在肝细胞癌的防治方面展现了其独特的优势,尤其是在减轻放化疗的毒性、增强患者的免疫力、延长患者生存期以及提高患者的生活质量等方面发挥了重要的作用。

一方面,在肿瘤早期,自噬作为肿瘤抑制因素可以抑制癌细胞增殖,因此促进自噬可以抑制 HCC 的进展。Yao 团队研究发现用 CDK6 抑制剂异银杏黄素处理 HCC 细胞可以促进自噬,从而有效抑制 HCC 细胞的增殖和迁移[19]。Shui 等人将 HepG2 和 Huh7 人肝癌细胞暴露于异槲皮苷(ISO),一种存在于杨梅和其他植物物种中的天然黄酮类化合物,并检测自噬和凋亡在 ISO 介导的细胞死亡中的作用。发现 ISO 暴露抑制了细胞活力和集落生长,激活了凋亡途径,并通过激活 AMPK/mTOR/p70S6K 途径引发了自噬失调。使用 3-甲基腺嘌呤(3-MA)或敲减 Atg5 来抑制自噬会降低 Bax/Bcl-2 比值、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 激活和 PARP 切割,并保护细胞免受 ISO 诱导的凋亡。此外,自噬抑制可以逆转 ISO 引起的 AMPK 磷酸化上调和 mTOR、p70S6K 磷酸化下调。而应用广谱胱天蛋白酶抑制剂未能抑制 ISO 处理细胞的自噬。这些数据表明,ISO 同时诱导了细胞凋亡和自噬,自噬流被异常诱导引起了 ISO 触发的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 依赖性凋亡,揭示了 ISO 抗肿瘤作用的机制,并提示其作为 HCC 自噬和凋亡诱导剂的潜在治疗价值[20]。朱晓敏等研究人员发现地榆皂苷 II 可以通过 Akt/mTOR 通路来诱导 HepG2 和 Hepa1-6 细胞的自噬和凋亡,从而实现对肝癌细胞增殖的抑制,这为抗肝细胞癌新药的发现提供了药理学证据[21]。

另一方面,自噬在 HCC 晚期也可以促进肝细胞癌的进展,因此抑制自噬可以抑制 HCC 细胞的增殖和转移。淫羊藿苷是一种从淫羊藿属植物中提取的天然化合物,作为治疗 HCC 的潜在治疗药物,引起了人们的广泛关注。线粒体自噬通过有效清除受损的线粒体在线粒体质量控制中起着至关重要的作用。然而,线粒体自噬与 HCC 细胞凋亡之间相互作用的具体机制尚不清楚。Luo 课题组研究结果表明,淫羊藿苷通过诱导线粒体自噬和凋亡抑制 HCC 细胞的生长、增殖和迁移,而抑制线粒体自噬显著增加了淫羊藿苷的抗癌和促凋亡作用,表明靶向自噬或线粒体自噬是克服耐药性和加强抗癌治疗的新方法[22]。Xue 科研团队的研究结果显示用北豆根苏林碱(DAS)治疗肝细胞癌可以显著促进顺铂(cDDP)对 HCC 细胞的抗癌功效,DAS 通过抑制自噬显著降低了 HCC 细胞的活力以及增殖,而增强了其凋亡[23]。这些研究进展表明,用中药治疗肝细胞癌具有许多方面的潜力,其临床实践已经取得了一定程度上的成效,与此同时其临床应用需要更多的科学研究证据来支撑以提高中药治疗在国内外的认可度。

4. 自噬在 HCC 化疗药物治疗中的作用

肝细胞癌的化疗药物治疗近年来不断进展,为患者提供了更多的治疗选择。抑制自噬可以增强 HCC 细胞的凋亡,从而提高治疗效果。苏畅等人根据 CMAP 数据库确定了氟非那嗪为 HCC 治疗的候选药物,并通过体外研究证实氟非那嗪抑制 HCC 细胞的生长和迁移,诱导细胞周期阻滞和凋亡,这可能与其对 HCC 细胞自噬的影响有关。重要的是,氟非那嗪明显抑制 HCC 皮下异种移植物瘤的生长,并且在体内没有引起严重的副作用。这些发现提示,氟非那嗪可以作为治疗肝癌候选药物。此外,氟非那嗪可以显著缓解奥沙利铂诱导的慢性疼痛,并逆转小鼠的焦虑样行为,这些发现表明其在 CNPIP 状态下具有理想的抗焦虑作用。因此,氟非那嗪通过诱导 G0/G1 细胞周期阻滞和凋亡抑制 HCC 细胞生长,其机制可能

与破坏溶酶体功能、阻断自噬流有关[24]。彭雄群等研究人员发现氟非尼酮通过 TGF- β 1/Smad 途径抑制肝星状细胞自噬,减轻肝纤维化,此研究为肝纤维化如何通过 SMAD2/SMAD3 和自噬与肝癌治疗建立联系提供了一些启示[25]。Cao 团队深入了解了一种具有广谱抗肿瘤活性的 dopamine D2-like receptors (DRD2/3/4)的选择性拮抗剂 ONC206 对 HCC 细胞的抗肿瘤作用的分子机制,发现 ONC206 与自噬抑制剂联合应用可以增强其促进 HCC 细胞凋亡的效果,揭示了 ONC206 可以作为 HCC 治疗的有希望的候选药物[26]。Liu 的研究团队发现在 Hep3B 和 Huh7 细胞中自噬和凋亡具有拮抗作用,自噬抑制剂氯喹(CQ)和 mTOR 激活剂 MHY1485 均能阻断自噬并进一步增强日蟾蜍它灵 Gamabufotalin (CS-6)诱导的 HCC 细胞凋亡,这为 HCC 治疗提出了一种新策略[27]。

5. 自噬调节剂与其他方法联合治疗

近年来,肝细胞癌(HCC)的联合治疗策略取得了显著进展,成为提高患者生存率和改善患者生活质量的重要手段。Xue 课题组研究发现敲除关键自噬激酶 ULK1 可以抑制人 HCC 细胞增殖和侵袭。此外,与单独索拉非尼治疗相比,ULK1 抑制剂联合索拉非尼治疗,可以更显著的抑制 HCC 进展。此研究确定了 ULK1 可能代表了 HCC 的一个新的治疗靶点,靶向 ULK1 与索拉非尼联合治疗可能是治疗 HCC 的一种有希望的干预策略[28]。陈芊伊的团队研究发现金盏花苷 E 能够显著抑制 GPX4 和 SLC7A11 蛋白的表达,激活 Akt-mTOR 通路,增强 LC3 II 的表达,自噬激活剂 Rapamycin 可以显著增强金盏花苷 E 对 GPX4 和 SLC7A11 的抑制作用,而自噬抑制剂 LY294002 则明显逆转了金盏花苷 E 对 GPX4 和 SLC7A11 的抑制作用,从而得出金盏花苷 E 可以经自噬途径下调 GPX4 和 SLC7A11 的表达,从而抑制肝癌细胞的增殖和迁移的结论[29]。Chen 等研究人员探讨了热休克蛋白 90(HSP90)抑制剂(17-AAG)和自噬抑制剂(3-MA)联合使用对 HCC 肿瘤细胞凋亡的影响,发现与单独使用 17-AAG 相比,17-AAG 和 3-MA 联合使用导致 HCC 肿瘤细胞的凋亡显著增加。该研究表明,抑制自噬可增强 HSP90 抑制剂诱导的残余肝细胞癌细胞的凋亡[30]。抗 PD-1 免疫疗法是治疗肝细胞癌(HCC)的一种有前景的方法,但一些 HCC 患者没有临床益处。自噬促进肿瘤进展并参与耐药性。Cao 科研团队先前的研究表明,抑制 Yes 相关蛋白 1 (YAP1)的表达水平可以提高抗 PD-1 的治疗效果。后续研究探讨了抗 PD-1 治疗期间 YAP1 表达与自噬活性之间的关系。通过分析癌症基因组图谱(TCGA)、UALCAN 数据库和 HCC 组织微阵列,发现 YAP1 和 LC3B 的表达水平之间存在正相关。同时,YAP1 表达和自噬构成正反馈,其中 YAP1 抑制降低了肝细胞特异性 YAP1 敲除小鼠肝癌细胞的自噬活性。此外,抗 PD-1 治疗增加了 DEN/TCPOBOP-诱导的肝癌小鼠肿瘤组织中的自噬和 YAP1 表达水平。最后,Yap1 敲除抑制了肝细胞特异性 Yap1 敲除了肝肿瘤小鼠的自噬,提高了抗 PD-1 治疗效果。这些结果表明,YAP1 抑制对抗 PD-1 治疗敏感,并抑制了肝癌细胞的自噬活性。YAP1 是提高 HCC 中抗 PD-1 免疫治疗疗效的有前景的靶点[31]。自噬调节剂与化疗药物或中药以及其他靶向治疗的联合是治疗 HCC 非常有希望的策略。

6. 自噬在其他治疗方法中的作用

除了以上提到的 HCC 的多种治疗手段外,自噬所参与的肝细胞癌其它方面的治疗方式也取得了不错的研究进展。例如,Zhang 等人研究发现在人肝细胞癌中,增加 NOS/NO 含量可以通过抑制肝癌细胞的自噬来促进其凋亡,并且 NO 通过破坏 Beclin1/Vps34 的结合和增加 Bcl-2/Beclin1 之间的相互作用来调节细胞凋亡和自噬之间的切换,这可能为 HCC 的治疗提供一种新的策略[32]。Lu Gao 等研究人员证实了胆汁酸中的鹅去氧胆酸糖(GCDC)可能通过 AMPK/mTOR 途径激活自噬从而促进 HCC 的侵袭,使用自噬抑制剂氯喹(CQ)便可以逆转这种现象,因此,胆汁酸水平可能作为评估 HCC 患者预后的潜在有用指标[33]。EMT 是肿瘤转移的关键初始步骤,血小板在原发肿瘤部位癌细胞的上皮间质过渡(EMT)中的作用仍有待

阐明。Lu M 等人发现血小板释放物可以通过 AMPK/mTOR 诱导的自噬来增强 HCC 细胞的 EMT 和运动, 这为血小板在 HCC 转移中的作用以及 HCC 转移的潜在治疗靶点提供了新的见解[34]。自噬与 miRNA 在肝细胞癌的治疗中也扮演着重要角色。例如, 赵梓丹团队的研究揭示了 miR-424 可以通过抑制 ATG14 的表达来减少细胞自噬, 从而抑制肝癌细胞的增殖[35]。Feng 等人通过研究得出 miR-25 通过靶向 FBXW7 在肝细胞癌中诱导细胞自噬, 从而增强了 HCC 的索拉菲尼耐药性, 这表明 miR-25 可能是克服 HCC 中索拉菲尼耐药的有价值的靶点[36]。Wang 等研究人员发现上调 miR-559 或者沉默 PARD3 可以抑制细胞自噬从而抑制 HCC 细胞的增殖, 这为 miR-559 可能成为 HCC 的治疗靶点提供了研究依据[37]。Xu 课题组的研究结果显示 miR-541 通过抑制自噬可以增强索拉菲尼治疗 HCC 的效果[38]。这些研究揭示了 miRNA 在调控自噬和肝细胞癌发展中的潜在作用, 为未来的治疗提供了新的靶点。

7. 总结与展望

肝细胞癌(HCC)被认为是全球第六大最常见的癌症, 每年新发病例多达 50 多万, 然而肝细胞癌患者的治疗效果与预后一直得不到很好的改善, 这与肿瘤的耐药性、药物的副作用以及肿瘤的多变性等方面都有一定关系。自噬在 HCC 的发生发展、转移复发以及治疗耐药性与抵抗性等方面扮演着重要的角色, 自噬的调节为 HCC 的治疗提供了新的策略, 通过诱导自噬可以增强肝细胞癌对治疗药物的敏感性, 其在 HCC 中既促生存又促死亡的双重作用机制影响着肝癌细胞的发生轨迹, 深入理解自噬在 HCC 中所发挥的作用对于开发新的治疗方案具有重要意义。由于 HCC 的高度恶性与致命性, 寻找有效的治疗措施是当前亟待解决的问题。本文围绕近年来研发的针对 HCC 有关自噬方面的新型治疗方法, 得出未来肝癌治疗将依赖于持续的科研创新以及临床与基础研究的紧密结合, 为晚期的肝细胞癌患者提供全新的治疗机会。基因治疗、中药、化疗药物以及多领域联合治疗模式已成为肝癌系统治疗的新趋势, 通过有效的多学科团队(MDT)模式, 使得肝细胞癌的治疗朝着更精准、更个性化的方向发展。未来的研究需要进一步探索自噬在 HCC 中的具体作用机制从而了解如何通过自噬来进一步提高 HCC 的治疗效果, 为肝细胞癌患者提供更个性化、专业化、多样化的治疗方案, 为患者带来更多的生存获益。

基金项目

本研究由国家自然科学基金项目(81702776); 山东省医药卫生科技项目(202304010866); 临沂市重点研发计划(医学类)(2023YX0096); 山东省医药卫生科技项目(20230206735); 徐州医科大学附属医院发展基金项目(XYFM202348)资助。

参考文献

- [1] 缪伟刚, 周金意, 韩仁强. 全球肝癌流行数据解析[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(6): 865-869.
- [2] Kulik, L. and El-Serag, H.B. (2019) Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **156**, 477-491.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
- [3] Zhai, X., Xia, Z., Du, G., Zhang, X., Xia, T., Ma, D., et al. (2023) LRP1B Suppresses HCC Progression through the NCSTN/PI3K/AKT Signaling Axis and Affects Doxorubicin Resistance. *Genes & Diseases*, **10**, 2082-2096. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.10.021>
- [4] Chen, L., Zhang, C., Xue, R., Liu, M., Bai, J., Bao, J., et al. (2024) Deep Whole-Genome Analysis of 494 Hepatocellular Carcinomas. *Nature*, **627**, 586-593. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07054-3>
- [5] Cao, W., Li, J., Yang, K. and Cao, D. (2021) An Overview of Autophagy: Mechanism, Regulation and Research Progress. *Bulletin du Cancer*, **108**, 304-322. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.11.004>
- [6] Zhao, Y.G., Codogno, P. and Zhang, H. (2021) Machinery, Regulation and Pathophysiological Implications of Autophagosome Maturation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 733-750. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00392-4>
- [7] Allen, E.A. and Baehrecke, E.H. (2020) Autophagy in Animal Development. *Cell Death & Differentiation*, **27**, 903-918.

- <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0497-0>
- [8] 童里, 郑小飞, 顾旺, 等. 细胞自噬在肝细胞肝癌中的研究现状[J]. 中华全科医学, 2023, 21(4): 672-676.
 - [9] Fu, X.Y., Zhang, X., Dong, K.S., *et al.* (2023) Research Progress on the Mechanism of Action of Mitophagy in the Occurrence and Development of Liver Cancer. *Chinese Journal of Hepatology*, **31**, 1113-1116.
 - [10] Li, W., Yue, F., Dai, Y., Shi, B., Xu, G., Jiang, X., *et al.* (2018) Suppressor of Hepatocellular Carcinoma RASSF1A Activates Autophagy Initiation and Maturation. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 1379-1395. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0211-7>
 - [11] Gao, Z., Feng, S., Chen, J., Li, X., Shi, Y., Tang, Z., *et al.* (2023) Inhibition of Autophagy in Macrophage Promotes IL-1 β -Mediated Hepatocellular Carcinoma Progression via Inflammasome Accumulation and Self-Recruitment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **161**, Article ID: 114560. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114560>
 - [12] Zhang, W., Tang, Y., Yang, P., Chen, Y., Xu, Z., Qi, C., *et al.* (2024) TMX2 Potentiates Cell Viability of Hepatocellular Carcinoma by Promoting Autophagy and Mitophagy. *Autophagy*, **20**, 2146-2163. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2358732>
 - [13] Lei, Y., Xu, X., Liu, H., Chen, L., Zhou, H., Jiang, J., *et al.* (2021) HBx Induces Hepatocellular Carcinogenesis through ARRB1-Mediated Autophagy to Drive the G₁/S Cycle. *Autophagy*, **17**, 4423-4441. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1917948>
 - [14] 路远, 唐俊, 李文川, 等. SLC6A8 通过 BNIP3L 调控线粒体自噬促进肝癌细胞增殖[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(2): 88-93.
 - [15] Han, Z., Liu, D., Chen, L., He, Y., Tian, X., Qi, L., *et al.* (2021) PNO1 Regulates Autophagy and Apoptosis of Hepatocellular Carcinoma via the MAPK Signaling Pathway. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 552. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03837-y>
 - [16] Yao, J., Wang, J., Xu, Y., Guo, Q., Sun, Y., Liu, J., *et al.* (2021) CDK9 Inhibition Blocks the Initiation of PINK1-PRKN-Mediated Mitophagy by Regulating the SIRT1-FOXO3-BNIP3 Axis and Enhances the Therapeutic Effects Involving Mitochondrial Dysfunction in Hepatocellular Carcinoma. *Autophagy*, **18**, 1879-1897. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.2007027>
 - [17] Zhang, M., Liu, S., Chua, M., Li, H., Luo, D., Wang, S., *et al.* (2019) SOCS5 Inhibition Induces Autophagy to Impair Metastasis in Hepatocellular Carcinoma Cells via the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 612. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1856-y>
 - [18] Zai, W., Chen, W., Han, Y., Wu, Z., Fan, J., Zhang, X., *et al.* (2019) Targeting PARP and Autophagy Evoked Synergistic Lethality in Hepatocellular Carcinoma. *Carcinogenesis*, **41**, 345-357. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz104>
 - [19] Yao, J., Tang, S., Shi, C., Lin, Y., Ge, L., Chen, Q., *et al.* (2022) Isoginkgetin, a Potential CDK6 Inhibitor, Suppresses SLC2A1/GLUT1 Enhancer Activity to Induce AMPK-ULK1-Mediated Cytotoxic Autophagy in Hepatocellular Carcinoma. *Autophagy*, **19**, 1221-1238. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2119353>
 - [20] Shui, L., Wang, W., Xie, M., Ye, B., Li, X., Liu, Y., *et al.* (2020) Isoquercitrin Induces Apoptosis and Autophagy in Hepatocellular Carcinoma Cells via AMPK/mTOR/p70S6K Signaling Pathway. *Aging*, **12**, 24318-24332. <https://doi.org/10.18632/aging.202237>
 - [21] 朱晓敏, 钟颖, 黄娜娜, 等. 基于 Akt/mTOR 通路研究地榆皂苷II诱导肝癌细胞凋亡和自噬作用机制[J]. 中草药, 2024, 55(11): 3726-3734.
 - [22] Luo, P., An, Y., He, J., Xing, X., Zhang, Q., Liu, X., *et al.* (2024) Icaritin with Autophagy/Mitophagy Inhibitors Synergistically Enhances Anticancer Efficacy and Apoptotic Effects through Pink1/Parkin-Mediated Mitophagy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **587**, Article ID: 216621. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216621>
 - [23] Xue, L. and Liu, P. (2021) Daurisoline Inhibits Hepatocellular Carcinoma Progression by Restraining Autophagy and Promoting Cisplatin-Induced Cell Death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **534**, 1083-1090. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.068>
 - [24] Su, C., Cheng, C., Rong, Z., Yang, J., Li, Z., Yao, J., *et al.* (2023) Repurposing Fluphenazine as an Autophagy Modulator for Treating Liver Cancer. *Heliyon*, **9**, e22605. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22605>
 - [25] Peng, X., Yang, H., Tao, L., Xiao, J., Zeng, Y., Shen, Y., *et al.* (2023) Fluorofenidone Alleviates Liver Fibrosis by Inhibiting Hepatic Stellate Cell Autophagy via the TGF- β 1/Smad Pathway: Implications for Liver Cancer. *PeerJ*, **11**, e16060. <https://doi.org/10.7717/peerj.16060>
 - [26] Cao, J., Cao, F., Wang, C., Jiao, Z., You, Y., Wang, X., *et al.* (2024) ONC206 Targeting ClpP Induces Mitochondrial Dysfunction and Protective Autophagy in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Neoplasia*, **55**, Article ID: 101015. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2024.101015>
 - [27] Liu, L., Shi, D., Xia, Z., Wang, B., Wang, X., Wang, X., *et al.* (2023) Gamabufotalin Induces Apoptosis and Cytoprotective Autophagy through the mTOR Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Natural Products*, **86**,

- 966-978. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c01155>
- [28] Xue, S., Li, K., Gao, Y., Zhao, L., Gao, Y., Yi, H., *et al.* (2020) The Role of the Key Autophagy Kinase ULK1 in Hepatocellular Carcinoma and Its Validation as a Treatment Target. *Autophagy*, **16**, 1823-1837. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1709762>
- [29] 陈芊伊, 尚书涵, 鲁欢, 等. 金盏花苷 E 通过自噬途径下调 GPX4 和 SLC7A11 抑制肝癌细胞的增殖和迁移[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(7): 1327-1335.
- [30] Chen, F., Xie, H., Bao, H., Violetta, L. and Zheng, S. (2020) Combination of HSP90 and Autophagy Inhibitors Promotes Hepatocellular Carcinoma Apoptosis Following Incomplete Thermal Ablation. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 337-343. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11080>
- [31] Gao, Y., Peng, Q., Li, S., Zheng, K., Gong, Y., Xue, Y., *et al.* (2023) YAP1 Suppression Inhibits Autophagy and Improves the Efficacy of Anti-PD-1 Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Experimental Cell Research*, **424**, Article ID: 113486. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113486>
- [32] Zhang, X., Jin, L., Tian, Z., Wang, J., Yang, Y., Liu, J., *et al.* (2019) Nitric Oxide Inhibits Autophagy and Promotes Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Science*, **110**, 1054-1063. <https://doi.org/10.1111/cas.13945>
- [33] Gao, L., Lv, G., Li, R., Liu, W., Zong, C., Ye, F., *et al.* (2019) Glycochenodeoxycholate Promotes Hepatocellular Carcinoma Invasion and Migration by AMPK/mTOR Dependent Autophagy Activation. *Cancer Letters*, **454**, 215-223. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.009>
- [34] Lu, M., Gong, X., Zhang, Y., Guo, Y., Zhu, Y., Zeng, X., *et al.* (2024) Platelets Promote Primary Hepatocellular Carcinoma Metastasis through TGF- β 1-Mediated Cancer Cell Autophagy. *Cancer Letters*, **600**, Article ID: 217161. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217161>
- [35] 赵梓丹, 黄为, 君建, 等. miR-424 通过调控 ATG14 的表达抑制肝癌细胞的自噬和增殖[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(7): 1012-1021.
- [36] Feng, X., Zou, B., Nan, T., Zheng, X., Zheng, L., Lan, J., *et al.* (2022) miR-25 Enhances Autophagy and Promotes Sorafenib Resistance of Hepatocellular Carcinoma via Targeting FBXW7. *International Journal of Medical Sciences*, **19**, 257-266. <https://doi.org/10.7150/ijms.67352>
- [37] Wang, C., Li, C. and Hao, R. (2022) miR-559 Inhibits Proliferation, Autophagy, and Angiogenesis of Hepatocellular Carcinoma Cells by Targeting PARD3. *Mediators of Inflammation*, **2022**, Article ID: 3121492. <https://doi.org/10.1155/2022/3121492>
- [38] Xu, W., Liu, J., Feng, J., Zhu, C., Yang, Y., Zhou, W., *et al.* (2019) miR-541 Potentiates the Response of Human Hepatocellular Carcinoma to Sorafenib Treatment by Inhibiting Autophagy. *Gut*, **69**, 1309-1321. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318830>