

自噬在肝细胞癌发病中的作用*

李萧雨¹, 杨星¹, 王振², 李素领²

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: 自噬作为机体维持内环境稳态的一种特殊机制, 与肝细胞癌的发生发展密切相关。在肝细胞癌早期, 通过适当提高自噬水平, 可加速细胞“推陈出新”, 有效延缓肝细胞癌进展; 在肝细胞癌中晚期, 过高水平自噬又促进肿瘤进展。因此, 自噬水平对于肝癌发生发展具有双向作用, 这与中医“正邪理论”有相似之处。临床可通过调整正邪平衡、维持自噬水平的方法调控肝细胞癌进程。

关键词: 肝细胞癌; 自噬; “正邪理论”

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.079

中图分类号: R273.57 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2024)03-0468-07

Role of Autophagy in Development of Hepatocellular Carcinoma

LI Xiaoyu¹, YANG Xing¹, WANG Zhen², LI Suling²

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: Autophagy, as a special mechanism for maintaining homeostasis in the body, is closely related to the occurrence and development of hepatocellular carcinoma. In the early stage of hepatocellular carcinoma, increasing autophagy levels appropriately can accelerate "cell renewal" and effectively delay the progression of hepatocellular carcinoma; In the advanced stage of hepatocellular carcinoma, excessive levels of autophagy promote tumor progression. Therefore, the level of autophagy has a bidirectional effect on the occurrence and development of liver cancer, which is similar to the "theory of Zheng Qi and evil factor" in traditional Chinese medicine. Clinically, the progression of hepatocellular carcinoma can be regulated by adjusting the balance between Zheng Qi and evil factor and maintaining autophagy levels.

Key words: hepatocellular carcinoma; autophagy; "theory of Zheng Qi and evil factor"

原发性肝癌在我国常见恶性肿瘤中位列第4。在原发性肝癌的3种类型中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)以75%~85%占比位居高位, 严重威胁人们的生命和健康^[1]。随着研究深入, 更深刻复杂的自噬与HCC关联机制逐渐显露。自噬即“自我吞噬”, 自噬现象仅存在于真核细胞, 目的是通过吞噬细胞自身“有害物质”达到维持机体内环境稳定和物质循环利用。研究证实, 对肿瘤的有

效干预可通过促进或抑制自噬来实现^[2-3]。自噬在HCC早期进程中起到抑制作用; 而后期则呈现一定程度正向作用^[4-5]。正邪理论源自《黄帝内经》, 通过宏观角度把握疾病发生发展, 判断疾病预后, 是中医学重要宏观思维之一^[6]。将宏观正邪理论与微观自噬联系发现, 自噬对HCC的双向调节与中医正邪交争有异曲同工之妙。基于此, 本文立足于正邪理论, 讨论自噬在HCC进展中的作用, 以期对HCC发病机制提供中医理论, 为诊疗HCC提供新理念。

1 自噬的概念及功能

自噬是指在自噬相关基因介导下, 利用溶酶体

* 基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题资助项目(2022JDZX048); 河南省中医管理局科研专项课题项目(20-21ZY1011)

降解自身受损细胞器以及某些大分子物质的过程,在维持细胞内环境稳态方面有着独特作用,属于程序性细胞死亡,其医学概念诞生于20世纪50年代^[7]。根据自噬发生方式的不同,自噬分为分子伴侣介导自噬、巨自噬和微自噬^[8]。巨自噬是目前研究较为深入的自噬。自噬作为持续性研究热点,有研究发现,其与众多疾病,如代谢相关性肝病、肝纤维化、肝癌等存在相关性^[9-13]。自噬进程一般分为自噬激活、自噬小体生成、自噬-溶酶体融合、内容物裂解释放4个阶段^[14-16]。

1.1 自噬激活 一般情况下,机体自噬维持在较低水平,特定应激条件下自噬被激活,自噬水平升高。能量缺乏、蛋白过度聚集、缺氧条件、某些凋亡信号产生、病原体的感染等均是自噬水平升高的诱因。其中,UNC-51样激酶(ULK1)与Ⅲ型磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)复合物是自噬激活的两个核心位点。ULK1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,其与Atg13、FIP200、Atg101组成ULK1自噬调节复合物,该自噬调节复合物的激活是自噬发生的主要上游因素^[17]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)作为ULK1复合物上游调控因子,是PI3K激酶家族成员,在自噬调节中有重要作用,mTOR与不同蛋白亚基结合形成mTORC1与mTORC2两种复合物。mTORC1调控着自噬前体形成、自噬前体延伸、自噬溶酶体融合等多个自噬进程^[18-19]。营养充足条件下,mTORC1可通过mTORC1-AMBRA1-TRAF6信号途径与磷酸化ULK1复合物Atg13、S757、S258位点的方式同时抑制ULK1复合物活性进而阻止自噬发生。研究表明,营养丰富条件下,mTORC1还可抑制ULK1复合物下游效应因子(如VPS34复合物1)的活性进而抑制自噬的开始^[20]。而营养缺乏时,mTORC1失活,从而导致自噬发生。mTOR受腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、PI3K-1/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称AKT)、p53等信号通路影响,其中,对ATP高敏的AMPK关联多个信号通路^[21],在饥饿或细胞能量缺乏状态下被激活,活化的AMPK促进ULK1复合物发生磷酸化,抑制mTORC1途径,进而激活自噬信号^[22]。与ULK1并列的Ⅲ型PI3K复合物由PI3K-3、Beclin1、Atg14、p150等亚基组成,与肿瘤密切相关的Bcl-2因子可与Beclin1竞争性结合,抑制Ⅲ型PI3K复合物的形成,进而抑制自噬现象发生^[23]。在某些应急条件

下,上游特定信号分子使得Bcl-2磷酸化,磷酸化Bcl-2无法再拮抗Ⅲ型PI3K复合物合成,自噬被激活。

1.2 自噬小体生成 ULK1与Beclin1相互作用后激活Vps34复合物活,该复合物磷酸化磷脂酰肌醇(PI3P)后促进了自噬体膜扩展^[24]。自噬相关蛋白Atg7与Atg10泛素样化后与Atg5藕连,结合Atg12后形成Atg5-Atg12复合物,该复合物再与Atg16联合形成Atg12-Atg5-Atg16复合物^[25]。另外,Atg19复合物与Atg11相互作用并与泛素样蛋白Atg8接触后,与磷脂酰乙醇胺(PE)连接形成Atg8-PE复合物。Atg12-Atg5-Atg16和Atg8-PE复合物与跨膜蛋白Atg9一起加入到自噬小体,调控自噬小体扩张^[26]。而对扩张所需自噬体膜的来源,尚不明确,主流学说有内质网膜学说、线粒体膜学说、内吞体学说等^[27]。

1.3 自噬体-溶酶体融合与内容物降解释放 在该阶段中,LC3蛋白羧基端被Atg4酶切后形成胞浆型LC3-I。LC3-I在泛素化Atg3和Atg7体系下修饰后与PE藕连转化为脂质型LC3-II^[28],LC3-II与p62蛋白等相互作用后促进自噬体内内容物转向自噬溶酶体,内容物在溶酶体酶作用下降解后溶酶体膜裂解,达到细胞新陈代谢、推陈出新的目的。此过程被中断后,自噬进程中降解步骤将不能完成。

2 自噬在HCC发展中的作用

自噬调控HCC机制极其复杂,机体常态下,自噬维持在较低水平。应激状态下,自噬被激活,一定程度的高水平自噬为细胞提供生命活动所必需能量。在HCC癌前状态及早期进程中,细胞通过自噬降低不利因素水平,维持自我稳定,抑制肿瘤进展;当HCC发展到一定阶段,突破常态的肿瘤细胞又可利用自噬机制适应缺氧、能量缺乏等环境,加速HCC进展^[4]。研究发现,自噬作为一把“双刃剑”,在肿瘤不同阶段表达水平有显著差异^[29]。有研究发现,ATG5敲除的自噬缺陷小鼠模型中,小鼠发生肝良性肿瘤但不恶变^[30],进一步证实了自噬现象在HCC进程中具有双向调控作用^[5]。自噬通过复杂的机制调控HCC的生长、转移等进程,肿瘤相关基因p53、Ras及相关蛋白mTOR、Bcl-2、Bax、PI3K等交叉关联^[31],与参与自噬的LC3蛋白、Beclin1蛋白、P62蛋白相互作用,在HCC不同阶段起到促进或抑制作用。

2.1 自噬对 HCC 发生发展的抑制作用 自噬通过多种途径抑制 HCC 的发生发展。自噬相关蛋白 ATG 缺乏、p62 蛋白积累、炎症因子介导、IFN- γ 活性减弱等因素在 HCC 进程中具有重要作用^[32],而在癌前状态及 HCC 早期阶段,自噬可通过调控上述因素抑制 HCC 进程^[33]。

炎症因子的持续刺激是导致 HCC 发展的重要因素。自噬可通过抑制炎症因子间接减缓 HCC 进展。研究发现,降低白细胞介素-35(interleukin-35, IL-35)水平能提高 LC3-II 与 Beclin1 表达水平,促进自噬,进而降解 p62 蛋白,抑制肿瘤发生^[34]。炎症趋化因子 17 能降低自噬水平,并通过相关通路刺激 HCC 侵袭^[35]。实验表明,敲除 ATG16L1 的小鼠中,自噬现象明显减少,炎症因子 IL-1 β 、IL-18 显著升高,刺激细胞向癌细胞的转变^[36]。p62 蛋白是用于检测自噬水平的标志性自噬底物^[37],自噬现象维持细胞内 p62 蛋白正常水平,该蛋白过度累积可能促进 HCC 发生。有学者发现,在 HCC 组织中具有大量 p62 细胞内透明体^[38],细胞中高水平的 p62 表达通过激活 mTORC1 通路免除癌细胞死亡,并通过 Wnt/ β -catenin 经典通路调控肝癌细胞转移^[32]。因此,自噬现象通过降解 p62 蛋白在一定程度上抑制 HCC 发生。有分析显示,Beclin1 的表达可负向调控 HCC 中的 AFP、肝硬化和血管侵犯程度,可用于判断预后^[39]。Kiruthiga 等^[40]发现,肿瘤抑制因子受 Beclin1 通路影响,激活该通路可提高自噬水平发挥抗肿瘤效应。实验表明,Beclin1 缺乏的小鼠因自噬水平明显不足,HCC 形成风险显著增加^[41]。有研究证实,自噬可增强 IFN γ 活性进而抑制 HCC 进展^[42]。

2.2 自噬对 HCC 发生发展的促进作用 自噬在 HCC 中后期阶段的增殖、转移、浸润等过程中具有重要作用,肿瘤细胞生存于低氧环境下,低氧诱导因子 HIF1 α 通过特定途径促使自噬现象产生,由自噬介导的高迁移率族蛋白 HMGB1 与胞质中 mtDNA 作用,通过激活 TLR9 通路。同时,缺氧环境诱导 mTOR 通路下调,共同促进肿瘤细胞生长^[43]。研究表明,自噬可通过介导某些黏附信号调控肝癌细胞的转移,抑制自噬水平后 HCC 肝外转移明显减少^[44]。Li 等^[45]发现,Beclin1 信号通路可受上游因子骨形成蛋白 4 调控抑制 HCC 的侵袭能力。Liang 等^[46]通过靶向干预肝癌细胞,敲除叉头框蛋白后,自噬水平被抑制,进而抑制 HCC 增殖。

上皮-间充质转化(epithelial-tomesenchymal

transition, EMT) 是肿瘤发生发展重要机制,可通过 HIF-1 α 、Wnt/ β -catenin、AKT/PI3K/mTOR 等多条信号通路调控 HCC 进展^[47]。自噬与 EMT 之间存在复杂联系,在肿瘤细胞中,自噬对 EMT 存在促进与拮抗双重作用^[48],这可能与 HCC 分级有关。在中晚期 HCC 阶段,自噬可能通过促进 EMT 调控 HCC 转移扩散。有实验证实,在肝癌细胞中加入自噬抑制剂或敲低 ATG3,可导致 EMT 降低,减少 HCC 侵害^[49]。

氧化应激是指机体细胞氧化还原失衡状态,在 HCC 中,氧化应激可能和缺氧条件相互影响,肿瘤细胞持续的炎症刺激及高水平增殖能力均与氧化应激相关。氧化反应产生一定活性氧(reactive oxygen species, ROS),ROS 过度积累超出氧化应激机制负荷后氧化还原稳态失衡,正常细胞受损。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 与 Keap1 组成的复合物是维持正常氧化反应的重要屏障,肿瘤细胞中堆积的 p62 与 Nrf2 竞争性结合 Keap1,导致 Nrf2 激活,促进了 HCC 发展^[50]。有研究表明,自噬水平升高可通过降解氧化线粒体和脂质减缓 ROS 对肝癌细胞的损伤^[51]。

3 “正邪理论”与细胞自噬的相关性

3.1 自噬稳态与正气 正邪之争贯穿于疾病发生发展进程,并决定疾病预后。正气充盛,邪气衰弱则病情较轻,病程较短,预后良好;正气羸弱,邪气强盛则病情为重,病程绵长,预后多差。基于正邪理论的发病观认为,正气虚弱是疾病产生的内在前提,贼邪盛猛是外在因素,疾病是二者相互作用的结果,交相影响,不可分割。常态下,正气在机体中发挥平和的温阳作用;应激状况下,正气发挥奋起抗邪的抵御作用。而自噬作为机体生而兼具的生理机制,本身属于正气范畴,可发挥以下作用:常态下,低水平自噬通过“推陈出新”维持细胞内环境稳态与物质循环利用,类似正气平和和温阳的作用;一定程度应激条件下,自噬水平适度升高,加速细胞新陈代谢,或者通过主动诱导程序性死亡的方式来抵抗细胞不可逆进程,类似正气抵御邪气的作用。当机体受到邪气侵袭,特定上游信号调控自噬通路激活,细胞主动降解已损害细胞器等为机体提供充足能量,犹如邪气初犯,正气应激鼓舞,奋起抗邪。若邪气久留,自噬受上游信号持续激活,过多细胞器及蛋白质被分解,大量细胞程序性死亡,导致机体内病理产物累积,犹如邪气不服,正邪拉锯,日久消磨正气,邪气虽衰而正

气亦羸,导致痰浊、水湿、血瘀等多种实邪内生。

3.2 自噬失衡与邪气 研究表明,过高水平自噬或过低水平自噬均可导致疾病产生^[52-53]。这与正邪理论正气不及与邪气太过的发病观异曲同工。贼邪迅猛太过相当过高水平自噬;正气虚弱不足相当过低水平自噬。笔者认为,自噬现象是宏观正邪理论在微观角度的体现,正邪理论是包括自噬在内诸多微观机制的宏观总和。不难看出,自噬的本质是具有一定限度的细胞自我保护机制,该机制只在一定程度内稳定。HCC 癌前状态及早期阶段,肝细胞自噬水平的显著降低,提示机体正气已被邪气压制,此时应以提高自噬水平,清除细胞累积过多的损坏细胞器及蛋白质(攻邪)为主,兼顾扶正;中后期阶段肝癌细胞又可利用高水平自噬交联其他机制,为自身增殖转移提供充足能量供应并预防凋亡发生。此时癌毒顽固,正气日久不支,治疗应以扶正为主,兼顾祛邪。

4 历代基于正邪理论对 HCC 的研究

正邪理论为中医独特理论,由《黄帝内经》首次提出^[6]。《黄帝内经》中正气尚带有四时八风、时令方位之气的致病性。本文“正气”的概念以宋代《素问遗篇》中“正气存内,邪不可干”生理性概念为参考^[54],泛指机体免疫力、抗邪能力、恢复力等正向作用力;邪气则泛指外感六淫、内伤七情、湿毒痰瘀等^[55]。关于正邪应用,后世医家或重扶正、或重攻邪,但均以正气为本,邪气为标。扶正祛邪已成为中医治疗疾病的宏观大法。HCC 在中医学中无固定病名,依据临床症状,可将其归于“臃胀”“癥瘕”“肝积”等范畴。“鼓胀”一词首见于《黄帝内经》,后人多作“臃胀”。《格致余论》记载:“清浊相混,隧道壅塞,气化浊血瘀郁而为热……《经》曰臃胀是也。”《难经·五十六难》首先提出五脏之积的概念,其中“肝之积,名曰肥气,在左肋下,如覆杯”又将肝积称为肥气。李东垣据此创制“肥气丸”治疗肝积,多被后世沿用。《医宗必读》记载:“积之所成,正气不足,而后邪气踞之。”指出了正邪交争在积聚发病中的作用。“癥瘕”一词首见于《伤寒论》,曰:“此结为癥瘕,必有疟母,急治之,宜鳖甲煎丸。”《医碥》记载:“瘕疝积聚之类,(脉)沉实有力可治,虚弱者死。”以脉象揣度机体正气,指出了正气在癥瘕积聚中的重要作用。关于癥瘕的中医病机,《冯氏锦囊秘录》记载:“癥者,定于一处而不移。瘕者,是因伤血得之……又名血结。”上述古籍记载的“臃胀”“癥

瘕”等均有血瘀的基本病机,HCC 诸多中医证型中以血瘀证最多^[56]。正如《医宗金鉴》歌括记载:“五积六聚分脏腑,七癥八瘕气血凝。”笔者认为,HCC 迁延难愈,久来正气必虚,而肝木之病,最侮脾土,土虚精微失去正化而成瘀成痰,故基于正邪理论,HCC 以正虚为本,以痰浊、血瘀实邪为标。

5 中医药现代研究进展

稳固正气、祛除邪气是中医治疗疾病追求的目标,也是疾病向愈的必然要求。实际临证中,临床应注重个人体质差异及疾病特质,扶正与祛邪有所侧重、有所兼顾,针对病症有是之证,用是之药。辨证与辨病相结合对所立处方有的放矢,达到治愈疾病、缓解症状的目的。自噬作为机体细胞高度保守的调节机制,在 HCC 发病进程中具有重要且复杂的作用。

5.1 促进自噬进而抑制 HCC 早期进展 在 HCC 癌前状态或早期阶段,应通过提高细胞自噬活性,加速细胞“推陈出新”力度,侧重攻邪进而祛除细胞代谢生成过多的痰瘀实邪产物,防止邪气过度侵蚀而肝细胞自噬水平长期受抑致使细胞加速向癌转化。临床常选用化痰除湿、化痰散结的中药攻邪,如红花、丹参、防己、鳖甲煎丸等。研究发现,化痰除湿类中药粉防己中的粉防己碱可通过激活自噬或逆转 EMT,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路活性进而抑制 HCC 进展^[57]。化痰类中药丹参可抑制肿瘤相关因子表达、逆转 EMT,降低 HCC 侵蚀性^[58],其有效成分丹参酮还被证明有促进 LC3 - I 与 LC3 - II 转化诱导自噬,抑制 HCC 发病的作用^[59]。红花中的有效成分红花多糖可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 的经典通路诱导癌细胞自噬和凋亡^[60]。研究发现,鳖甲煎丸可显著改善 HCC 患者症状、延长生存期^[61]。研究表明,苦参碱可抑制肝癌进程,其作用机制可能是通过抑制 p - MTOR 蛋白的表达上调自噬,进而发挥抗肿瘤作用^[62]。另外,山药中有效成分薯蓣皂素通过抑制 mTOR 表达提高 LC3 与 Beclin1 水平,促进自噬进而抑制 HCC 进展的作用已被证实^[63]。

5.2 抑制自噬进而减缓 HCC 中晚期进展 在 HCC 中晚期阶段,癌细胞通过自噬获取充足能量供应,正常细胞长期受累,癌毒瘀阻,正气迁延日损,无力驱邪外出。此时,以侧重扶正固本为主,兼顾祛邪。临床常选扶正固本、益气养脾之品培补正气,如生晒参、黄芪、山药等。中药通过多通路、多靶点干预 HCC,在缓解症状、化疗增敏、延缓进展等方面有显著作用。黄芪中的黄芪多糖也可调控 Bel - 2 的

表达抑制自噬,进而发挥抗肿瘤作用^[64]。人参皂苷CK也可通过调控自噬经典通路诱导肝癌细胞BEL-7404自噬^[65]。lncRNA介导多种癌症发生,在调控肝恶性肿瘤进程中具有重要作用^[66]。有研究证实,鳖甲煎丸可通过调控lncRNA SNHG5/miRNA-26α-5p/GSK-3β信号轴干预小鼠肝癌进展^[67]。

6 “扶正祛邪”指导HCC的治疗

在HCC中医辨治经验中,以正邪理论为指导,按照病患体质及HCC分期针对性用药十分重要。研究表明,气虚血瘀证为肝癌最常见证型,且在肝癌I、II、III期中虚证分布具有显著差异^[68]。国医大师周仲瑛认为,肝癌以瘀毒内蕴、肝脾虚伤为基本病机,常用药物有八月札、土鳖虫、穿山甲、莪术、鳖甲、水红花子等^[69]。有文献提出,肝癌早期,正气未衰,治疗应侧重祛邪解毒化瘀,中晚期正虚邪恋,治疗以扶正为主^[70]。辛凯旋亦认为,正虚是肝癌发病基础,气滞瘀毒为病理因素,治疗善用丸剂取效^[71]。董克礼认为,本虚标实是HCC根本病机,治疗时以扶正祛邪为本,重视活血化瘀之法^[72]。赵文霞十分重视血瘀在原发性肝癌中的重要作用,基于不同肝癌阶段,从破血逐瘀、活血化瘀、搜络祛瘀论治肝癌^[73]。李素领认为,正气不足、瘀毒互结是HCC的基本病机,在该病机基础上提出“四攻一补”的基本治则,并针对患者体质、病程阶段及次要兼证平衡正邪关系^[74]。由此可见,中医正邪理论可用于指导细胞自噬在HCC治疗中应用,并有助于更深入研究自噬调控HCC的作用机制。在癌前状态或HCC发病初期,借助自噬机制,以中医正邪理论为指导调控自噬水平太过与不及,从而维持机体正邪稳态平衡可能是防治HCC的重要新思路。

7 结语

正邪理论是中医宏观把握疾病变化的重要方法,贯穿疾病发生、发展、康复整个进程;自噬是现代医学从微观角度了解生命现象的重要机制,在调控HCC进程中有着重要作用。目前,自噬进程整体机制尚未被完全阐明;中药调控自噬的双向性及自噬在HCC中的双向作用关联亦有待分析;通过中药干预自噬机制来治疗HCC与其肝癌分期的关系较为模糊。随着微观自噬机制研究的不断深入,正邪理论或可作为指导,有助于深入理解复杂自噬机制,并发挥中医药特长,为中西医结合防治HCC提供新思

路,为HCC现代科学研究提供中医学理论支持。

参考文献:

- [1] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145 - 1158.
- [2] 杨静帆, 李敏艳, 秦燕勤, 等. 川陈皮素的药理活性研究进展[J]. *中医学报*, 2023, 38(4): 719 - 725.
- [3] SIQUEIRA M D S, RIBEIRO R M, TRAVASSOS L H. Autophagy and its interaction with intracellular bacterial pathogens[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 935.
- [4] YAZDANI H O, HUANG H, TSUNG A. Autophagy: dual response in the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 91.
- [5] ONORATI A V, DYCZYNSKI M, OJHA R, et al. Targeting autophagy in cancer[J]. *Cancer*, 2018, 124(16): 3307 - 3318.
- [6] 刘又嘉, 龙承星, 贺璐, 等. 中医正邪理论的微生物生态学思考[J]. *中国微生物生态学杂志*, 2017, 29(3): 367 - 369, 373.
- [7] ICHIMIYA T, YAMAKAWA T, HIRANO T, et al. Autophagy and autophagy-related diseases: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8974.
- [8] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728 - 741.
- [9] 彭云鹤, 李媛, 张衍, 等. 自噬与肝纤维化及中医药调控的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(4): 52 - 55, 63.
- [10] 冯雯敏, 苏安宇, 黄小玲, 等. 古方黄芪散调控AMPK/mTOR自噬信号通路改善肝脏脂肪变性的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(10): 21 - 30.
- [11] 高利昆, 袁静萍, 洪莉. 细胞自噬与肿瘤治疗的研究进展[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2020, 29(2): 183 - 187.
- [12] 吴智煌, 沈瑶, 冯敏, 等. 肝纤维化分子机制的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(4): 445 - 448.
- [13] 赵文廷, 卢秉久. 基于“阳化气, 阴成形”与自噬的微观联系探讨代谢相关脂肪性肝病的中医药防治[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(1): 145 - 147.
- [14] LI L F, XU J, HE L, et al. The role of autophagy in cardiac hypertrophy[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2016, 48(6): 491 - 500.
- [15] LEVINE B, KLIONSKY D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy[J]. *Dev Cell*, 2004, 6(4): 463 - 477.
- [16] NISHIDA K, TANEIKE M, OTSU K. The role of autophagic degradation in the heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78: 73 - 79.

- [17] SIVA SANKAR D, HU Z H, DENGJEL J. The complex interplay between ULK1 and protein phosphatases in autophagy regulation[J]. *Autophagy*, 2022, 18(2): 455–456.
- [18] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361–371.
- [19] CORNU M, ALBERT V, HALL M N. mTOR in aging, metabolism and cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23(1): 53–62.
- [20] NAZIO F, STRAPPAZZON F, ANTONIOLI M, et al. mTOR inhibits autophagy by controlling ULK1 ubiquitylation, self-association and function through AMBRA1 and TRAF6[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(4): 406–416.
- [21] SALT I P, HARDIE D G. AMP-activated protein kinase: an ubiquitous signaling pathway with key roles in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2017, 120(11): 1825–1841.
- [22] CASIMIRO M C, DI SANTE G, DI ROCCO A, et al. Cyclin D1 restrains oncogene-induced autophagy by regulating the AMPK-LKB1 signaling axis[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 3391–3405.
- [23] 许国平, 杨鹏, 祁宏. Bcl-2 蛋白家族调节凋亡和自噬信号通路的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(6): 1127–1134.
- [24] QIAN X, LI X J, CAI Q S, et al. Phosphoglycerate kinase 1 phosphorylates Beclin1 to induce autophagy[J]. *Mol Cell*, 2017, 65(5): 917–931.
- [25] 陈佳锋, 傅修涛, 丁振斌. 自噬调控多功能蛋白 p62/SQSTM1 参与肿瘤及其微环境的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(2): 321–326.
- [26] MIZUSHIMA N. The ATG conjugation systems in autophagy[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 63: 1–10.
- [27] 李文, 魏科, 冯杜. 自噬体膜的来源[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(10): 957–962.
- [28] HUANG R, XU Y F, WAN W, et al. Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(3): 456–466.
- [29] 林彤, 沙永强, 陈泽雄. 中药活性成分诱导肝细胞癌自噬的体外实验研究进展[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(34): 49–52, 56.
- [30] BOTBOL Y, GUERRERO-ROS I, MACIAN F. Key roles of autophagy in regulating T-cell function[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(6): 1326–1334.
- [31] POILLET-PEREZ L, WHITE E. Role of tumor and host autophagy in cancer metabolism[J]. *Genes Dev*, 2019, 33(11/12): 610–619.
- [32] XING M T, LI P, WANG X, et al. Overexpression of p62/IMP2 can promote cell migration in hepatocellular carcinoma via activation of the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cancers*, 2019, 12(1): 7.
- [33] 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.
- [34] 易言, 陈青松, 吴忠均. 下调 IL35 通过上调自噬相关蛋白表达而抑制肝细胞癌侵袭和迁移[J]. *陆军军医大学学报*, 2023, 45(5): 441–449.
- [35] WANG L P, LI H T, ZHEN Z J, et al. CXCL17 promotes cell metastasis and inhibits autophagy via the LKB1-AMPK pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Gene*, 2019, 690: 129–136.
- [36] LARABI A, BARNICH N, NGUYEN H T T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 38–51.
- [37] DENK H, STUMPTNER C, ABUJA P M, et al. Sequestosome 1/p62-related pathways as therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(5): 393–406.
- [38] BARTOLINI D, DALLAGLIO K, TORQUATO P, et al. Nr2-p62 autophagy pathway and its response to oxidative stress in hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Res*, 2018, 193: 54–71.
- [39] LIANG C J, LI W, GE H, et al. Role of Beclin1 expression in patients with hepatocellular carcinoma; a meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 2387–2397.
- [40] KIRUTHIGA C, DEVI K P, NABAVI S M, et al. Autophagy: a potential therapeutic target of polyphenols in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(3): 562.
- [41] HUANG F, WANG B R, WANG Y G. Role of autophagy in tumorigenesis, metastasis, targeted therapy and drug resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(41): 4643–4651.
- [42] LI P Y, DU Q, CAO Z X, et al. Interferon-gamma induces autophagy with growth inhibition and cell death in human hepatocellular carcinoma (HCC) cells through interferon-regulatory factor-1 (IRF-1)[J]. *Cancer Lett*, 2012, 314(2): 213–222.
- [43] ZHAO M Y, YANG M H, YANG L C, et al. HMGB1 regulates autophagy through increasing transcriptional activities of JNK and ERK in human myeloid leukemia cells[J]. *BMB Rep*, 2011, 44(9): 601–606.
- [44] MOWERS E E, SHARIFI M N, MACLEOD K F. Functions of autophagy in the tumor microenvironment and cancer metastasis[J]. *FEBS J*, 2018, 285(10): 1751–1766.
- [45] LI X Q, GAO L, ZHENG L J, et al. BMP4-mediated autophagy is involved in the metastasis of hepatocellular carcinoma via JNK/Beclin1 signaling[J]. *Am J Transl Res*,

- 2020,12(6):3068-3077.
- [46] LIANG C, DONG Z B, CAI X L, et al. Hypoxia induces sorafenib resistance mediated by autophagy via activating FOXO3a in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2020,11(11):1017.
- [47] 王声善, 林宇宁, 吕贝贝, 等. 肝癌细胞上皮-间质转化及其信号通路研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020,38(7):173-180.
- [48] 李泊宁, 赖东梅. 自噬在肿瘤上皮间质转化中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017,37(9):1271-1274,1270.
- [49] CHEN H T, LIU H, MAO M J, et al. Crosstalk between autophagy and epithelial-mesenchymal transition and its application in cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2019,18(1):101.
- [50] 王雨露, 许笑阳, 俞晓菡, 等. 氧化应激与自噬在肝癌发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2020,36(2):426-429.
- [51] HELMUT K S, SEBASTIAN M. The role of Cytochrom P450E1 in Alcoholic Liver Disease and alcohol mediated carcinogenesis[J]. Z Gastroenterol, 2019,57(1):37-45.
- [52] ZHANG H L, PULESTON D J, SIMON A K. Autophagy and immune senescence[J]. Trends Mol Med, 2016,22(8):671-686.
- [53] MARTINEZ-LOPEZ N, GARCIA-MACIA M, SAHU S, et al. Autophagy in the CNS and periphery coordinate lipophagy and lipolysis in the brown adipose tissue and liver[J]. Cell Metab, 2016,23(1):113-127.
- [54] 石翎笙, 贺娟. 《黄帝内经》“正气”概念内涵辨析[J]. 北京中医药大学学报, 2020,43(6):469-474.
- [55] 陈腾飞, 刘清泉. 浅述中医“正气”理论[J]. 环球中医药, 2016,9(11):1332-1335.
- [56] 王松. 原发性肝癌中医证型分布规律及其相关性研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [57] 朱金霞, 刘光伟, 杨培伟. 中医药调控 Wnt/ β -catenin 通路治疗肝癌的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023,29(4):679-686.
- [58] 丘佩容, 邓鑫, 陈泽山, 等. 丹参抗肝癌潜在机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023,41(1):103-106.
- [59] LUO Y, SONG L, WANG X Y, et al. Uncovering the mechanisms of cryptotanshinone as a therapeutic agent against hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2020,11:1264.
- [60] 白皓天, 杨婧, 李娅兰, 等. 红花多糖对人肝癌细胞凋亡和自噬的影响及潜在机制[J]. 中国药房, 2022,33(24):2962-2967,2972.
- [61] 王靖雯, 邵明义, 符宇, 等. 基于中医真实世界数据的鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的疗效评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023,29(5):158-164.
- [62] 侯敏杰, 林淑璇, 吕洋. 苦参碱对食管癌 Eca-109 细胞自噬的影响及作用机制[J]. 新乡医学院学报, 2023,40(10):901-908.
- [63] 丘佩容, 陈泽山, 朱文琳, 等. 中药对肝细胞癌相关信号通路的影响及潜在机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022,28(23):264-272.
- [64] 杜芳, 董立江. 黄芪多糖抑制人肝癌细胞增殖的作用机制研究[J]. 华西药学杂志, 2020,35(4):402-406.
- [65] 陈佳欣, 闫岩, 张学武, 等. 人参皂苷 Compound K 通过调控 AKT/mTOR 通路诱导人肝癌细胞自噬作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2020,31(6):1347-1350.
- [66] 常宇, 胡云峰, 苏亚妮, 等. 长链非编码 RNA 靶向调控自噬对结直肠癌化疗治疗敏感性的影响研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2022,39(10):983-987.
- [67] 邵范雷, 陈秋平, 毕倩, 等. 鳖甲煎丸调控 lncRNA SNHG5/miRNA-26a-5p/GSK-3 β 信号轴干预原发性肝癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024,30(4):107-113.
- [68] 翟笑枫, 顾瞻, 陈喆, 等. 559 例原发性肝癌患者中医证候分布规律研究[J]. 中医杂志, 2016,57(12):1053-1056.
- [69] 张宾. 基于数据挖掘技术研究周仲瑛教授辨治原发性肝癌经验及学术思想[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [70] 郑春榕, 阮清发. 康氏学术流派在原发性肝癌治疗中的经验拾萃[J]. 医学信息, 2021,34(5):169-171.
- [71] 王效红, 孙丽霞, 辛凯旋, 等. 辛凯旋教授治疗原发性肝癌经验撷英[J]. 浙江中医药大学学报, 2020,44(12):1200-1204,1209.
- [72] 肖岚, 朱宏, 张婷, 等. 董克礼教授治疗原发性肝癌临床经验[J]. 陕西中医, 2020,41(11):1639-1642.
- [73] 李霞, 刘文平, 冯全生, 等. 刍议肝癌之瘀[J]. 中华中医药杂志, 2022,37(12):7158-7161.
- [74] 韩欣欣, 李素领. 李素领治疗原发性肝癌经验拾萃[J]. 中医药学报, 2019,47(6):69-72.

收稿日期:2023-09-20

作者简介:李萧雨(1998-),男,河南新乡人,硕士研究生,研究方向:中医内科学。

通信作者:李素领,主任医师,教授,研究方向:中医内科学。
E-mail:hk-lsl@163.com

编辑:秦小川