

3-甲基腺嘌呤通过抑制自噬通路拮抗白桦脂酸抗肝纤维化效应的机制研究

孔博研, 刘安妮, 欧阳萁, 胡梦玲, 吉卿钰, 吕腾飞, 刘媛*

济宁医学院中西医结合学院 山东济宁

【摘要】目的 探讨 3-甲基腺嘌呤 (3-Methyladenine, 3-MA) 是否通过抑制自噬加重 CCl₄诱导的小鼠肝纤维化。方法 将 50 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组、BA (Betulinic acid, 白桦脂酸) 组、3-MA 处理组、3-MA+BA 组, 每组 10 只。除对照组小鼠给予 1.5ml/kg·d 纯橄榄油腹腔注射外, 余下各组小鼠均按四氯化碳橄榄油溶液 (25%, CCl₄: 橄榄油=1:3), 2ml/kg·d 腹腔注射, 构建肝纤维化模型, 造模第 1 周起同步给予干预药物, 3-MA 处理组及 3-MA+BA 组在腹腔注射 CCl₄橄榄油溶液前 2 小时, 每日 1 次腹腔注射 3-MA (10mg/kg); BA 组及 3-MA+BA 组在 CCl₄ 橄榄油溶液腹腔注射半小时后给予白桦脂酸 30mg/kg 的悬浊液灌胃, 持续干预 6 周。HE 染色评估肝组织病理损伤, 天狼星红苦味酸染色检测胶原纤维沉积; Western blot 检测肝星状细胞活化标志物 α -SMA 的表达水平。结果 与对照组相比, 3-MA 组小鼠血清 ALT、AST 水平显著升高 ($P<0.05$), 3-MA 组小鼠的肝组织较模型组的肝细胞炎症反应明显, 肝脏红色胶原纤维沉积较模型组增多, α -SMA 蛋白表达上调; 3-MA+BA 组血清 ALT、AST 水平较 3-MA 组显著降低 ($t=12.62, P<0.05; t=12.42, P<0.05$), 仅有少量的炎症细胞在汇管区聚集, 细胞水肿及空泡变性较 3-MA 组减轻, 胶原纤维沉积减少 α -SMA 蛋白表达介于 3-MA 组和 BA 组之间; BA 组较 3-MA+BA 组血清中 ALT、AST 水平明显降低, 病理改变明显减轻, 细胞结构较完整, 无明显细胞水肿及空泡变性, 仅汇管区有微量胶原纤维, α -SMA 蛋白表达较模型组明显减少。结论 3-MA 通过抑制自噬显著加重 CCl₄诱导的小鼠肝纤维化, 拮抗白桦脂酸抗肝纤维化的作用。

【关键词】 3-甲基腺嘌呤; 自噬; 肝纤维化; 白桦脂酸; α -平滑肌肌动蛋白

【基金项目】 该研究获得了国家自然科学基金 (82305215)、山东省自然科学基金 (ZR2023MH312) 以及山东省医药卫生科学技术发展项目 (202103030820 和 202203030635) 的支持。

【收稿日期】 2025 年 11 月 16 日 **【出刊日期】** 2025 年 12 月 15 日 **【DOI】** 10.12208/j.ircm.20250044

3-methyladenine antagonizes the anti-hepatic fibrosis effect of betulinic acid by inhibiting the autophagy pathway

Boyan Kong, Anni Liu, Ouyang Qi, Mengling Hu, Qingyu Ji, Tengfei Lv, Yuan Liu*

College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong

【Abstract】Objective To investigate whether 3-methyladenine (3-MA) exacerbates CCl₄-induced liver fibrosis in mice by inhibiting autophagy, thereby antagonizing the anti-fibrotic effect of betulinic acid (BA). **Methods** Fifty SPF-grade male C57BL/6 mice were randomly divided into a control group, a model group, a betulinic acid group, a 3-MA treatment group, and a 3-MA+BA group, with 10 mice in each group. Except for the control group, which received intraperitoneal injections of 1.5 ml/kg·d of pure olive oil, all other groups underwent intraperitoneal injections of a 25% carbon tetrachloride (CCl₄) and olive oil solution (CCl₄: olive oil = 1:3) at 2 ml/kg·d to establish a liver fibrosis model. Interventional drugs were administered simultaneously from the first week of model establishment. The 3-MA treatment group and the 3-MA+BA group received intraperitoneal injections of 3-MA (10 mg/kg) once daily 2 hours before the intraperitoneal injection of the CCl₄ and olive oil solution. The BA group and

*通讯作者: 刘媛

the 3-MA+BA group received gavage with a 30 mg/kg suspension of betulinic acid half an hour after the intraperitoneal injection of the CCl₄ and olive oil solution, with continuous intervention for 6 weeks. Liver histopathological damage was assessed using HE staining, collagen fiber deposition was detected using Sirius red-picroic acid staining, and the expression level of α -smooth muscle actin (α -SMA), a marker of hepatic stellate cell activation, was detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the serum levels of ALT and AST in the 3-MA group were significantly increased ($P<0.05$). The liver tissue of the 3-MA group exhibited more pronounced inflammatory responses in hepatocytes and increased deposition of red collagen fibers in the liver compared with the model group, with upregulation of α -SMA protein expression; The levels of serum ALT and AST in the 3-MA+BA group were significantly lower than those in the 3-MA group ($t=12.62, P<0.05; t=12.42, P<0.05$). Only a small number of inflammatory cells accumulated in the portal area, and cell edema and vacuolar degeneration were less severe than in the 3-MA group. Collagen deposition was reduced, and α -SMA protein expression was between that of the 3-MA group and the BA group. The levels of serum ALT and AST in the BA group were significantly lower than those in the 3-MA+BA group, and the pathological changes were significantly alleviated. The cell structure was relatively intact, with no obvious cell edema or vacuolar degeneration. Only a small amount of collagen fibers were present in the portal area, and α -SMA protein expression was significantly reduced compared to the model group. **Conclusion** 3-MA significantly exacerbates CCl₄-induced liver fibrosis in mice by inhibiting autophagy, antagonizing the anti-fibrotic effect of betulinic acid.

【Keywords】 3-methyladenine; Autophagy; Liver fibrosis; Betulinic acid; α -smooth muscle actin

肝纤维化是由胆道阻塞、乙型/丙型肝炎病毒感染、酒精滥用等多种病因引发的持续性肝损伤及修复反应导致的慢性肝脏病理过程，以细胞外基质过度沉积、炎症发生及肝损伤进展为特征^[1-3]。研究表明，若肝纤维化迁延不愈，约有 33% 的患者将进入肝硬化阶段。肝硬化是肝细胞癌（Hepatocellular carcinoma, HCC）的重要前奏，其患者群体 HCC 的发病率高达 85%，在全球每年造成超过 132 万人的死亡^[4-5]。因此，明确肝纤维化的调控机制具有重要临床意义。肝星状细胞（Hepatic stellate cell, HSC）作为肝脏纤维化进程中核心的效应细胞，其活化状态可通过 α -平滑肌肌动蛋白（ α -smooth muscle actin, α -SMA）这一特异性标志物来反映^[6]。近年来，自噬在肝纤维化中的作用日益受到关注。自噬（Macroautophagy）是细胞内部一种高度保守的自我降解过程，通过形成自噬体包裹细胞内受损的蛋白质、细胞器等成分，并转运至溶酶体进行降解与再循环，从而在应对应激和维持细胞内稳态中发挥核心作用^[7]。自噬与肝纤维化的关系复杂，不同阶段、不同细胞类型中自噬的作用可能存在差异。一方面，肝细胞自噬可以通过调控炎症小体、对抗氧化应激、抑制细胞凋亡等发挥对肝细胞的保护作用^[8]；另一方面，肝细胞自噬也会诱导线粒体自噬，进而促进肝星状

细胞活化、加重炎症反应与氧化应激，加速肝损伤和肝纤维化进程^[9]。

3-MA 是一种经典的自噬抑制剂，可通过选择性抑制 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）的活性，来阻断自噬体形成^[10]，但此抑制剂对于肝星状细胞活化的作用是否与自噬相关，尚未得出明确结论。白桦脂酸是一类源自羽扇豆烷型五环三萜结构的天然化合物，有显著的抗炎、抗氧化等活性^[11]，我们的前期研究已证实 BA 可通过诱导自噬减轻肝纤维化^[12]。因此，本研究以 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化模型为对象，聚焦 3-MA 是否通过抑制自噬加重肝纤维化，明确自噬在肝纤维化中的调控地位，为开发靶向治疗策略提供实验依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级的 C57 雄性小鼠，体重 19±2g，月龄 6-8 周，由济南朋悦实验动物有限公司提供（许可证号 SCXK（鲁）20190003）。本研究严格遵循动物实验伦理原则，实验方案经济宁医学院动物伦理委员会审批通过（JNMC-2023-DW-066）。

1.2 主要试剂与仪器

试剂盒：ALT、AST 试剂盒购于南京建成生物工程研究所。

抑制剂：3-甲基腺嘌呤购于上海 Selleck 公司。

抗体： α -SMA (Rabbit, 1: 1000, Cell Signaling Technology) 和 GAPDH (Rabbit, 1: 1000, Cell Signaling Technology)。

仪器：Kodak Image Station 2000MM 成像系统 (KODAK, USA)，多功能酶标仪及 SDS 电泳系统 (BioRad, USA)，光学显微照相系统 (Nikon, Japan)，EG1160 包埋机 (Leica, Germany)，RM2245 轮转石蜡切片机 (Leica, Germany)。

2 方法

2.1 造模及分组

实验期间保持温度 18-20°C 左右、湿度 65%-70% 左右，小鼠全程给予饮用水及正常营养颗粒饲料，自由摄食饮水。适应性饲养 1 周后，随机分为 5 组，每组 10 只，对照组：对照小鼠均予以 1.5ml/kg·d 纯橄榄油腹腔注射；模型组：四氯化碳橄榄油溶液 (25%，CCl₄：橄榄油=1：3)，2ml/kg·d 腹腔注射；BA 组：造模第 1 周起，在 CCl₄ 橄榄油溶液 (25%，CCl₄：橄榄油=1：3)，2ml/kg·d 腹腔注射半小时后给予白桦脂酸 30mg/kg 的悬浊液；3-MA 处理组：造模第 1 周起，每日腹腔注射 CCl₄ 橄榄油溶液 (2 ml/kg)，且在每次 CCl₄ 注射前 2 小时，每日 1 次腹腔注射 3-MA (10mg/kg)；3-MA+BA 组：造模第 1 周起，在每次 CCl₄ 注射前 2 小时，每日 1 次腹腔注射 3-MA (10mg/kg)，同时每日灌胃白桦脂酸，每天 1 次，持续 6 周。

2.2 标本采集与处理

各实验组造模完成后，腹腔注射 200mg/Kg 戊巴比妥麻醉小鼠后，进行心脏采血，血液室温下静置 4 小时或 4°C 冰箱过夜，于离心机 3000rpm，10 分钟，分离上层血清，置于 -80°C 超低温冰箱以备用。然后取出小鼠肝左叶放于 4% 多聚甲醛 (PFA) 溶液固定，室温放置备用。

2.3 检测小鼠血清 ALT 和 AST 水平

严格依据试剂盒说明书，采用微孔板法进行测定。通过绘制标准曲线，使用酶标仪读取吸光度值，并代入公式计算，最终得出酶的活性浓度。

2.4 免疫印迹法检测肝脏中蛋白质表达

取小鼠肝组织，于 RIPA 裂解液 (RIPA：磷酸酶抑制剂=98：1：1) 中冰上研磨，离心后取上清即为总蛋白。采用 BCA 法测定蛋白浓度并计算上样体积。经加热变性后，等量蛋白样品

通过 SDS-PAGE 进行电泳分离，并转印至 PVDF 膜。随后，用 5% BSA 室温封闭 1 小时，再分别与特定一抗 4°C 孵育过夜及相应的二抗室温孵育 1-2 小时。最后，使用 ECL A/B 液于成像系统下曝光，并分析目标条带的灰度值。

2.5 肝脏组织病理学染色

取小鼠肝组织，经 4% 多聚甲醛固定、石蜡包埋后切片。切片分别进行苏木精-伊红 (HE) 染色以观察肝组织一般形态结构，以及天狼星红 (Sirius Red) 染色以特异性显示胶原纤维，所有染色切片均在光学显微镜下观察并采集图像。

2.6 统计学分析

采用 SPSS16.0 统计软件进行统计学分析，数据采用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示；两独立样本的均数比较采用独立样本 t 检验；多个样本的均数之间比较采用方差分析 One-Way ANOVA, $P<0.05$ 为有统计学差异。方差齐性，采用 LSD 法检验。

3 结果

3.1 3-MA 对小鼠体重的影响

在干预前，各组小鼠初始体重处于相近水平。在 6 周干预期间，对照组小鼠体重呈现持续且稳定的增长趋势。模型组小鼠体重增长速率慢于对照组，表明肝纤维化状态下小鼠整体代谢与生长受轻度抑制。3-MA 组的体重增长速率进一步减慢，提示 3-MA 加重肝纤维化后，小鼠的整体状态进一步恶化。BA 组的体重增长趋势较模型组有所改善，表明白桦脂酸可缓解肝纤维化对小鼠生长的抑制作用。3-MA+BA 组的体重增长速率显著快于 3-MA 单独干预组，与模型组水平相当，提示白桦脂酸可有效拮抗 3-MA 加重肝纤维化带来的生长抑制效应，如图 1 所示。

3.2 3-MA 对小鼠的肝功能的影响

3-MA 组血清中 ALT、AST 水平较正常对照组明显增加，有统计学意义 ($P<0.05$)；与模型组相比，3-MA 组小鼠血清中 ALT、AST 水平均无显著差异 ($P>0.05$)，无明显变化；3-MA+BA 组血清中 ALT、AST 水平较单纯 3-MA 组明显降低 ($t=12.62, P<0.05$ ； $t=12.42, P<0.05$)，BA 组较 3-MA+BA 组血清中 ALT、AST 水平明显降低，如表 1 所示。已研究证明，白桦脂酸可通过诱导自噬拮抗其不利影响，产生保护作用，那么这表明 3-MA 可以通过抑制自噬加重四氯化碳引起的肝损伤。

3.3 3-MA 对小鼠肝脏病理的影响

HE 染色显示, 当给予小鼠腹腔注射自噬抑制剂 3-MA 后, 3-MA 组小鼠的肝组织较模型组的肝细胞炎症反应明显, 有大量炎症细胞在肝窦区、汇管区浸润, 细胞结构不完整, 小叶内肝细胞水肿, 空泡变性明显, 肝索排列紊乱, 局灶肝细胞坏死, 然而 3-MA+BA 组仅有少量的炎症细胞在汇管区聚集, 细胞水肿及空泡变性较单纯 3-MA 组减轻, BA 组病理改变较 3-MA+BA 组明显减轻, 细胞结构较完整, 无明显细胞水肿及空泡变性, 如图 2 所示。

天狼星红染色的结果显示, 3-MA 组红色胶原纤维区域较模型组有所增多, 3-MA+BA 组红色胶原纤维胶原较 3-MA 组减少, BA 组仅有微量胶原纤维分

布在汇管区, 如图 3 所示。

综上, 白桦脂酸可以诱导自噬部分缓解 3-MA 导致的病理损伤; 3-MA 可以抑制白桦脂酸的促进自噬作用, 从而加重四氯化碳引起的小鼠病理损伤。

3.4 3-MA 对 α -SMA 蛋白表达的影响

Western blot 检测结果显示, 3-MA 组 α -SMA 蛋白表达较模型组明显增加 (3-MA VS Model=2.41 \pm 0.04 VS 1.55 \pm 0.07, $P<0.01$), 白桦脂酸组 α -SMA 蛋白表达较模型组明显减少 (BA VS Model=0.67 \pm 0.06 VS 1.55 \pm 0.07, $P<0.01$), 而 3-MA+BA 组 α -SMA 蛋白表达介于 3-MA 组和 BA 组之间, 如图 4, 表 2 所示; 提示 3-MA 抑制白桦脂酸的自噬作用, 增加 α -SMA 蛋白的表达。

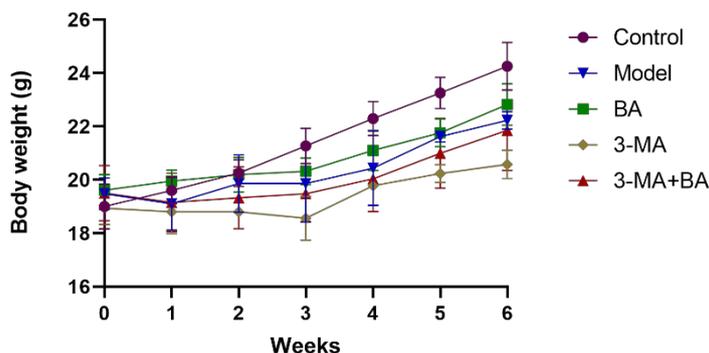


图 1 各组小鼠体重动态变化

注: Control: 空白对照组; Model: 模型组; 3-MA: 3-甲基腺嘌呤; BA: 白桦脂酸组; 3-MA+BA: 3-甲基腺嘌呤+白桦脂酸组

表 1 各组小鼠血清 ALT 和 AST 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, n=10)

Group	ALT	AST
Control	10.07 \pm 0.37	26.79 \pm 0.94
Model	156.94 \pm 7.96*	141.93 \pm 10.70*
3-MA	153.29 \pm 6.73*	141.98 \pm 7.09*
BA	54.24 \pm 4.41* \triangle \diamond	60.26 \pm 6.43* \triangle \diamond
3-MA+BA	123.72 \pm 3.10* \triangle \diamond	90.39 \pm 11.05* \triangle \diamond
F	124.349	89.133
P	<0.001	<0.001

注: 与对照组比, * $P<0.05$; 与模型组比, $\triangle P<0.05$; 与 3-MA 组比, $\diamond P<0.05$, * $P<0.05$, vs Control; $\triangle P<0.05$, vs Model; $\diamond P<0.05$, vs 3-MA

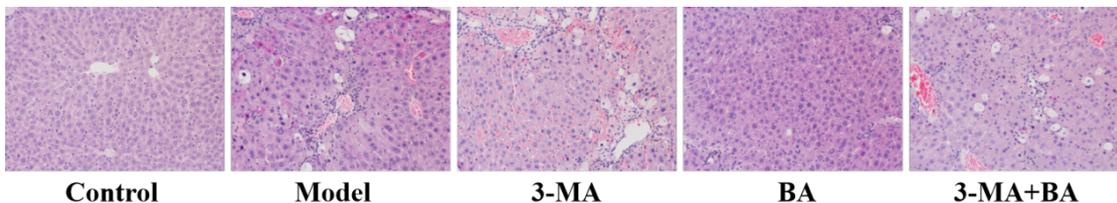


图 2 各组实验小鼠肝组织 HE 染色结果 (200 \times)

注: Control: 空白对照组; Model: 模型组; 3-MA: 3-甲基腺嘌呤; BA: 白桦脂酸组; 3-MA+BA: 3-甲基腺嘌呤+白桦脂酸组

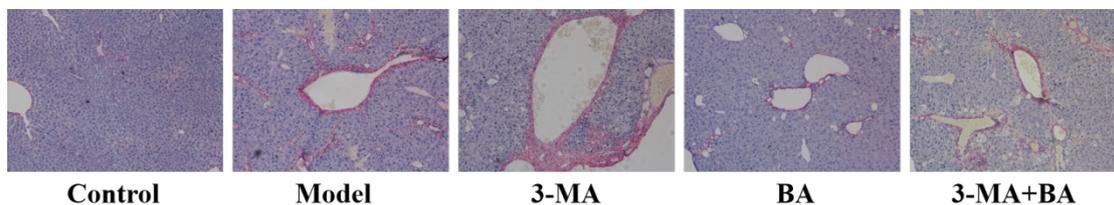
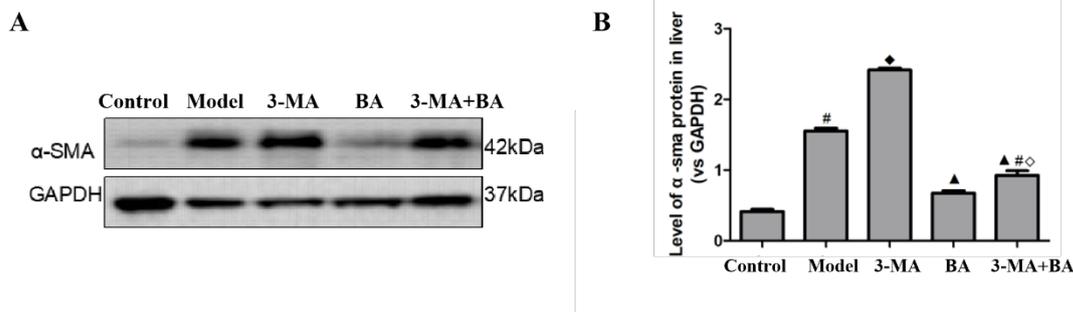


图3 各组实验小鼠肝组织天狼星红染色结果(100×)

注: Control: 空白对照组; Model: 模型组; 3-MA: 3-甲基腺嘌呤; BA: 白桦脂酸组; 3-MA+BA: 3-甲基腺嘌呤+白桦脂酸组

图4 自噬抑制剂 3-MA 影响肝纤维化小鼠 α -SMA 蛋白的表达表2 各组小鼠肝组织 α -SMA 蛋白灰度值 ($\bar{x}\pm S$, n=6)

组别	α -SMA 灰度值	F	P
Control	0.41±0.05		
Model	1.55±0.07 [#]		
3-MA	2.41±0.04 [◆]	349.2	<0.0001
BA	0.67±0.06 [▲]		
3-MA+BA	0.92±0.16 ^{▲#◇}		

注: 与模型组相比, $\blacktriangle P<0.01$; 与 3-MA 组相比, $\#P<0.01$; 与 BA 组相比, $\diamond P<0.05$, $\blacklozenge P<0.01$ $\blacktriangle P<0.01$, vs Model; $\#P<0.01$, vs 3-MA; $\diamond P<0.05$, $\blacklozenge P<0.01$ vs BA

4 讨论

肝纤维化是各类肝损伤引发细胞外基质异常沉积的复杂病理过程。正常状态下肝星状细胞呈静止表型, 肝脏受损后, Kupffer 细胞等分泌炎症细胞因子, 通过旁分泌及自分泌途径激活 HSC。活化的 HSC 转化为表达 α -SMA 的肌成纤维细胞, 大量分泌 ECM 并沉积形成纤维瘢痕, 破坏肝组织结构与功能, 最终可能进展为肝硬化、肝衰竭甚至肝细胞癌^[13-15]。当前, 针对自噬在肝纤维化中的具体功能与机制, 正成为深入研究的焦点。自噬作为一种保守的分解代谢过程, 不仅是细胞在应激条件下存活的关键, 也是维持生理稳态的核心机制^[16]。3-MA 作为一种强效自噬抑制剂, 其核心机制在于抑制 III 型 PI3K (即由 Beclin1 与 Vps34 组成的复合物)。此抑制作用阻碍了双层膜自噬泡的生成, 并防止自噬体对胞内物质的包裹^[17]。但 3-MA 是否能通过抑制自噬调

控 HSC 的活化仍需证明。

本研究实验结果表明, 经 3-MA 处理的 CCl_4 诱导肝纤维化小鼠, 肝组织损伤加重, 体重增长减缓、肝细胞结构破坏、炎症浸润增强、胶原沉积增多, 同时 α -SMA 表达及血清 ALT、AST 水平显著升高, 提示抑制自噬可以促进 HSC 活化并加剧肝纤维化进展。而 3-MA+BA 组体重增长有所改善, 仅有少量的炎症细胞在汇管区聚集, 细胞水肿及空泡变性较 3-MA 组减轻, 胶原纤维沉积减少, α -SMA 表达及肝功能指标较 3-MA 组显著降低。我们前期研究已经证明 BA 可以通过诱导自噬减轻肝纤维化, 而本实验结果表明 3-MA 可以拮抗其作用, 因此我们得出结论, 3-MA 可以通过抑制自噬通路, 拮抗 BA 的抗纤维化效应。3-MA 抑制 III 型 PI3K, 可以进一步抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路下游的自噬启动, 阻断 BA 诱导的自噬流, 从而增强 TGF- β 1/Smad 信号通

路, 促进 HSC 活化与 ECM 沉积, 加重肝纤维化^[18-20]。综上所述, 我们可以得出 3-MA 通过抑制自噬通路拮抗白桦脂酸的抗肝纤维化效应, 这为靶向 3-MA 开发防治肝纤维化的药物奠定了一定的理论基础。

参考文献

- [1] Zhang K, Zhang MX, Meng XX, et al. Targeting GPR65 alleviates hepatic inflammation and fibrosis by suppressing the JNK and NF- κ B pathways. *Mil Med Res*. 2023;10(1):56. Published 2023 Nov 25.
- [2] Bai YM, Yang F, Luo P, et al. Single-cell transcriptomic dissection of the cellular and molecular events underlying the triclosan-induced liver fibrosis in mice. *Mil Med Res*. 2023;10(1):7. Published 2023 Feb 22.
- [3] Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis*. 2021;13(1):e1499.
- [4] 田晓玲,唐陈琴,张彧,等. 基于细胞自噬探讨中医药防治肝纤维化的作用机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2023,25(11):3692-3703.
- [5] Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol*. 2021;75 Suppl 1:S3-S13.
- [6] 原冬伟,刘秋瑾,刘宏睿,等. α -SMA 与 TGF- β 1 在大鼠肝纤维化中的表达及相互关系[J]. 黑龙江八一农垦大学学报,2017,29(5):33-36,98.
- [7] Liu S, Yao S, Yang H, Liu S, Wang Y. Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death Dis*. 2023;14(10):648. Published 2023 Oct 4.
- [8] 胡洋洋,张兴,罗越,等. 自噬对肝衰竭的保护作用机制与临床价值[J]. 临床肝胆病杂志,2023,39(10):2485-2490.
- [9] 曾小晏,曾子键,张子欣,等. 线粒体自噬调节肝纤维化的研究进展[J]. 肝脏,2024,29(11):1315-1318.
- [10] 范银银,王冰莹,张宏,等. 3-甲基腺嘌呤改善四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化及其肠道菌群[J]. 临床检验杂志,2019,37(07):546-549.
- [11] 王悦,张强,李美秋,等. 桦木酸提取、合成及药理作用的研究进展[J]. 生物学通报,2020,55(11):1-5.
- [12] Liu Y, Bi Y, Mo C, et al. Betulinic acid attenuates liver fibrosis by inducing autophagy via the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Nat Med*. 2019;73(1):179-189.
- [13] 郭晓玲,贾战生,张静. 中药逆转肝纤维化的分子机制[J]. 临床肝胆病杂志,2025,41(1):170-175.
- [14] Chang ML, Yang SS. Metabolic Signature of Hepatic Fibrosis: From Individual Pathways to Systems Biology. *Cells*. 2019;8(11):1423. Published 2019 Nov 12.
- [15] Kim HY, Sakane S, Eguileor A, et al. The Origin and Fate of Liver Myofibroblasts. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2024;17(1):93-106.
- [16] Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, Isaka Y. Chloroquine in cancer therapy: a double-edged sword of autophagy. *Cancer Res*. 2013;73(1):3-7.
- [17] 敬前程,刘勇,李果,等. 3MA 抑制自噬降低头颈鳞癌细胞放疗抵抗性的实验研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(5):532-536.
- [18] Zhou Y, Zhang Q, Kong Y, et al. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-Related Protein 1 Activates Primary Hepatic Stellate Cells via Autophagy Regulated by the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway [retraction of: *Dig Dis Sci*. 2020 Feb;65(2):509-523.]. *Dig Dis Sci*. 2024;69(7):2700.
- [19] Liu W, Li S, Qu Z, et al. Betulinic acid induces autophagy-mediated apoptosis through suppression of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and inhibits hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res*. 2019;11(11):6952-6964.
- [20] Huang T, Nie L, Diao H, et al. Bone mesenchymal stem cells attenuate hepatic stellate cell activation and liver fibrosis through REDD1/autophagy pathway. *Stem Cells Transl Med*. 2025;14(7):szaf023.

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