自噬及肝癌干细胞在肝细胞癌发生发展中的研究进展

张思敏[1]，杨 涓[2*]，郑 盛[3]

[1] 大理大学临床医学院 云南大理
[2] 大理大学第二附属医院 云南昆明

【摘要】肝癌在我国的发病率居高不下，肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是肝癌最常见的类型[1]。自噬是一种进化保守的细胞降解过程，它将细胞成分（大分子、过量或受损的细胞器）输送到溶酶体，通过降解蛋白质、糖原、脂质和细胞器，从而维持细胞稳态，为细胞生存提供营养和生物分子[2]。肝癌干细胞（Liver cancer stem cells，LCSC）具有自我更新和多向分化的能力，并且通过调节干性、耐药性和血管生成，促进 HCC 的发生和进展[3]。在本文中，我们讨论了自噬及肝癌干细胞在肝细胞癌发生发展中的研究进展。

【关键词】自噬；肝癌干细胞；肝细胞癌；治疗

【基金项目】云南省地方高校（部分）基础研究联合专项面上项目（202301BA070001-029，202301BA070001-044）、云南省高层次科技人才及创新团队选拔专项-中青年学术和技术带头人后备人才项目（202405AC350067）

【收稿日期】2025 年 4 月 18 日 【出刊日期】2025 年 5 月 28 日 【DOI】10.12208/j.ijcr.20250238

Research advances on autophagy and hepatic cancer stem cells in the pathogenesis and progression of hepatocellular carcinoma

Siming Zhang[1], Juan Yang[2], Sheng Zheng[3]*

[1]School of clinical medicine, Dali University, Dali, Yunnan
[2]The Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan

【Abstract】The incidence of liver cancer remains alarmingly high in China, with hepatocellular carcinoma (HCC) being the most prevalent histological type[1]. Autophagy, an evolutionarily conserved cellular degradation process, delivers cellular components (macromolecules, excessive or damaged organelles) to lysosomes. Through degradation of proteins, glycogen, lipids, and organelles, it maintains cellular homeostasis and provides essential nutrients and biomolecular building blocks for cell survival[2]. Liver cancer stem cells (LCSCs), characterized by their self-renewal capacity and multilineage differentiation potential, promote HCC development and progression by regulating stemness, chemoresistance, and angiogenesis[3].In this article, we review the emerging roles of autophagy and hepatic cancer stem cells in the pathogenesis and progression of hepatocellular carcinoma.

【Keywords】Autophagy; Liver cancer stem cells; Hepatocellular carcinoma; Therapies

目前，手术切除是肝癌首选的治疗方法，在临床能接受根治性切除手术的患者不到 50%，且术后复发率较高[4]。对于中晚期肝癌患者手术治疗效果欠佳，一般会采用放、化疗和生物靶向治疗，但肝癌对放、化疗不敏感又成为这些治疗方法的瓶颈。这归因于肝癌干细胞（Liver cancer stem cell，LCSC）的致癌、复发、转移和化疗耐药的特性[3]。其中，自噬可以帮助肿瘤干细胞（cancer stem cell，CSC）减少细胞死亡、逆转营养缺乏，获得能量以及生存所需的其他重要元素。肝癌干细胞的缺氧环境进一步激活了自噬，并使 CSC 以更快的速度增殖[5]。本文就自噬及肝癌干细胞在肝细胞癌发生发展中的研究进展作一综述。

1 自噬

1.1 自噬概述

Christiande Duve 于 1963 年首次描述并定义了自噬[6]。在正常细胞内，自噬是一种细胞内降解的过程，

*通讯作者：杨涓

可用于清除衰老或功能失调的细胞器，从而实现细胞内稳态和细胞器的更新。真核细胞中的自噬有 3 种类型，即巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬[7]。自噬涉及以下关键步骤：（1）信号通路调节自噬的启动。AMPK 抑制 mTORC1 复合物的形成，从而减弱 mTORC1 对 ULK1 复合物形成的抑制作用，从而促进自噬囊泡的产生。（2）Beclin-1/VPS34 复合物促进自噬囊泡的延伸。激活的激酶 JNK 通过磷酸化 BCL-2 和 BIM 以释放 Beclin1 来破坏 Beclin1/BCL-2 和 Beclin1/BIM 复合体。游离 Beclin1 激活 VPS34 并与其结合形成复合物，产生的 PI3P 促进自噬囊泡的延伸。（3）ATG12-ATG5 复合物与 ATG16 结合并完成聚合。聚合物复合物 ATG5-ATG12-ATG16L 由 ATG5、ATG12 和 ATG16L 的一系列作用形成，然后，聚合物复合物与自噬囊泡融合。（4）LC3 通过一系列反应插入自噬体。半胱氨酸蛋白酶 ATG4 将 LC3 裂解成 LC3-I，然后被 ATG3、ATG7 和磷脂酰乙醇胺加工形成 LC3-II。随后，LC3-II 进入自噬体中。（5）自噬体和溶酶体融合形成自噬溶酶体。STX17 与 SNAP29 和 VAMP8 结合形成 SNARE 复合物，该复合物转移到自噬体膜上，使溶酶体与自噬体融合并形成自噬溶酶体[8]。

1.2 自噬与肝脏

自噬是由溶酶体介导的细胞分解代谢过程，在维持肝脏中的细胞和代谢稳态方面起着重要作用。在生理条件下，自噬在维持肝脏中的细胞和代谢稳态方面起着重要作用。肝脏中包括氨基酸、葡萄糖和脂质在内的营养物质的波动受到昼夜节律调节，基础肝自噬表现出与身体营养状况波动相协调的节律行为。实质和非实质细胞中的自噬功能障碍可导致各种肝脏疾病，包括非酒精性脂肪肝、酒精相关肝病、药物性肝损伤、胆汁淤积、病毒性肝炎和肝细胞癌[9]。

有研究表明，自噬在调节脂质含量方面起着重要作用，尤其是在肝脏甘油三酯的储存作用中。在营养物质缺少期间，需要脂质的自噬（称为脂肪吞噬）来分解脂肪储存，以提供作为能源替代的脂肪酸。自噬损伤可导致脂肪酸来源短缺，并减缓氨基酸恢复，而氨基酸恢复对于合成核酸和蛋白质以及生成 ATP 以支持细胞代谢至关重要，从而导致正常肝细胞的组织损伤和死亡[10]。急性乙醇暴露抑制 mTORC1 并增加转录因子 EB 的核水平，从而增加自噬水平。自噬作为一种保肝机制，通过降解受损的线粒体来减少肝细胞凋亡和脂肪变性，从而防止急性酒精诱导的肝损伤[11]。自噬通过选择性去除受损的线粒体和 APAP（对乙酰氨基酚）-AD（加合物）来防止 AILI（APAP 引起的药物性肝损伤）。在线粒体/线粒体自噬中，小鼠 APAP 处理后 Parkin 易位到线粒体外膜，小鼠肝脏中 Parkin 的急性敲除抑制线粒体自噬并增加 AILI 。用雷帕霉素或 Torin1 处理以激活自噬的小鼠对 AILI 有保护作用，而用氯喹（CQ）处理以抑制自噬的小鼠增加 AILI[12]。核受体法尼醇 X 受体（FXR）在肝脏和肠道中高度表达，并被胆汁酸激活，FXR 诱导了 Rubicon，这是一种已知的自噬体成熟抑制剂，其被证明可以转录抑制自噬基因，导致肝细胞中自噬活性降低。有研究发现，*Atg5* 或 *Atg7* 缺失而出现肝脏自噬缺陷的小鼠表现出胆汁淤积的特征，包括肝脏和血液中胆汁酸升高、导管反应、FXR 活性受损和肠道微生物群重塑，表明受抑制的肝脏自噬可能反过来导致胆汁淤积症的肝损伤[13]。HCV 感染引起的紫外线辐射抗性相关基因蛋白（UVRAG）表达增加刺激自噬体成熟，而 HCV 感染早期 Rubicon 表达增加抑制自噬体的成熟，导致自噬体积累以维持 HCV 复制，HBV 和 HCV 都有类似的功能，导致自噬体的积累，并允许病毒利用自噬体的膜来促进自身的复制[14]。

通常，自噬通过降解异常蛋白质和受损细胞器来维持体内平衡，从而防止最终导致肿瘤发展的异常细胞的生长。然而，这种自噬机制似乎被癌细胞“劫持”，以回收和再利用由废物代谢产物产生的营养物质，从而支持癌细胞的生长，同时也可以使癌细胞适应压力环境，如缺氧、营养物质缺乏。由于缺氧和活性氧（ROS）增加，HCC 患者的肿瘤可经受缺氧和氧化应激，随后诱导肝细胞自噬。缺氧诱导因子（HIFs）通过调节各种糖酵解基因参与促进肝细胞癌在缺氧应激下的糖酵解适应[15]。在自噬缺陷型肝脏中，已经确定了几种有助于肝脏发病和肿瘤发生的信号通路，包括高迁移率组 1（highmobilitygroupbox1，HMGB1）、Yesassociated-protein（Yap）、雷帕霉素的作用靶标（mTOR）和 p62-Nrf2 通路。在自噬缺陷肝脏的这些信号通路中，p62-Nrf2 通路似乎是核心参与者，并且比 HMGB1、Yap 或 mTOR 对肝脏发病机制和促瘤的影响更深远，抑制 Nrf2 有望成为治疗 HCC 的一种有前途的方法[16]。

2 肝癌干细胞

2.1 肝癌干细胞概述

CSC 具有与正常干细胞相似的特性，包括自我更新和分化。CSC 也称为肿瘤起始细胞（T-IC）或癌症干细胞样细胞，最初是通过异种移植将 AML 细胞注射到 SCID 小鼠中来证明的[17]。肝细胞癌（HCC）的 CSC 称为肝癌干细胞（LCSC），LCSCs 显示出特定的特征，

例如产生新肿瘤的能力，显示异种移植肿瘤的表型、化疗耐药、转移和复发[18]。到目前为止，已经分离出 HCC 的几种表面标志物和侧群细胞（SP），包括 EpCAM（上皮细胞粘附分子）、CD133、CD44、D13、CD90、CD24、CD47 和 OV6、钙通道 α2δ1 亚型 5 和细胞间粘附分子 1（ICAM-1）。其他表面标志物，如 K19、c-kit、ABCG2 和 ALDH，也已被发现，它们通过影响药物外排相关基因表达、生长信号激活以及干细胞相关和抗细胞凋亡途径来单独影响对放疗或化疗的耐药性和肿瘤发生。与其他肿瘤细胞类型相比，LCSCs 具有体内循环能力，可显着促进远处转移和归巢能力。换句话说，LCSCs 促进原发癌细胞的肿瘤生长和移植的继发性肿瘤的转移，导致 HCC 复发[19]。

2.2 肝癌干细胞在肿瘤发生发展中发挥重要作用

HCC 起源于肝脏 CSC。肝脏 CSC 可源于成熟肝细胞的致癌去分化或肝祖细胞的恶性转化。这个过程涉及各种分子信号通路、炎性细胞因子和 miRNA 之间的相互作用。致癌和肿瘤抑制因子 miRNA 之间的不平衡，以及 Wnt/β-catenin、Notch、SHH、BMI-1、JAK/STAT 和 TGF-β 信号通路的异常激活，在肝癌发生中起着至关重要的作用[20]。在肝脏 CSC 中，ADAR1 介导的胶质瘤相关癌基因同源物 1（GLI1）的 RNA 编辑产生甘氨酸（R701G）取代精氨酸，这减少了其与负调节因子的结合，从而增强了 GLI1 核定位以驱动肿瘤发生[21]。LCSC 与化疗（如阿霉素、氟尿嘧啶）和靶向治疗（如索拉非尼）耐药密切相关。例如：CD133（+）CSC 通过激活 AKT/PKB 和 BCL-2 通路介导化疗耐药，在 LCSC 中高度富集的大脑表达的 X 连锁蛋白 1（BEX1）的表观遗传沉默缺失导致 BEX1 介导 β-catenin 程序，从而导致索拉非尼耐药性。Wnt/β-catenin 通路对肝脏再生至关重要，其异常激活与肝癌有关，超过 50%的 HCC 患者表现出 β-catenin 的异常表达[22]。长链非编码 RNA（lncRNA）激活 Wnt/β-catenin 通路，促进 CSCs 的自我更新。一些 miRNA，如 miR-1246、miR-5188、miR-452 和 miR-217，也有助于肝脏 CSCs 的干性。此外，M2 肿瘤相关巨噬细胞分泌 TNF-α，诱导 Wnt/β-catenin 通路，从而促进 EMT 和 CSC[23]。在 HCC 进展过程中，TGF-β 转变为促肿瘤信号，诱导侵袭性表型，如癌细胞增殖、EMT、肿瘤微环境（TME）重塑和免疫逃逸[24]。miRNA 和 Notch 信号转导参与 EMT，导致 HCC 侵袭性和生存率差。miR-199a-3p 诱导 Notch1 沉默，从而降低 HCC 的侵袭性[25]。Hippo 通路的关键组分是 Yes 相关蛋白（YAP）及其相应的转录激活因子 TAZ 蛋白，TAZ 通过激活与 EMT 和血管生成相关的基因来促进 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭[26]。在 HCC 中观察到 SOCS-1 水平降低。STAT3 在人 HCC 中显著激活，并与侵袭性肿瘤行为有关。炎性细胞因子，如 IL-6、IL-10、IL-17 和 IL-23，被认为可驱动 JAK/STAT 信号传导，促进肝癌发生和肿瘤进展[27]。PI3K/AKT/mTOR 通路对 HCC 的肿瘤发生和进展至关重要，PTEN 通过去磷酸化 PI3K 来负向调节该通路，PTEN 突变导致 PI3K/AKT/mTOR 通路过度激活，从而促进肿瘤生长[28]。LCSC 是 HCC 治疗抵抗和复发的核心驱动因素。通过整合单细胞技术、谱系追踪和免疫微环境研究，未来有望开发出针对 CSC 特异性标记物和通路的精准疗法，改善 HCC 患者预后。

3 自噬和肝癌干细胞相互作用

在 LCSCs 中，发现自噬参与了干细胞对自我更新、细胞干性维持和干细胞分化的调节[3]，氯喹对肝癌 Huh7 细胞自噬的抑制作用增强了细胞凋亡，降低了细胞的增殖能力，降低了细胞的球形形成能力。相反，同样的研究表明，诱导自噬后 CD133+细胞的球形形成能力增加，自噬与 CSC 生存和自我更新之间的相互作用已经建立。有研究表明，CAFs（癌症相关成纤维细胞）通过自噬途径促进 HCC 细胞的干细胞样特性，例如自我更新、增殖、肿瘤发生和转移[29]。然而，关于自噬和 LCSC 分化之间的相互关系知之甚少。CCND1 编码细胞周期蛋白 D1，负责视网膜母细胞瘤蛋白的磷酸化和失活。CCND1 的表达上调常见于 HCC 中，且与预后不良和癌症复发相关。结果表明，cyclinD1 的过表达增强了自噬性 LC3-II 和 beclin-1 的表达。相反，当 CCND1 被沉默时，LC3-II 和 beclin-1 的表达均降低，提示自噬在 LCSC 分化中起作用，从而促进 HCC 的进展。有多种不同的 CSC 信号途径也参与了自噬的调控，包括 FGF 信号传导，TGF 信号传导，Notch 信号通路和 Wnt/β-catenin 信号传导[29]。有研究发现，在肝硬化 CSC 生成的机制中，HGF/Met/JNK 和 HGF/Met/STAT3 信号的自噬依赖性激活在肝癌发生中起着至关重要的作用。有研究表明，（组织分化诱导非蛋白编码 RNA）TINCR 可通过 PTBP1/ATG5 调节途径激活自噬，促进 LCSC 自我更新和肿瘤进展，这表示自噬在 LCSC 的干性维持和肝癌进展中起重要作用[30]。自噬和 LCSC 是治疗方案的有吸引力的目标。充当自噬调节剂的氯喹或羟氯喹，带来了一些无法避免的副作用，包括视网膜病变，炎症和对白细胞的影响[19]，也就是说，目前有关自噬在 LCSC 及肝细胞癌的治疗中的相关应用还不

成熟，目前尚无有效的临床试验证实使用自噬抑制剂的肝恶性肿瘤患者预后是否得到较好的改善。并且，长期对自噬（局部和全身性）的抑制可能会导致癌症患者的不良结局，因为尚不清楚该药物是否具有特异性。

4 小结

随着研究的发展，表明自噬与细胞存活、干性以及LCSC的不同性相关性，但是，关于自噬如何参与不同的代谢途径或分子过程的具体机制仍然是我们仍未探索清楚的。LCSC与HCC中自噬的关系将逐步建立，对自噬在HCC中LCSC的生存和生物学中的作用的更深入了解可能会通过鉴定新的生物标志物和药物靶标来提高和改善诊断[9]，并为新治疗方法的发现做出贡献。

参考文献

[1] 王裕新,潘凯枫,李文庆.2022 全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2024,10(03):1-16.

[2] Yamamoto H, Matsui T. Molecular Mechanisms of Macroautophagy, Microautophagy, and Chaperone-Mediated Autophagy. J Nippon Med Sch. 2024;91(1):2-9.

[3] Lee TK, Guan XY, Ma S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma - from origin to clinical implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(1):26-44.

[4] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2022;400(10360):1345-1362.

[5] Aguilar-Gallardo C, Zamorano M, Farias JG, Quevedo KA. Understanding autophagy role in cancer stem cell development. Mol Biol Rep. 2022;49(7):6741-6751.

[6] Deter RL, De Duve C. Influence of glucagon, an inducer of cellular autophagy, on some physical properties of rat liver lysosomes. J Cell Biol. 1967;33(2):437-449.

[7] Wang H, Li X, Zhang Q, et al. Autophagy in Disease Onset and Progression. Aging Dis. 2024;15(4):1646-1671.

[8] Liu S, Yao S, Yang H, Liu S, Wang Y. Autophagy: Regulator of cell death. Cell Death Dis. 2023;14(10):648.

[9] Qian H, Chao X, Williams J, et al. Autophagy in liver diseases: A review. Mol Aspects Med. 2021;82:100973.

[10] Byrnes K, Blessinger S, Bailey NT, Scaife R, Liu G, Khambu B. Therapeutic regulation of autophagy in hepatic metabolism. Acta Pharm Sin B. 2022;12(1):33-49.

[11] Ramachandran A, Akakpo JY, Curry SC, Rumack BH, Jaeschke H. Clinically relevanttherapeutic approaches against acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. Biochem Pharmacol. 2024;228:116056.

[12] Williams JA, Ding WX. Targeting Pink1-Parkin-mediated mitophagy for treating liver injury. Pharmacol Res. 2015;102:264-269.

[13] Song L, Hou Y, Xu D, et al. Hepatic FXR-FGF4 is required for bile acid homeostasis via an FGFR4-LRH-1 signal node under cholestatic stress. Cell Metab. 2025;37(1):104-120.e9.

[14] Su J, Yuan J, Wang F, Li J, Yue L, Yan M. Advances in the study of viruses inhibiting the production of advanced autophagy or interferon through Rubicon to achieve innate immune escape. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2025 Jan;41(1):83-89.

[15] Wong MM, Chan HY, Aziz NA, et al. Interplay of autophagy and cancer stem cells in hepatocellular carcinoma. Mol Biol Rep. 2021;48(4):3695-3717.

[16] Zdanowicz A, Grosicka-Maciąg E. The Interplay between Autophagy and Mitochondria in Cancer. Int J Mol Sci. 2024;25(17):9143.

[17] Loh JJ, Ma S. Hallmarks of cancer stemness. Cell Stem Cell. 2024;31(5):617-639.

[18] Balaji N, Kukal S, Bhat A, Pradhan N, Minocha S, Kumar S. A quartet of cancer stem cell niches in hepatocellular carcinoma. Cytokine Growth Factor Rev. 2024;79:39-51.

[19] Dai X, Guo Y, Hu Y, et al. Immunotherapy for targeting cancer stem cells in hepatocellular carcinoma. Theranostics. 2021;11(7):3489-3501.

[20] Eun J. R. (2025). Overview of hepatocarcinogenesis focusing on cellular origins of livercancer stem cells: a narrative review. Journal of Yeungnam medical science, 42, 3.

[21] Luo J, Gong L, Yang Y, et al. Enhanced mitophagy driven by ADAR1-GLI1 editing supports the self-renewal of cancer stem cells in HCC. Hepatology. 2024;79(1):61-78.

[22] Zhao H, Ling Y, He J, et al. Potential targets and therapeutics for cancer stem cell-based therapy against drug resistance in hepatocellular carcinoma. Drug Resist Updat. 2024;74:101084.

[23] Fu X, Zhang Y, Luo Q, Ju Y, Song G. Targeting the mechano-microenvironment and liver cancer stem cells: a promising therapeutic strategy for liver cancer. Cancer Biol Med. 2023;20(11):816-829.

[24] Gungor MZ, Uysal M, Senturk S. The Bright and the Dark Side of TGF-β Signaling in Hepatocellular Carcinoma: Mechanisms, Dysregulation, and Therapeutic Implications. Cancers (Basel). 2022;14(4):940.

[25] Eun JR. Overview of hepatocarcinogenesis focusing on cellular origins of liver cancer stem cells: a narrative review. J Yeungnam Med Sci. 2025;42:3.

[26] Zhou JC, Wang JL, Ren HZ, Shi XL. Autophagy plays a double-edged sword role in liver diseases. J Physiol Biochem. 2022;78(1):9-17.

[27] Park H, Lee S, Lee J, Moon H, Ro SW. Exploring the JAK/STAT signaling pathway in hepatocellular carcinoma: unraveling signaling complexity and therapeutic implications. Int J Mol Sci. 2023;24:13764.

[28] Ma Q, Chen G, Li Y, Guo Z, Zhang X. The molecular genetics of PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway in the malformations of cortical development. Genes Dis. 2023;11(5):101021.

[29] Yuan M, Tu B, Li H, et al. Cancer-associated fibroblasts employ NUFIP1-dependent autophagy to secrete nucleosides and support pancreatic tumor growth. Nat Cancer. 2022;3(8):945-960.

[30] Shi J, Guo C, Li Y, Ma J. The long noncoding RNA TINCR promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through autophagy activation. Cell Death Dis. 2022;13(11):961.

版权声明：©2025 作者与开放获取期刊研究中心（OAJRC）所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

OPEN ACCESS