

## 细胞自噬在肝细胞癌侵袭转移中的作用及生物学意义

朱朋飞, 秦建民

朱朋飞, 秦建民, 上海中医药大学附属普陀医院普外科 上海市 200062  
秦建民, 教授, 主任医师, 主要从事肝癌术后复发与侵袭转移机制与靶向治疗的研究。  
上海市普陀区肝胆胰重点专科基金资助项目, No. 2012B162  
作者贡献分布: 本文综述由朱朋飞完成; 秦建民审校。  
通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院普外科. [jianminqin68@hotmail.com](mailto:jianminqin68@hotmail.com)  
电话: 021-22233219  
收稿日期: 2015-03-06 修回日期: 2015-03-27  
接受日期: 2015-04-01 在线出版日期: 2015-05-08

### Role of cell autophagy in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma

Peng-Fei Zhu, Jian-Min Qin

Peng-Fei Zhu, Jian-Min Qin, Department of General Surgery, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China  
Supported by: the Key Specialty Program of Hepatobiliary & Pancreas of Putuo District of Shanghai, No. 2012B162  
Correspondence to: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. [jianminqin68@hotmail.com](mailto:jianminqin68@hotmail.com)  
Received: 2015-03-06 Revised: 2015-03-27  
Accepted: 2015-04-01 Published online: 2015-05-08

### Abstract

Invasion and metastasis often occur in hepatocellular carcinoma. Since there have been no effective preventive or therapeutic modalities currently available, patients with hepatocellular carcinoma have a poor prognosis. Autophagy is an important mechanism that regulates and controls cell proliferation, differentiation and death.

Autophagy can be induced when nutrients and oxygen of which tumor cells need are lack. Nutrients and energy can be supplied by degrading the intracellular organelles and proteins to maintain the tumor cell growth, but excessive autophagy leads to cell death. Autophagy is bidirectionally regulated during the occurrence and development of hepatocellular carcinoma. Studying cell autophagy may provide key molecules and therapeutic targets being closely related to invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma, which will provide a new theoretical basis and direction for the prevention and treatment of invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Invasion; Autophagy; Metastasis

Zhu PF, Qin JM. Role of cell autophagy in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2029-2035 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2029.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2029>

### 摘要

肝细胞癌极易发生侵袭转移, 目前尚未有特效防治方法, 严重影响患者生存和预后。自噬是细胞生长发育、成熟分化及死亡的重要调控机制, 肿瘤细胞生长需要的营养物质和氧不足时诱发自噬发生, 通过降解细胞内蛋白质及细胞器提供营养及能量, 利于肿瘤细胞生长和转移, 但过度自噬导致细胞死亡。自噬在肝细胞癌发生与发展中具有双向调

□背景资料  
肝细胞癌极易发生侵袭转移, 目前尚未有特效防治方法, 严重影响患者生存和预后。自噬在肝细胞癌发生与发展中具有双向调节作用, 利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和治疗靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向。

□同行评议者  
虞必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科

## ■ 研究前沿

自噬在肝细胞癌发生与发展的不同阶段具有不同的生物学作用, 在营养物质缺乏时, 肝癌细胞不仅通过自噬促进肝癌细胞侵袭转移, 当自噬相关蛋白如Beclin-1表达异常时, 自噬又可抑制肝癌细胞侵袭转移, 但关于自噬双向调节作用的时机和确切机制目前仍不清楚, 深入阐明自噬双向调节作用的时机和机制, 是防治肝癌细胞侵袭转移的关键。

节作用, 利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和治疗靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞癌; 侵袭; 自噬; 转移

核心提示: 自噬对肝细胞癌的发生与发展具有“双刃剑”作用, 肝癌细胞既可以通过提高自噬活性来增强其对代谢应激的耐受能力, 维持其生存; 亦可通过吞噬受损的细胞器或胞质蛋白, 细胞可能会因为过度自噬而导致死亡。

朱鹏飞, 秦建民. 细胞自噬在肝细胞癌侵袭转移中的作用及生物学意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(13): 2029-2035  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2029.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2029>

## 0 引言

肝细胞癌是全球第五大最常见的恶性肿瘤, 居男性恶性肿瘤发病率第5位, 癌症死亡原因的第2位, 居女性发病率第7位, 癌症死亡原因的第6位<sup>[1,2]</sup>。在中国, 每年超过10万例癌症患者死于肝癌, 肝切除或肝移植是治疗肝癌最有效的方法, 但肝细胞癌恶性程度高, 大多数肝细胞癌确诊时已属中晚期, 手术切除率仅为20%-30%, 术后5年生存率为30%-50%, 复发转移率超过60%, 严重影响疗效和患者预后<sup>[3-6]</sup>。其他非手术治疗如化疗、肝动脉栓塞化疗、消融治疗、立体定向放射治疗, 受患者肝功能、肿瘤大小和数目、化疗药物不良反应及多药耐药等因素影响, 不能有效防止肿瘤复发与转移<sup>[7-9]</sup>。分子靶向治疗是近年来新兴的肝细胞癌治疗方法, 针对肝癌细胞基因、酶、信号转导通路中关键分子等, 采用封闭受体、抑制血管生成、阻断信号转导通路等方法作用于肿瘤细胞特定的靶点, 特异性地抑制肿瘤细胞生长, 显著改善肝癌疗效和提高总生存期, 但很难做到精准靶向, 存在耐药、“非靶向作用”及其引起的不良反应<sup>[10,11]</sup>。因此深入探讨肝细胞癌发生、发展的机制, 是提高肝细胞治疗效果和预后的关键所在。

侵袭和转移是肝细胞癌最具有的特征之一, 肿瘤细胞侵袭、转移涉及癌细胞

局部浸润、血管内渗、运输、外渗和定植。上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)在促进肿瘤细胞转移中发挥至关重要的作用, 癌细胞经过EMT的形态变化, 通过黏附分子与其他细胞或与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)相连, 在黏附分子如E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白等参与导致细胞连接松动, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)如MMP-2和MMP-9帮助消化ECM, 使癌细胞获得侵袭、转移能力<sup>[12,13]</sup>。肿瘤微环境中细胞如肝星状细胞、成纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞等分泌生长因子促进肿瘤细胞的生长及血管形成, 或产生有助于恶性转化的促炎性细胞因子和趋化因子<sup>[14]</sup>。在上述因素作用下使肝癌细胞获得较强的侵袭和迁移能力。

自噬(autophagy)是细胞生长发育、成熟分化及死亡的重要调控机制, 是一种进化上高度保守的以降解细胞内大分子物质和受损细胞器等来维持代谢平衡及细胞环境稳定的分解代谢途径<sup>[15,16]</sup>。近年来研究<sup>[17-19]</sup>发现细胞自噬在肿瘤的发生发展中具有重要的生物学作用, 肿瘤生长需要大量的氧和营养物质, 当其营养和氧不足以提供其生长时, 就诱发自噬发生。细胞自噬通过降解细胞内蛋白质及细胞器为肿瘤细胞的生长提供营养及能量, 使肿瘤细胞免受凋亡和坏死, 肿瘤的晚期出现较多, 尤其在肿瘤中心区域肿瘤细胞发生自噬, 为肿瘤细胞的转移提供了有利的条件。然而应用二乙基亚硝胺化学致癌物诱发大鼠肝癌过程中研究<sup>[20,21]</sup>发现癌变前期的肝细胞自噬活性下降, 自噬相关基因Beclin-1缺失与肝细胞癌的恶性行为和预后密切相关, 自噬具有抑制肝癌发生的作用。细胞自噬与肿瘤的发生具有一些相同的上游信号调控通路, P13K/Akt能够抑制细胞自噬, 同时有促进肿瘤细胞增生的作用; 而PTEN、UVRAG、Beclin-1可以增强细胞自噬, 同时抑制肿瘤发生<sup>[22,23]</sup>。自噬在肝癌细胞耐受缺氧环境、抵抗化疗和发展等过程中发挥着重要作用, 不同条件下自噬是发挥促进还是抑制肿瘤生长的作用, 主要取决于细胞状态以及所处的环境和刺激因素<sup>[24-26]</sup>。因此, 本文结合相关文献, 分析各种条件下肝癌细胞的自噬情况对肝细胞癌发生、发展的抑制或促进双向作用, 探讨细胞自噬在肝癌细胞侵袭、转移的

生物学作用, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供理论基础。

## 1 自噬在肝细胞癌侵袭转移中双向调控作用

**1.1 自噬促进肝细胞癌侵袭转移** 营养物质缺乏时, 细胞会向营养丰富的地方转移, 这是细胞的生物特性所决定的, 而在营养缺乏时, 细胞的自噬功能被激活。李俊等<sup>[27]</sup>针对营养剥夺时自噬与肝癌细胞的侵袭研究, 结果发现营养缺乏时肝癌细胞内的点状自噬体明显增多, 自噬特异性蛋白LC3由LC3-I 到LC3-II 的表型转换和自噬底物蛋白P62的表达明显减少, 表明营养缺乏时肝癌细胞自噬能力增强, 同时肝癌细胞的侵袭能力增强; 而沉默自噬基因 *Atg3* 和 *Atg5* 抑制肝癌细胞自噬时, 发现营养缺乏不能增强肝癌细胞的侵袭能力, 说明自噬可能是肝癌细胞在应激时侵袭能力增强的重要机制之一。Bif-1(Bax interacting factor-1)通过与自噬相关蛋白Beclin-1相互作用影响肝癌细胞自噬过程中自噬体形成, Fan等<sup>[28]</sup>通过免疫组织化学技术检测肝癌组织发现肝癌组织细胞Bif-1表达显著高于邻近肝组织, Bif-1过表达与肝癌组织低分化和低生存密切相关, 表明 *Bif-1* 作为一种癌基因诱发肝癌细胞发生自噬参与肝癌形成与发展。Li等<sup>[29]</sup>研究发现肝癌患者肿瘤组织区域内有大量中性粒细胞, 肝癌患者中性粒细胞显著表达自噬相关蛋白LC3, 应用透明质酸片段能够触发中性粒细胞功能性LC3表达增加和自噬体形成, 抑制Erk1/2、P38和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号激活能够显著消弱肿瘤引起的自噬。同时发现中性粒细胞自噬增加能够增加转移相关蛋白致瘤素M和MMP-9表达, 导致肝癌细胞迁移与转移发生。自噬除了能够促进肝癌的发生发展以外, 能够诱导肝癌细胞侵袭转移相关基因表达, 从而增强肝癌细胞侵袭能力。Lock等<sup>[30]</sup>研究发现发现自噬可以促进致癌基因 *Ras* 的表达, 将致癌基因 *Ras* 导入上皮细胞中, 当自噬相关基因被抑制时, 细胞的运动能力及转移能力均被抑制; 不抑制自噬相关基因时, 细胞的侵袭能力得到恢复, 表明这些自噬缺陷的细胞不能表达细胞侵袭相关致癌基因 *Ras*, 导致自噬通过协调产生多种分泌因子促进癌细胞侵袭作用降低。

LC3是酵母自噬相关蛋白8(Atg9)基因的

哺乳类同源基因, 是自噬过程中必不可少的蛋白。LC3存在两种形式: LC3-I 及LC3-II, 在自噬发生时, I 型LC3经过泛素样修饰, 与自噬泡膜表面的磷脂酰乙醇胺(PE)结合, 形成II型LC3(即LC3-II), LC3-II 特异性结合于自噬泡膜表面, 在自噬泡的形成过程中起到必要作用, 可以作为自噬体的标志蛋白, 反映细胞自噬的活性<sup>[31]</sup>。Peng等<sup>[32]</sup>证实肝癌的转移组织中自噬是高表达的, 免疫沉淀显示LC3-II/LC3-I 比值明显升高, P62明显下降, 提示肝癌组织中自噬通路是激活的。宋孟琦等<sup>[33]</sup>研究发现LC3-II 在肝细胞癌组织中的阳性表达率显著低于正常肝组织(47.92% vs 83.33%,  $P<0.05$ ), TNM分期为III+IV期的患者LC3-II 的阳性表达率显著低于TNM分期为I + II 期的患者, 且分化程度越差, LC3-II 的表达阳性率越低, 说明LC3-II 的表达与TNM分期、分化程度呈负相关, 结果表明肝癌细胞中的自噬活性受到抑制或者自噬潜能降低, 参与了肝细胞癌的发生和恶性程度的进展。Wu等<sup>[34]</sup>采用组织芯片技术发现肝细胞癌组织LC3B表达与血管侵犯、淋巴结转移和Beclin-1表达密切相关, 高表达LC3B的肝癌患者5年生存率显著低于低表达LC3B的肝癌患者, 研究表明LC3B可以作为判断肝细胞癌患者预后指标和潜在分子靶向治疗的靶点。

**1.2 自噬抑制肝细胞癌的侵袭转移** Twist1是EMT的调控因子, 促进内皮细胞的增殖、迁移以及ECM重塑, 改善局部微循环, 有利于肝癌的发生与发展<sup>[35]</sup>。Qiang等<sup>[36]</sup>体内、外研究发现自噬底物蛋白P62通过Twist1促进肝癌细胞增殖、迁移和肿瘤生长。在有自噬能力的细胞中, Twist1可能会被自噬作用和蛋白酶体降解, 但在自噬缺陷的细胞中, Twist1的降解过程会被自噬体阻断, 因为积累的P62会和Twist1结合, 抑制Twist1被蛋白酶降解, 从而抑制自噬导致P62蛋白的积累, 促进肝癌的侵袭转移, 而激活自噬可以抑制肝癌的侵袭转移。肿瘤分泌血管生成因子, 调节肿瘤血管的生成。肝细胞癌是一种高度血管化的肿瘤, 需要大量的滋养血管为肝癌细胞的生长和增殖提供足够的血液氧和营养物质, 因此血管的形成在肿瘤的恶性转化、生长、侵袭和转移具有重要作用。*Beclin-1* 基因定位于高尔基体, 参与PI3K复合物的形成和自噬体的组成, *Beclin-1* 表达缺失

**□ 相关报道**  
国内外相关文献通过检测肝癌组织与自噬相关蛋白表达情况和肝癌临床分期与预后进行相关分析; 通过体外饥饿培养肝癌细胞采用分子生物学技术干预与自噬相关蛋白表达, 观察自噬发生时肝癌细胞侵袭能力变化, 说明自噬在肝癌侵袭与转移中重要生物学作用。



### 创新盘点

本文通过复习近3-5年来国内外有关自噬与肝细胞癌研究的文献,首次较为系统地阐述自噬的双向调节作用在肝细胞癌侵袭转移中的生物学作用。为能够更好地利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和确定治疗新靶点,以及对肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的研究方向。

导致细胞自噬能力下降是肿瘤发生的主要原因之一<sup>[37]</sup>。Qiu等<sup>[38]</sup>在肝癌组织中检测到自噬相关蛋白Beclin-1显著表达,而在正常肝癌组织中表达明显较低,并且Beclin-1的表达与肝细胞癌的病理分级、肝硬化背景和血管侵袭呈负相关。肝细胞癌组织病理Edmondson分级I-II级中Beclin-1的表达明显高于III-IV级,肝硬化和血管侵袭的肝癌组织中Beclin-1表达明显低于没有肝硬化和血管侵袭的肝癌组织。研究表明肝癌细胞的增殖、浸润、转移和血管的形成与自噬基因*Beclin-1*的表达缺失密切相关,Beclin-1蛋白具有抑制肝癌细胞的增殖、浸润、转移和血管的形成作用。Shi等<sup>[39]</sup>通过体外培养高度恶性肝癌细胞HCC-LM3和HCC-LM6,研究发现自噬缺乏与肝癌细胞高度恶性表型密切相关,自噬相关基因*Beclin-1*在肝癌组织低表达,结果表明肝癌细胞自噬缺乏和凋亡能力的改变与肿瘤进展和差的预后密切相关。Osman等<sup>[40]</sup>通过免疫组织化学技术检测肝癌组织发现Beclin-1表达缺失率为49.2%,Beclin-1表达与低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )表达密切相关,在缺氧情况下,Beclin-1表达与肝细胞癌肿瘤数目、组织分级、大小和分期呈负相关,Beclin-1低表达与HIF-1 $\alpha$ 高表达导致肝细胞癌发展和较差的预后。Yang等<sup>[41]</sup>应用桑叶多酚提取物(polyphenol from the mulberry leaves extract, MLPE)作用于转染*p53*基因的Hep3B肝癌细胞,结果发现MLPE通过AMPK/PI3K/Akt和Bcl-2家族信号通路诱导肝癌细胞自噬相关基因*LC3*和*Beclin-1*表达增加,导致肝癌死亡,抑制肝癌细胞增殖和侵袭。Lan等<sup>[42]</sup>通过建立大鼠原位移植肝癌模型和乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)转基因小鼠模型,结果发现肝癌细胞自噬水平与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关肝细胞癌组织中miR-224表达呈负相关,miR-224通过沉默他的靶基因*Smad4*发挥癌基因作用,促进肝肿瘤形成和肝癌细胞迁移。诱导细胞自噬或抑制miR-224表达能够有效抑制肝肿瘤形成。通过降解miR-224,自噬能够抑制HBV相关肝细胞癌的形成与发展。杨威等<sup>[43]</sup>研究发现肝癌组织Beclin-1的表达与肿瘤病理分级、有无门静脉或胆管癌栓有关,表明Beclin-1的表达缺失在肝细胞癌恶性增殖、浸润、转移过程中具有重要生物学作用。

## 2 自噬在肝细胞癌侵袭转移防治中的作用

肝细胞癌极易发生侵袭转移,严重影响患者生存和预后,虽然化疗、生物免疫和分子靶向药物等治疗在一定程度上防治肝癌侵袭转移,但目前尚未有特效的防治方法,针对肝癌细胞自噬的研究,为肝细胞癌侵袭转移防治提供了理论基础。叶献词等<sup>[44]</sup>联合细胞自噬促进剂雷帕霉素体外作用于HepG2肝癌细胞,结果发现雷帕霉素显著提高了HepG2细胞对顺铂药物的敏感性,降低HepG2细胞的体外侵袭能力。Peng等<sup>[45]</sup>通过建立鼠HCC-LM3肝细胞癌肺转移模型,肿瘤内应用自噬抑制剂(AFP-Cre/LoxP-shRNA)能显著抑制肝癌细胞肺转移,表明基于肝细胞癌组织自噬的特异性靶向治疗是防治肝细胞癌转移新的治疗策略。美洛昔康作为环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)抑制剂,通过上调肝癌细胞E-cadherin的表达和下调MMP-2表达抑制肝癌细胞的迁移能力,但同时上调肝癌细胞Beclin-1和LC3-II诱导肝癌细胞自噬而保护肝癌细胞不受美洛昔康诱导凋亡作用,抑制肝癌细胞自噬显著提高美洛昔康抑制肝癌细胞增殖、迁移能力<sup>[46]</sup>。Li等<sup>[47]</sup>在饥饿状态下激发HepG2和BEL-7402肝癌细胞自噬发生,从而诱导肝癌细胞EMT使肝癌细胞侵袭能力增加,通过siRNA技术沉默HepG2和BEL-7402肝癌细胞自噬相关基因*Atg3*和*Atg7*,结果发现在饥饿状态下能够抑制肝癌细胞侵袭,表明抑制肝癌细胞自噬能够降低肝癌细胞侵袭转移能力。Liao等<sup>[48]</sup>应用AZD2014作为小分子mTOR抑制剂,能够特异抑制mTOR复合物1和2,分别作用于体外培养人不同肝癌细胞HCC-LM3、Huh-7、SMMC-7721和HepG2,结果发现AZD2014通过抑制肝癌细胞自噬作用,显著抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和EMT,诱导肝癌细胞凋亡,是一种有潜在应用前景的分子靶向治疗制剂。

## 3 结论

肝细胞癌侵袭与转移过程中,细胞自噬所起的作用有所差异,转移早期自噬能限制肿瘤中的坏死与炎症,间接抑制肝癌细胞的转移;而在转移后期当肝癌细胞穿过血管或定居身体其他器官时,自噬会保护应激的肿瘤细胞,从而促进肝癌细胞的转移<sup>[49,50]</sup>。因此自噬对肝细胞癌的发生与发展具有“双刃剑”作用,肝癌细

胞既可以通过提高自噬活性来增强其对代谢应激的耐受能力, 维持其生存; 亦可通过吞噬受损的细胞器或胞质蛋白, 细胞可能会因为过度自噬而导致死亡<sup>[26,51]</sup>。由此可见自噬在肝细胞癌侵袭转移中具有复杂而重要的生物学作用, 深入研究自噬在肝细胞癌发生发展不同阶段中的活性程度及具体调控机制, 能够更好地利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和确定治疗新靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向。

#### 4 参考文献

- Liu K, Shi Y, Guo XH, Ouyang YB, Wang SS, Liu DJ, Wang AN, Li N, Chen DX. Phosphorylated AKT inhibits the apoptosis induced by DRAM-mediated mitophagy in hepatocellular carcinoma by preventing the translocation of DRAM to mitochondria. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1078 [PMID: 24556693 DOI: 10.1038/cddis.2014.51]
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang LQ, Yang GS, Wu MC, Yu WF. A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 739-750 [PMID: 20607551 DOI: 10.1007/s00432-010-0935-3]
- Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 424-432 [PMID: 17597707]
- Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, Ming Lam C, Ng KK, Ching Chan S. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg* 2011; 253: 745-758 [PMID: 21475015 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182111195]
- Vivarelli M, Risaliti A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: strategies to avoid tumor recurrence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4741-4746 [PMID: 22147974 DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4741]
- Kim DG. Differentially expressed genes associated with hepatitis B virus HBx and MHBs protein function in hepatocellular carcinoma. *Methods Mol Biol* 2006; 317: 141-155 [PMID: 16264227]
- Shi M, Chen JA, Lin XJ, Guo RP, Yuan YF, Chen MS, Zhang YQ, Li JQ. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 264-269 [PMID: 20066748 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.264]
- Germano D, Daniele B. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3087-3099 [PMID: 24696596 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3087]
- 张文杰, 禄韶英. 肝细胞癌分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2011; 19: 331-337
- Shin JW, Chung YH. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: current and future. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6144-6155 [PMID: 24115810 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6144]
- Wang Y, Bu F, Royer C, Serres S, Larkin JR, Soto MS, Sibson NR, Salter V, Fritzsche F, Turnquist C, Koch S, Zak J, Zhong S, Wu G, Liang A, Olofsen PA, Moch H, Hancock DC, Downward J, Goldin RD, Zhao J, Tong X, Guo Y, Lu X. ASP2 controls epithelial plasticity and inhibits metastasis through  $\beta$ -catenin-dependent regulation of ZEB1. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 1092-1104 [PMID: 25344754 DOI: 10.1038/ncb3050]
- Liu M, Jiang L, Guan XY. The genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma: a recent update. *Protein Cell* 2014; 5: 673-691 [PMID: 24916440 DOI: 10.1007/s13238-014-0065-9]
- Yang JD, Nakamura I, Roberts LR. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 35-43 [PMID: 20946957 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.007]
- Wang XY, Fan XS, Cai L, Liu S, Cong XF, Chen X. Lysophosphatidic acid rescues bone mesenchymal stem cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Apoptosis* 2015; 20: 273-284 [PMID: 25633408 DOI: 10.1007/s10495-014-1074-0]
- Kim DG, Jung KH, Lee DG, Yoon JH, Choi KS, Kwon SW, Shen HM, Morgan MJ, Hong SS, Kim YS. 20(S)-Ginsenoside Rg3 is a novel inhibitor of autophagy and sensitizes hepatocellular carcinoma to doxorubicin. *Oncotarget* 2014; 5: 4438-4451 [PMID: 24970805]
- Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* 2006; 441: 437-443 [PMID: 16724055]
- Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, Mukherjee C, Shi Y, Gélinas C, Fan Y, Nelson DA, Jin S, White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10: 51-64 [PMID: 16843265]
- Brech A, Ahlquist T, Lothe RA, Stenmark H. Autophagy in tumour suppression and promotion. *Mol Oncol* 2009; 3: 366-375 [PMID: 19559660 DOI: 10.1016/j.molonc.2009.05.007]
- Kisen GO, Tessitore L, Costelli P, Gordon PB, Schwarze PE, Baccino FM, Seglen PO. Reduced autophagic activity in primary rat hepatocellular carcinoma and ascites hepatoma cells. *Carcinogenesis* 1993; 14: 2501-2505 [PMID: 8269618]
- Ding ZB, Shi YH, Zhou J, Qiu SJ, Xu Y, Dai Z, Shi GM, Wang XY, Ke AW, Wu B, Fan J. Association of autophagy defect with a malignant phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 9167-9175 [PMID: 19010888 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1573]
- Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489-501 [PMID: 12094235]
- Liang C, Feng P, Ku B, Dotan I, Canaani D, Oh

**应用要点**  
通过系统地阐述自噬的双向调节作用在肝细胞癌侵袭转移中的不同生物学作用, 能够更好地利用自噬发现更多的与肝细胞癌侵袭转移密切相关新的关键分子和确定治疗新靶点, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供新的理论依据和方向。

## □名词解释

肿瘤细胞定植: 是指原发灶肿瘤细胞不断增生, 离开主灶进入循环系统, 随血流传播滞留于合适的环境进一步聚集生长。

- BH, Jung JU. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 688-699 [PMID: 16799551]
- 24 Du H, Yang W, Chen L, Shi M, Seewoo V, Wang J, Lin A, Liu Z, Qiu W. Role of autophagy in resistance to oxaliplatin in hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep* 2012; 27: 143-150 [PMID: 21935576 DOI: 10.3892/or.2011.1464]
- 25 Guo XL, Li D, Hu F, Song JR, Zhang SS, Deng WJ, Sun K, Zhao QD, Xie XQ, Song YJ, Wu MC, Wei LX. Targeting autophagy potentiates chemotherapy-induced apoptosis and proliferation inhibition in hepatocarcinoma cells. *Cancer Lett* 2012; 320: 171-179 [PMID: 22406827 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.03.002]
- 26 Choi KS. Autophagy and cancer. *Exp Mol Med* 2012; 44: 109-120 [PMID: 22257886 DOI: 10.3858/emmm.2012.44.2.033]
- 27 李俊, 杨斌, 郭瑜, 郑启昌, 彭滔, 柯文波, 张磊, 熊俊. 营养剥夺通过诱导自噬促进肝癌细胞侵袭. 华中科技大学学报(医学版) 2012; 41: 513-517
- 28 Fan R, Miao Y, Shan X, Qian H, Song C, Wu G, Chen Y, Zha W. Bif-1 is overexpressed in hepatocellular carcinoma and correlates with shortened patient survival. *Oncol Lett* 2012; 3: 851-854 [PMID: 22741005]
- 29 Li XF, Chen DP, Ouyang FZ, Chen MM, Wu Y, Kuang DM, Zheng L. Increased autophagy sustains the survival and pro-tumourigenic effects of neutrophils in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015; 62: 131-139 [PMID: 25152203 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.023]
- 30 Lock R, Kenific CM, Leidal AM, Salas E, Debnath J. Autophagy-dependent production of secreted factors facilitates oncogenic RAS-driven invasion. *Cancer Discov* 2014; 4: 466-479 [PMID: 24513958 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0841]
- 31 Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? *J Clin Invest* 2005; 115: 2679-2688 [PMID: 16200202]
- 32 Peng YF, Shi YH, Shen YH, Ding ZB, Ke AW, Zhou J, Qiu SJ, Fan J. Promoting colonization in metastatic HCC cells by modulation of autophagy. *PLoS One* 2013; 8: e74407 [PMID: 24058558 DOI: 10.1371/journal.pone.0074407]
- 33 宋孟琦, 薛寅凯, 孙运秀, 龚东伟, 程平, 陈立波. 自噬相关哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、微管相关蛋白1轻链3-β在肝细胞癌组织中的表达及其临床意义. 中华实验外科杂志 2014; 31: 1108-1110
- 34 Wu DH, Jia CC, Chen J, Lin ZX, Ruan DY, Li X, Lin Q, Min-Dong XK, Wan XB, Cheng N, Chen ZH, Xing YF, Wu XY, Wen JY. Autophagic LC3B overexpression correlates with malignant progression and predicts a poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 12225-12233 [PMID: 25256671 DOI: 10.1007/s13277-014-2531-7]
- 35 陈婧, 孙保存. Twist1、MMP-2及MMP-9在肝细胞肝癌血管生成中的表达及意义. 天津医药 2011; 39: 193-195
- 36 Qiang L, Zhao B, Ming M, Wang N, He TC, Hwang S, Thorburn A, He YY. Regulation of cell proliferation and migration by p62 through stabilization of Twist1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 9241-9246 [PMID: 24927592 DOI: 10.1073/pnas.1322913111]
- 37 郭晓东, 皋月娟, 万维, 李瑞生, 周艳贤, 赵景民, 段学章, 李进. 原发性肝细胞癌组织中Beclin-1的表达及其意义. 现代生物医学进展杂志 2013; 13: 85-87
- 38 Qiu DM, Wang GL, Chen L, Xu YY, He S, Cao XL, Qin J, Zhou JM, Zhang YX, E Q. The expression of beclin-1, an autophagic gene, in hepatocellular carcinoma associated with clinical pathological and prognostic significance. *BMC Cancer* 2014; 14: 327 [PMID: 24885292 DOI: 10.1186/1471-2407-14-327]
- 39 Shi YH, Ding ZB, Zhou J, Qiu SJ, Fan J. Prognostic significance of Beclin 1-dependent apoptotic activity in hepatocellular carcinoma. *Autophagy* 2009; 5: 380-382 [PMID: 19145109]
- 40 Osman NA, Abd El-Rehim DM, Kamal IM. Defective Beclin-1 and elevated hypoxia-inducible factor (HIF)-1α expression are closely linked to tumorigenesis, differentiation, and progression of hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015 Jan 17. [Epub ahead of print] [PMID: 25596085]
- 41 Yang TP, Lee HJ, Ou TT, Chang YJ, Wang CJ. Mulberry leaf polyphenol extract induced apoptosis involving regulation of adenosine monophosphate-activated protein kinase/fatty acid synthase in a p53-negative hepatocellular carcinoma cell. *J Agric Food Chem* 2012; 60: 6891-6898 [PMID: 22676643 DOI: 10.1021/jf302183x]
- 42 Lan SH, Wu SY, Zuchini R, Lin XZ, Su IJ, Tsai TF, Lin YJ, Wu CT, Liu HS. Autophagy suppresses tumorigenesis of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma through degradation of microRNA-224. *Hepatology* 2014; 59: 505-517 [PMID: 23913306 DOI: 10.1002/hep.26659]
- 43 杨威, 杨红杰, 莫瑞祥, 李西融, 廖文胜, 张慧明, 崔凌飞. Beclin-1在人肝癌组织中的表达及TGF-β对肝癌细胞增殖的影响. 国际检验医学杂志 2015; 36: 108-109
- 44 叶献词, 薛刚, 束庆文. 雷帕霉素联合顺铂诱导肝癌细胞凋亡和自噬及对细胞侵袭力的影响. 中华临床医师杂志 2014; 8: 1293-1297
- 45 Peng YF, Shi YH, Ding ZB, Ke AW, Gu CY, Hui B, Zhou J, Qiu SJ, Dai Z, Fan J. Autophagy inhibition suppresses pulmonary metastasis of HCC in mice via impairing anoikis resistance and colonization of HCC cells. *Autophagy* 2013; 9: 2056-2068 [PMID: 24157892 DOI: 10.4161/auto.26398]
- 46 Dong X, Li R, Xiu P, Dong X, Xu Z, Zhai B, Liu F, Jiang H, Sun X, Li J, Qiao H. Meloxicam executes its antitumor effects against hepatocellular carcinoma in COX-2- dependent and -independent pathways. *PLoS One* 2014; 9: e92864 [PMID: 24675684 DOI: 10.1371/journal.pone.0092864.eCollection]
- 47 Li J, Yang B, Zhou Q, Wu Y, Shang D, Guo Y, Song Z, Zheng Q, Xiong J. Autophagy promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through activation of epithelial-mesenchymal transition. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1343-1351 [PMID: 23430956 DOI: 10.1093/carcin/bgt063]
- 48 Liao H, Huang Y, Guo B, Liang B, Liu X, Ou H, Jiang C, Li X, Yang D. Dramatic antitumor effects of the dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor AZD2014 in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 125-139 [PMID: 25628925]

- 49 Kuang DM, Zhao Q, Peng C, Xu J, Zhang JP, Wu C, Zheng L. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J Exp Med* 2009; 206: 1327-1337 [PMID: 19451266 DOI: 10.1084/jem.20082173]
- 50 Zhang J, Yang Z, Xie L, Xu L, Xu D, Liu X. Statins, autophagy and cancer metastasis. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 745-752 [PMID: 23147595 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.11.001]
- 51 Apel A, Zentgraf H, Büchler MW, Herr I. Autophagy-A double-edged sword in oncology. *Int J Cancer* 2009; 125: 991-995 [PMID: 19452527 DOI: 10.1002/ijc.24500]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



**□ 同行评价**  
该文系统分析了各种条件下肝癌细胞的自噬情况对肝细胞癌发生、发展的抑制或促进双向作用, 探讨细胞自噬在肝癌细胞侵袭、转移的生物学作用, 为肝细胞癌侵袭转移的防治提供理论基础, 对肝细胞癌侵袭和转移方面的研究有重要的参考价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

