

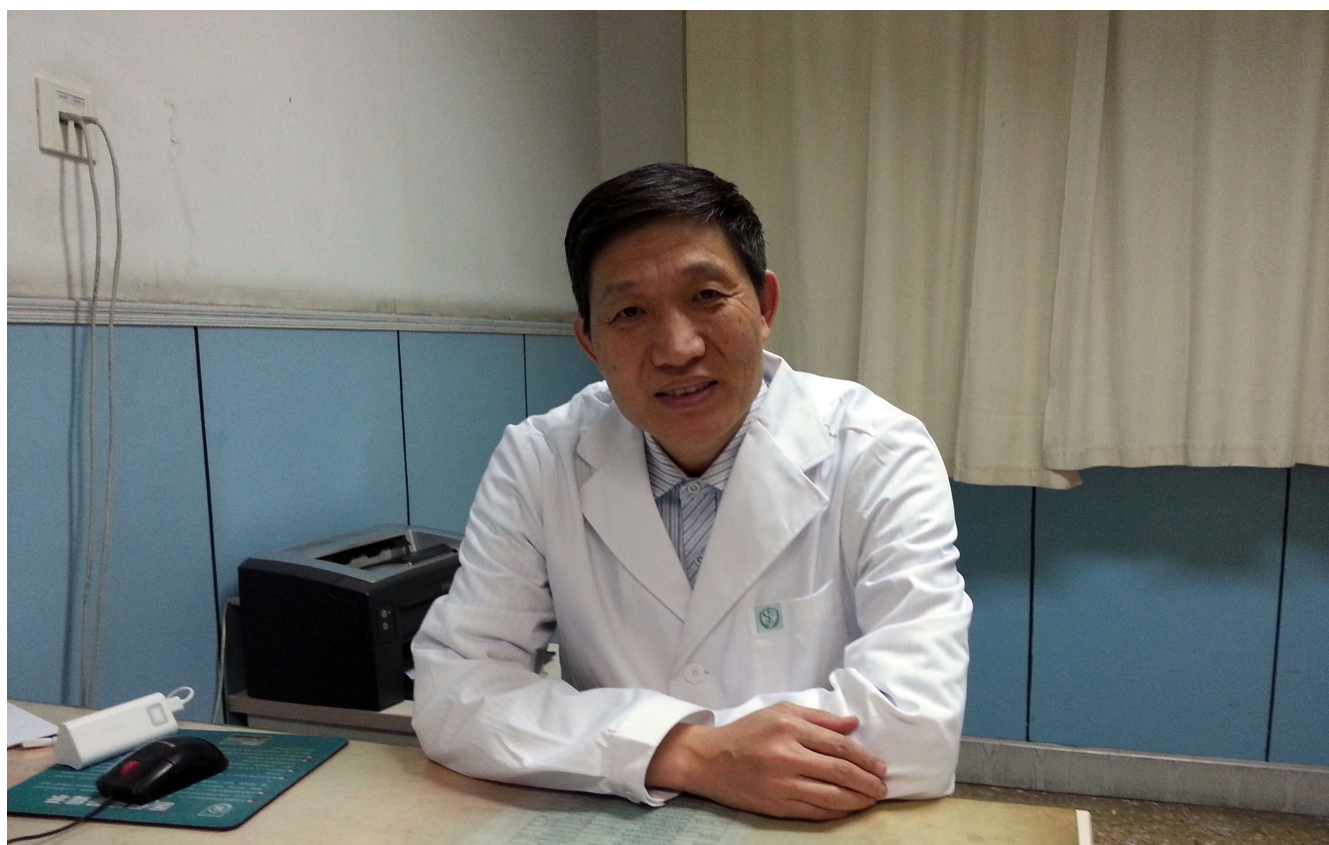
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 8 月 18 日      第 26 卷      第 23 期      (Volume 26 Number 23)



## 23 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



目次

2018年8月18日 第26卷 第23期 (总第607期)

述评

1377 结直肠癌一级预防的研究进展

楚艳, 陈凤媛

1385 实体肿瘤消融的免疫效应及联合免疫治疗的临床研究现状

赵堃, 杨薇

1390 外泌体与肿瘤预转移龛形成的新进展

邢晓侠, 吴思凡, 崔杰峰

基础研究

1396 Jagged2在结肠癌中的表达及临床意义

陈华涛, 瞿紫微, 肖新波, 赵春翔

临床研究

1402 西藏、四川藏汉族健康人群 *H. pylori* 感染情况比较

陈莱, 刘超, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯

1408 基于SEER数据库的影响早期胃癌风险因素分析

边君, 王丽娟, 刘媛, 林海

文献综述

1415 自噬参与肝纤维化的机制

王鑫焱, 刘玉兰

病例报告

1423 经胃入路自然腔道内镜保胆手术3例

王毓麟, 夏时海, 李海, 高放, 齐丽娜, 夏文中, 杨淑娴, 李进

## 消 息

- 1384 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
1401 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1414 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1428 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

展玉涛, 医学博士后, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 北京市东城区东交民巷1号, 首都医科大学附属北京同仁医院消化内科. 主要从事消化系统疾病的临床工作, 在消化系统常见病、多发病和一些疑难病的诊断和治疗方面积累了丰富的经验, 擅长于脂肪性肝病的诊治及发病机制的基础研究. 现任卫生部海峡两岸医药卫生交流协会消化病学专业委员会总干事兼常委, 中华医学会肝病专业委员会脂肪肝和酒精性肝病专业学组委员, 全国重型肝病及人工肝血液净化攻关协作组委员, 北京医学会肝病学会分会委员. 作为项目负责人主持过国家自然科学基金、北京市自然科学基金、北京市教育委员会科技计划课题、首都医科大学基础临床科研合作课题等多项课题研究. 发表论文100余篇, 其中以第一或通讯作者发表SCI论文14篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-08-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 23 Aug 18, 2018

### EDITORIAL

1377 Progress in primary prevention of colorectal cancer

*Chu Y, Chen FY*

1385 Effect of ablation of solid tumors on immune function: Clinical application of combined immunotherapy

*Zhao K, Yang W*

1390 Role of tumor-derived exosomes in facilitating pre-metastatic niche formation

*Xing XX, Wu SF, Cui JF*

### BASIC RESEARCH

1396 Clinical significance of expression of Jagged 2 in colon cancer

*Chen HT, Qu ZW, Xiao XB, Zhao CX*

### CLINICAL RESEARCH

1402 A comparative study on *Helicobacter pylori* infection in Tibetan and Han people from Tibet and Sichuan province

*Chen M, Liu C, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K*

1408 Analysis of prognostic factors in patients with early gastric cancer based on SEER database

*Bian J, Wang LJ, Liu Y, Lin H*

### REVIEW

1415 Mechanism of autophagy in liver fibrosis

*Wang XY, Liu WL*

### CASE REPORT

1423 Transgastric natural orifice transluminal endoscopic gallbladder-preserving surgery: Report of three cases

*Wang YL, Xia SH, Li H, Gao F, Qi LN, Xia WZ, Yang SX, Li J*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 23 Aug 18, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu-Tao Zhan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, No.1 Dongjiaominxiang, Dongcheng District, Beijing 100730, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** August 18, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 自噬参与肝纤维化的机制

王鑫焱, 刘文兰

王鑫焱, 首都医科大学基础医学院 北京市 100069

刘文兰, 首都医科大学中医药学院 北京市 100069

刘文兰, 中医络病研究北京市重点实验室 北京市 100069

王鑫焱, 研究生, 主要从事细胞自噬与肝纤维化的学习与研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81573879; 北京市自然科学基金, No. 7182021.

作者贡献分布: 本文综述王鑫焱完成; 刘文兰审校.

通讯作者: 刘文兰, 教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学中医药学院. [wenlanliu1900@126.com](mailto:wenlanliu1900@126.com)

收稿日期: 2018-05-30

修回日期: 2018-06-13

接受日期: 2018-07-08

在线出版日期: 2018-08-18

### Mechanism of autophagy in liver fibrosis

Xin-Yan Wang, Wen-Lan Liu

Xin-Yan Wang, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Lan Liu, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573879; Beijing Natural Science Foundation, No. 7182021.

Correspondence to: Wen-Lan Liu, Professor, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 10 West Waitoutiao, You'anmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. [wenlanliu1900@126.com](mailto:wenlanliu1900@126.com)

Received: 2018-05-30

Revised: 2018-06-13

Accepted: 2018-07-08

Published online: 2018-08-18

### Abstract

Autophagy is an evolutionarily conserved lysosome-dependent catabolic process which degrades cell components, including proteins and lipids, in order to recycle substrates to exert optimally and adapt to tough circumstances. It is an important mechanism for the body to maintain the homeostasis of the internal environment. Liver fibrosis refers to the excessive proliferation and abnormal deposition of extracellular matrix components in the liver tissue, resulting in pathological changes in liver structure and function abnormalities, which is seen in chronic liver diseases of many different causes. In this article, we summarize the role of autophagy in hepatic fibrosis as well as the relevant signaling pathways to reveal the mechanism of autophagy in hepatic fibrosis.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autophagy; Liver fibrosis; Signaling pathway

Wang XY, Liu WL. Mechanism of autophagy in liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(23): 1415-1422 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i23.1415>

### 摘要

自噬是细胞依赖溶酶体的一种代谢过程, 通过分解细胞内蛋白质、脂质等成分, 循环再利用分解产物, 使细胞适应不利的生活环境, 是机体维持内环境稳态的重要机制. 肝纤维化是指肝组织内细胞外基质成分过度增生与异常沉积, 导致肝脏结构和功能异常的病理变化, 肝纤维化见于多数不同病因的慢性肝脏疾病中. 本文总结了自噬参与肝纤维化的作用以及与肝纤维化相关的自噬信号通路, 进一步阐述

细胞自噬参与肝纤维化的机制.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自噬; 肝纤维化; 信号通路

**核心提要:** 本文根据自噬在肝纤维化的作用以及现有的关于自噬参与肝纤维化信号通路加以分析, 同时讨论了其他与自噬相关信号通路和自噬泡形成的机制, 还分析了间充质干细胞通过自噬参与肝纤维化进程的可行性.

王鑫焱, 刘文兰. 自噬参与肝纤维化的机制. 世界华人消化杂志 2018; 26(23): 1415-1422 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i23/1415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i23.1415>

## 0 引言

自从1962年Ashford和Porter<sup>[1]</sup>发现自噬现象以来, 关于自噬的特征和功能的研究越来越受到人们关注. 2016年的诺贝尔医学或生理学奖授予了日本学者大隅良典, 奖励他发现细胞自噬的机制, 这更激发了人们对于自噬探究的热情. 自噬是指细胞内细胞器和蛋白质等在溶酶体被降解及其降解产物被重新利用的过程. 根据底物转运到溶酶体的不同方式, 自噬分为三类: 微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬, 通常自噬指的是巨自噬, 本文中提到的也是巨自噬. 更重要的是, 自噬过程在许多疾病的病理过程中发挥重要作用, 包括癌症<sup>[2]</sup>、感染<sup>[3]</sup>、神经退行性病变<sup>[4]</sup>、老化<sup>[5]</sup>和心血管疾病<sup>[6]</sup>以及肝纤维化等.

肝纤维化是指肝组织内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分过度增生与异常沉积, 导致肝脏结构和功能异常的病理变化<sup>[7]</sup>. 肝纤维化见于多数不同病因的慢性肝脏疾病中如慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)、酒精性肝炎、脂肪肝等. 如果不积极治疗, 肝纤维化可进一步发展形成肝硬化, 严重影响患者健康和生命<sup>[8]</sup>.

因为自噬是一种调节细胞内环境稳态的重要途径, 所以调节自噬水平可以作为治疗肝纤维化的重要途径.

## 1 自噬

1962年, Ashford 和Porter发现细胞内有“自己吃自己”的现象<sup>[1]</sup>, 随之提出自噬的概念, 但是很长时间以来没有确切的机制解释<sup>[9]</sup>, 直到20世纪80年代日本科学家大隅良典通过酵母细胞研究得出自噬的部分机理.

1.1 自噬分类 细胞自噬依据底物进入溶酶体的方式, 分为三种形式: 微自噬(microautophagy)、巨自噬(macro-

autophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA).

1.1.1 微自噬: 指直接将细胞质的物质吞入溶酶体进行降解的过程<sup>[10]</sup>.

1.1.2 巨自噬: 细胞内异常的蛋白质和受损的细胞器被细胞内双层膜结构(通常指从粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜)包裹形成自噬泡, 之后自噬泡与溶酶体融合, 形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物, 以实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新<sup>[11]</sup>.

1.1.3 分子伴侣介导的自噬: 指经分子伴侣选择的胞质蛋白靶向运送至溶酶体, 之后在溶酶体膜转位到溶酶体内被降解. 这种细胞自噬的独特之处在于蛋白被分子伴侣选择后降解, 并且不需要其他额外的运输泡, 直接到达溶酶体膜上, 转位到膜内后消化<sup>[12]</sup>(图1).

1.2 自噬泡的形成过程 当细胞受到外界条件刺激时, 细胞会启动自噬. 但是自噬的判断一直是一个基础研究的难点, 除了通过电镜观察细胞形态之外, 还可以通过测量自噬泡形成过程中相关成分的变化. 众多的分子中, 参与自噬泡形成的分子至关重要. 近年来随着人们对自噬研究的深入, 自噬泡的形成过程逐渐明晰, 主要涉及四个蛋白质复合体<sup>[13]</sup>(图2), (1)ULK1复合体: 位于自噬泡外膜, 是启动自噬泡形成的第一步. 当ULK与ATG(autophagy essential genes)13、ATG101以及FIP200结合后, 形成四聚体, 启动自噬泡的形成(图2A); (2)P13K复合体III: 位于自噬泡内膜, 负责招募ATG蛋白到自噬泡膜, 为自噬泡膜延伸做准备. 但是, Bcl-2和Beclin-1会抑制此过程(图2B); (3)ATG12结合体系: 在ATG10和ATG7催化作用下, ATG10与ATG5结合形成ATG10-ATG5复合体, ATG16起黏合剂作用, 将众多ATG10-ATG5复合体连接在一起, 形成自噬泡上的多聚物, 自噬泡膜不断延伸、扩展(图2C); (4)LC3结合体系: 在ATG7和ATG4作用下, LC3转变为LC3 I, 在ATG3和ATG10-ATG5-ATG16复合体的作用下, LC3 I 与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)结合形成LC3 II附着在自噬泡膜上, 自噬泡成熟. 内外膜上均有LC3 II存在, 但是当自噬泡与溶酶体结合后, LC3 II全部转移到自噬泡内膜, 进行内容物的降解(图2D).

## 2 自噬参与肝纤维化的多重作用

自噬作为一把双刃剑, 既可以促进肝纤维化的形成(如通过促进肝星状细胞、各种组织来源的纤维细胞自噬以及自噬相关的上皮间质转化), 又可以抑制肝纤维化进展(促进肝细胞自噬降解相关异常蛋白质、降低TGF- $\beta$ 表达抑制肝星状细胞活化).

2.1 自噬为肝星状细胞活化供能 静息状态下的肝星状

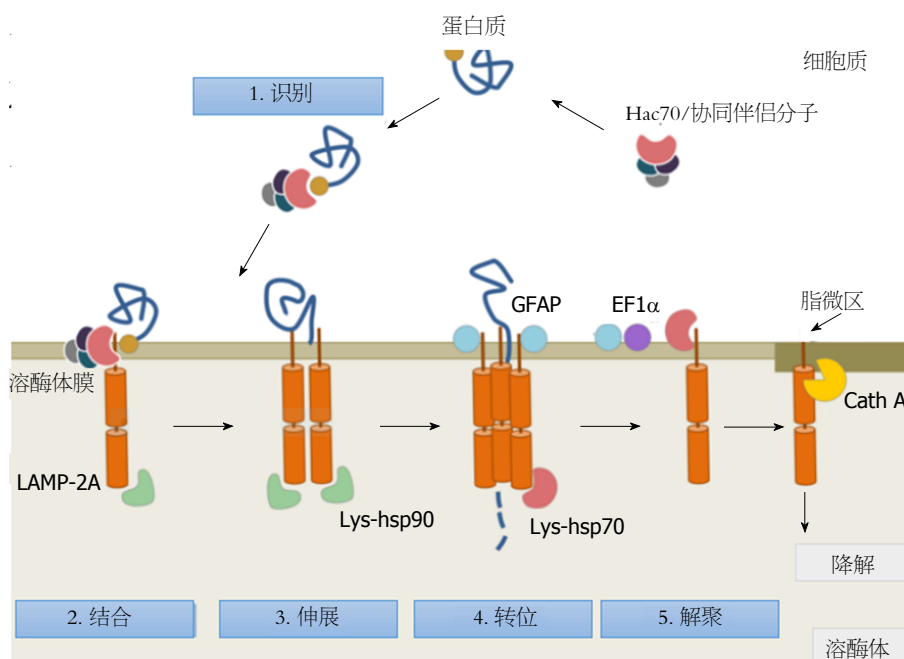


图1 分子伴侣介导的自噬过程<sup>[2]</sup>。(1)在细胞质中, hsc70/协同分子伴侣结合KEERQ模体(motif)识别蛋白质亚基; (2)蛋白质亚基-分子伴侣复合体结合到溶酶体膜上的LAMP-2A单体; (3)蛋白质亚基结构改变、疏松伸展, 有利于降解; (4)LAMP-2A进行多聚化, 使蛋白质亚基转位溶酶体膜内并降解; (5)LAMP-2A多聚体解聚, LAMP-2A单体在溶酶体的脂微区降解。HSP70: 热休克蛋白70; LAMP-2A: 溶酶体相关膜蛋白2A; lys: 赖氨酸; HSP90: 热休克蛋白90; Cath A: 脂微区。

细胞的细胞质中充满脂滴, 脂滴中包含视黄醇、甘油三酯, 占据总脂质成分的70%<sup>[14-16]</sup>。在肝星状细胞活化的期间, 脂滴体积减少<sup>[17]</sup>。当富含脂滴的肝星状细胞活化转变为成肌纤维细胞时, 自噬流量增加。当抑制其自噬时, 脂滴中甘油三酯含量增加<sup>[18]</sup>, 肝星状细胞活化被抑制。用自噬抑制剂3MA处理肝星状细胞<sup>[19]</sup>, 或剔除肝星状细胞自噬相关基因Atg5时, 脂滴的数量和体积明显增加。另外, 在抑制自噬后, 脂肪酸 $\beta$ 氧化水平有所降低, 表明脂肪酸合成减弱。基于这些证据, 推测自噬可能为肝星状细胞活化供能。

**2.2 自噬参与上皮-间质转化** 除肝星状细胞参与肝纤维化过程外, 其他细胞也参与到肝纤维化的过程中, 包括门管区成纤维细胞、循环系统中的纤维细胞、骨髓来源的纤维细胞以及通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)参与肝纤维化的肝细胞。

有研究发现, DEDD, 一种新型的肿瘤抑制剂, 通过活化自噬, 促进Snail和Twist的降解(两种在人乳腺癌中调控上皮间质转化的调节剂)<sup>[20,21]</sup>。还有研究表明, 饥饿处理HepG2和BEL7402细胞后, 不仅肝癌细胞侵袭能力加强、EMT标记物表达增加, 而且通过TGF $\beta$ /Smad3信号途径促进HepG2和BEL7402细胞自噬。用自噬抑制剂处理, 可以减弱EMT标记物的表达含量<sup>[21,22]</sup>。总之, 抑制HepG2和BEL7402细胞的自噬可以减少EMT。这些证据提示, 自噬可能通过参与肝细胞的上皮

间质转化过程参与肝纤维化。

**2.3 自噬减少肝细胞异常蛋白聚集** 除了肝星状细胞活化之外, 慢性肝细胞损伤也是纤维发生的关键步骤。已经证明自噬参与多种由异常蛋白聚集导致的肝脏疾病, 例如酒精/非酒精脂肪肝和 $\alpha$ -抗胰蛋白酶( $\alpha$ -antitrypsin, AT)缺乏性肝疾病。AT缺乏是由于AT基因变异使得翻译出的AT不能正确折叠, 在内质网聚集, 从而诱发内质网应激、肝细胞死亡和肝损伤。降解异常AT的途径有蛋白酶体和自噬两种途径, 但是前者降解可溶性AT, 后者降解聚合状态下的AT。因此, 内质网中聚集的AT只能通过自噬途径降解, 减少肝细胞凋亡和肝损伤<sup>[23]</sup>。

**2.4 自噬抑制肝星状细胞活化** 有研究首次证明用扁桃体来源的间充质干细胞处理肝纤维化模型小鼠, 间充质干细胞通过促进肝细胞自噬, 减少肝细胞TGF- $\beta$ 表达, 抑制肝星状细胞活化, 最终减弱了CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化<sup>[24]</sup>。

### 3 自噬参与肝纤维化的信号通路

**3.1 TGF- $\beta$ 1/Smads通路** TGF- $\beta$ 1/Smads通路参与ECM合成调节的同时, 也参与自噬的调节<sup>[25,26]</sup>。

TGF- $\beta$ 1是一种介导纤维化的中间物质, 可以促进肝星状细胞活化、调节细胞生长分化、促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成<sup>[27,28]</sup>。TGF- $\beta$ 1/Smads通路传导如下: (1)TGF- $\beta$ 1肝细胞膜上的TGF- $\beta$  II型受体



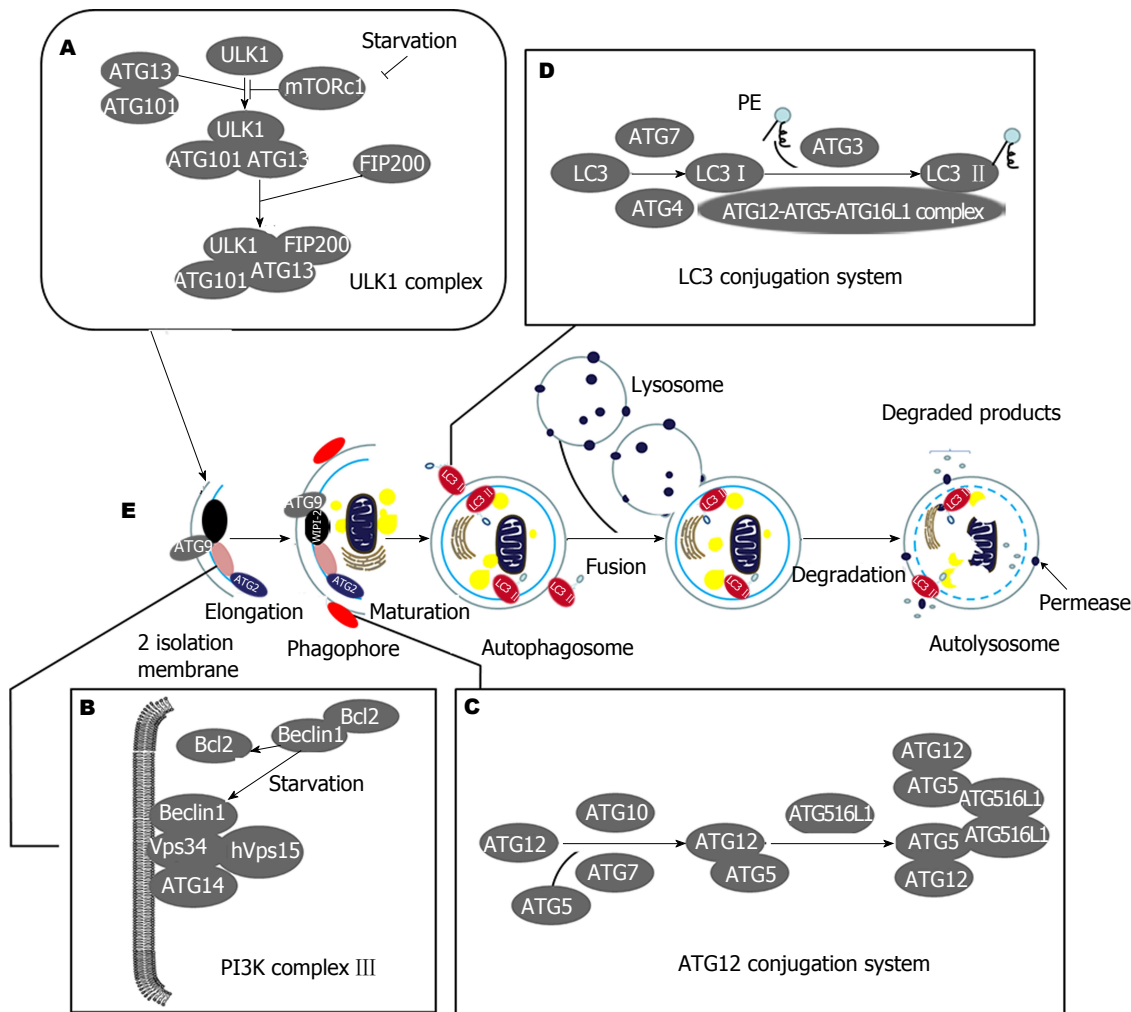


图 2 自噬泡的形成<sup>[33]</sup>. A: ULK1复合体; B: PI3K复合体III; C: ATG12结合体系; D: LC3结合体系. ULK1: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失调51样激酶1; mTORC: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体; PI3K: 磷脂酰肌醇3磷酸激酶; ATG3: 自噬相关基因3; ATG4: 自噬相关基因4; ATG5: 自噬相关基因5; ATG7: 自噬相关基因7; ATG10: 自噬相关基因10; ATG12: 自噬相关基因12; ATG13: 自噬相关基因13; ATG16L1: 自噬相关16样蛋白1; ATG101: 自噬相关基因101; FIP200: 分子量大小为200kD的黏着斑激酶家族相互作用蛋白.

(T $\beta$ R II)结合, 引发TGF- $\beta$ 1型受体(T $\beta$ R I)磷酸化; (2)随之 I 型受体磷酸化激活Smad2或Smad3; (3)磷酸化的Smad2和Smad3与Smad4形成三聚体<sup>[29,30]</sup>, 进入细胞核调节目的基因表达. 这些目的基因不仅包括参与肝纤维化形成的基因, 如 I 型胶原蛋白 $\alpha$ -SMA, 金属蛋白酶组织抑制剂(matrix metalloproteinases, TIMPs), 金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 还包括自噬相关基因Beclin-1<sup>[31,32]</sup>. 当活化的肝星状细胞分泌TGF- $\beta$ 1后, 经TGF- $\beta$ 1/Smads通路传导促进I型胶原蛋白、 $\alpha$ -SMA和TIMP1表达, 抑制MMP2表达, 使TIMP1/MMP2比值升高, 导致ECM大量生成和肝纤维化.

Liu等<sup>[7]</sup>人证明紫草素通过降低肝纤维化小鼠中TGF $\beta$ 1基因的表达水平和Smad2/3磷酸化水平抑制TGF- $\beta$ 1/Smads通路信号传导, 降低ECM相关基因和Beclin-1基因表达, 减少细胞外基质合成和细胞自噬, 最终缓解肝纤维化.

3.2 PI3K/AKT/mTOR信号通路 PI3K/AKT/mTOR信号通路, 是调节细胞生长、存活、代谢和凋亡的经典信号通路(图4A). 此通路在多种实体瘤的疾病发展和存活率发挥重要作用, 如肝癌<sup>[33]</sup>. 多种生长因子可以激活此通路<sup>[34-40]</sup>. 例如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)后激活PI3K(phosphatidylinositol 3-kinases), 活化的PI3K催化PIP2(phosphatidylinositol biphosphate)经磷酸化转变为PIP3[phosphatidylinositol(3,4,5)-trisphosphate], 并活化AKT丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B), 磷酸化的AKT随之活化mTORC1, mTORC1抑制ULK1复合体的形成, 最终抑制自噬. 同时, 活化的AKT灭活TSC1/TSC2从而活化Rheb. Rheb再活化mTORC1, 抑制自噬. AKT除了直接或间接的激活mTORC1来抑制细胞自噬, 也可以直接调节转录因子FOXOS的活性来抑制自噬.

值得一提的是, 在PI3K/AKT/mTOR信号通路激活

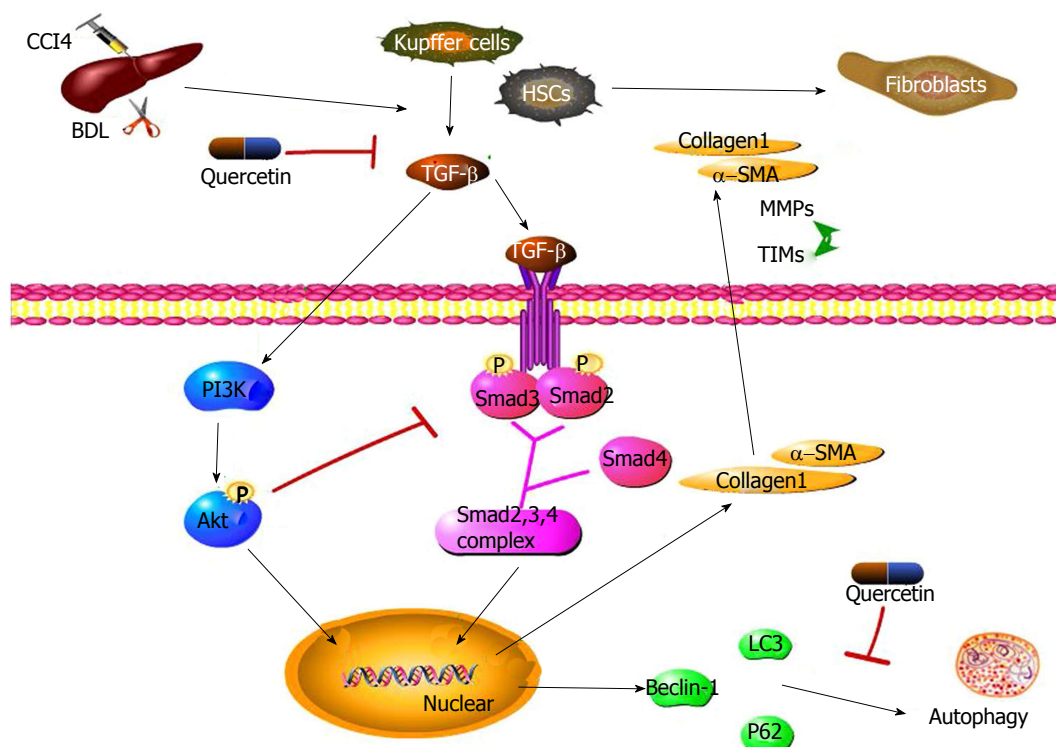


图3 TGFβ/Smad通路和PI3K/AKT通路双信号通路参与肝纤维化<sup>[43]</sup>. BDL: 胆管结扎; HSCs: 肝星状细胞; ECM: 细胞外基质; MMPs: 基质金属蛋白酶; TIMPs: 组织金属蛋白酶抑制剂; TGF: 转化生长因子; PI3K: 磷脂酰肌醇3磷酸激酶; Akt: 蛋白激酶B.

的初始阶段, 即PI3K催化PIP2磷酸化转变为PIP3的过程中, 存在一种负性调节物质PTEN(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate-3-phosphatase)催化此过程的逆过程. PTEN是一种磷酸酶, 对磷酸化的PIP3有很强的磷酸酶活性, 可以将PIP3去磷酸化转变为PIP2, 进而抑制AKT的活化, 阻断PI3K/AKT/mTOR信号通路的传导, 最终减弱此通路对自噬的抑制作用. 此外, PTEN还具有降低PIP3表达、启动自噬体的形成的功能<sup>[41]</sup>, 进一步促进细胞自噬.

虽然, 目前的没有关于自噬通过PI3K/AKT/mTOR单一信号通路调节细胞自噬参与肝纤维化的研究, 但是Wu等<sup>[42]</sup>人在研究中指出, 槲皮素(一种黄酮类植物色素, 具有抗炎、抗肿瘤和抗氧化的作用)通过同时抑制TGFβ/Smad通路和促进PI3K/AKT通路, 抑制肝星状细胞活化, 进而防止肝纤维化的发生(图3). TGFβ作为细胞外信号分子可以通过PI3K/AKT和TGFβ/Smad两种通路调节细胞自噬. 其中TGFβ活化PI3K, 激活PI3K/AKT通路, 抑制细胞自噬, 起负性调节作用; TGFβ活化TGFβ/Smad通路, 促进细胞自噬, 起正性调节作用. 两个通路对于自噬的作用效果相反, 相互作用, 相互制约, 对细胞自噬进行协同调节. 但是两个通路并不是孤立存在的, 二者之间存在广泛交流: AKT阻止Smad复合体形成从而阻止TGFβ/Smad信号传导; 磷酸化的Smad3含量增加

抑制AKT和PI3K的活性. 经过药物处理后, 减少了TGFβ的分泌, 同时TGFβ/Smad被抑制, PI3K/AKT通路活性增强, 细胞自噬减弱.

3.3 其他与自噬相关的信号通路 除了上述的与肝纤维化相关的自噬信号通路之外, 还存在与肝癌相关的自噬信号通路例如图4B中的RAF/MEK/ERK信号通路<sup>[43-45]</sup>, 图4C中的PERK 信号通路<sup>[46-48]</sup>, 图4D中的Wnt/β-联蛋白信号通路<sup>[49,50]</sup>等等. 肝癌作为肝纤维化发展的晚期阶段涉及这些通路, 也可以作为研究自噬影响肝纤维化的新通路.

#### 4 自噬参与肝纤维化的新思路

间充质干细胞一种具有自我增殖和多向分化潜能的多功能干细胞, 因为具有自我增殖和多向分化的潜能、来源丰富、低免疫原性、趋化性和归巢的能力、免疫调节和组织修复的功能的特点<sup>[51]</sup>, 在基础研究中用于多种疾病的治疗, 其中包括针对肝纤维化的治疗<sup>[52]</sup>, 而且研究广泛. 既涉及不同组织来源的间充质干细胞<sup>[53,54]</sup>, 也饱含不同类型间充质干细胞的外泌体<sup>[55,56]</sup>对于肝纤维化的作用, 但是鲜有研究涉及间充质干细胞通过自噬途径参与肝纤维化的进程. 已经有实验证实间充质干细胞的外泌体通过抑制mTOR的磷酸化, 促进肾小管上皮细胞自噬, 抑制炎症反应, 减少细胞凋亡, 从而减弱顺铂

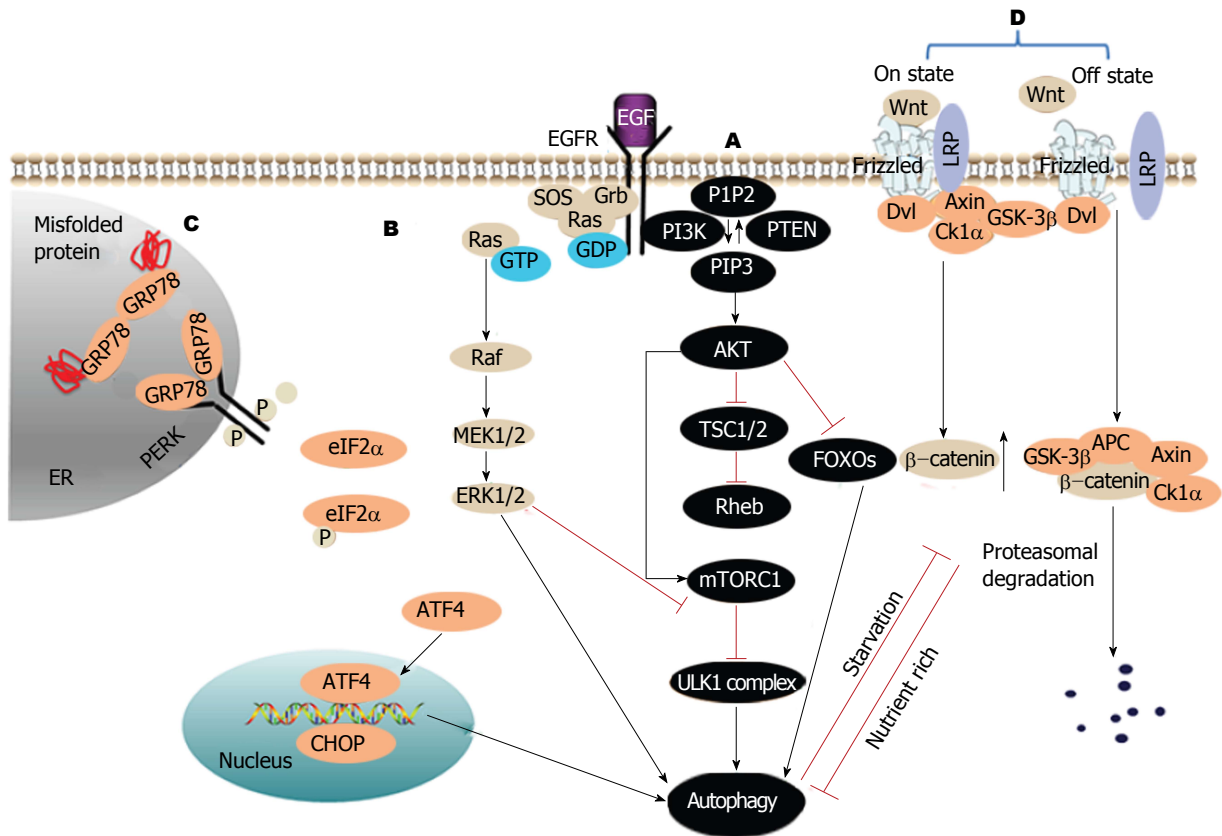


图 4 自噬相关的信号通路<sup>[3]</sup>. EGF: 表皮生长因子; EGFR: 表皮生长因子受体; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; PIP2: 磷脂酰肌醇2-磷酸; PIP3: 磷脂酰肌醇3-磷酸; SOS: 鸟苷释放蛋白; Grb: 生长因子受体结合蛋白2; TSC1/2: 肿瘤抑制基因; Rheb: GTP水解酶; mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1; ULK1: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失调1样激酶1; ERK1/2: MAPKK激酶; FOXOs: Forkhead box O转录因子;  $\beta$ -catenin:  $\beta$ 联蛋白; Dvl: 蓬乱蛋白; CK1 $\alpha$ : 酪蛋白激酶1 $\alpha$ ; GSK3 $\beta$ : 糖原合成激酶3 $\beta$ ; axin: 轴蛋白; LRP: 低密度脂蛋白受体相关蛋白; APC: 多发性结肠腺瘤蛋白; ER: 内质网; GRP78: 葡萄糖调节蛋白78; PERK: 蛋白激酶R样内质网激酶; eIF2 $\alpha$ : 真核翻译起始因子2B; ATF4/CHOP: 内质网应激过程中相关的转录因子。

肾毒性, 修复急性肾损伤<sup>[57]</sup>。除此之外, 间充质干细胞也通过自噬途径参与阿尔兹海默症<sup>[58]</sup>、脊髓缺血/再灌注损伤<sup>[59]</sup>、心肌缺血/再灌注损伤<sup>[60]</sup>。由此可见, 间充质干细胞通过自噬参与肝纤维化进程是可行的, 可以作为一个新的研究方向。

## 5 结论

综上所述, 自噬在肝纤维化中的作用及内在机制研究近几年已取得一些进展, 调节自噬的相关研究与已经为治疗肝纤维化提供了一些新思路。但是, 目前对于自噬参与肝纤维化进程的具体机制还不清楚。肝纤维化作为肝病发展的共同通路和关键时期, 逆转肝纤维化是至关重要的。目前临床上治疗晚期肝病患者以肝移植为主, 如果通过具体的通路调节细胞自噬, 减少肝星状细胞活化增强对肝细胞的保护和再生, 就可以减缓病程甚至逆转肝纤维化, 既可以减少病人手术移植的痛苦, 又可以缓解临床移植器官捐献短缺的现状。

## 6 参考文献

- 1 Ashford TP, Porter KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes. *J Cell Biol* 1962; 12: 198-202 [PMID: 13862833]
- 2 Niture S, Ramalinga M, Kedir H, Patacsil D, Niture SS, Li J, Mani H, Suy S, Collins S, Kumar D. TNFAIP8 promotes prostate cancer cell survival by inducing autophagy. *Oncotarget* 2018; 9: 26884-26899 [PMID: 29928491 DOI: 10.18632/oncotarget.25529]
- 3 Gong L, Devenish RJ, Prescott M. Autophagy as a macrophage response to bacterial infection. *IUBMB Life* 2012; 64: 740-747 [PMID: 22815102 DOI: 10.1002/iub.1070]
- 4 Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Mishima K, Saito I, Okano H, Mizushima N. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 2006; 441: 885-889 [PMID: 16625204 DOI: 10.1038/nature04724]
- 5 Yamaguchi O, Otsu K. Role of autophagy in aging. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60: 242-247 [PMID: 22343371 DOI: 10.1097/FJC.0b013e31824cc31c]
- 6 Hamacher-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2006; 281: 29776-29787 [PMID: 16882669 DOI: 10.1074/jbc.M603783200]



- 7 Liu T, Xu L, Wang C, Chen K, Xia Y, Li J, Li S, Wu L, Feng J, Xu S, Wang W, Lu X, Fan X, Mo W, Zhou Y, Zhao Y, Guo C. Shikonin alleviates hepatic fibrosis and autophagy via inhibition of TGF- $\beta$ 1/Smads pathway. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 [PMID: 29864192 DOI: 10.1111/jgh.14299]
- 8 Xu B, Lin L, Xu G, Zhuang Y, Guo Q, Liu Y, Wang H, Zhou X, Wu S, Bao S, Cai W, Xie Q. Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 372-378 [PMID: 25167956 DOI: 10.1111/jgh.12718]
- 9 Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 2014; 24: 9-23 [PMID: 24366340 DOI: 10.1038/cr.2013.169]
- 10 Česen MH, Pegan K, Spes A, Turk B. Lysosomal pathways to cell death and their therapeutic applications. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1245-1251 [PMID: 22465226 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.03.005]
- 11 Dang S, Xu H, Xu C, Cai W, Li Q, Cheng Y, Jin M, Wang RX, Peng Y, Zhang Y, Wu C, He X, Wan B, Zhang Y. Autophagy regulates the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Autophagy* 2014; 10: 1301-1315 [PMID: 24905997 DOI: 10.4161/auto.28771]
- 12 Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends Cell Biol* 2012; 22: 407-417 [PMID: 22748206 DOI: 10.1016/j.tcb.2012.05.006]
- 13 Liu L, Liao JZ, He XX, Li PY. The role of autophagy in hepatocellular carcinoma: friend or foe. *Oncotarget* 2017; 8: 57707-57722 [PMID: 28915706 DOI: 10.18632/oncotarget.17202]
- 14 Hernández-Gea V, Friedman SL. Autophagy fuels tissue fibrogenesis. *Autophagy* 2012; 8: 849-850 [PMID: 22617442 DOI: 10.4161/auto.19947]
- 15 Senoo H, Yoshikawa K, Morii M, Miura M, Imai K, Mezaki Y. Hepatic stellate cell (vitamin A-storing cell) and its relative--past, present and future. *Cell Biol Int* 2010; 34: 1247-1272 [PMID: 21067523 DOI: 10.1042/CBI20100321]
- 16 Yamada M, Blaner WS, Soprano DR, Dixon JL, Kjeldbye HM, Goodman DS. Biochemical characteristics of isolated rat liver stellate cells. *Hepatology* 1987; 7: 1224-1229 [PMID: 2824313]
- 17 Testerink N, Ajat M, Houweling M, Brouwers JF, Pully VV, van Manen HJ, Otto C, Helms JB, Vaandrager AB. Replacement of retinyl esters by polyunsaturated triacylglycerol species in lipid droplets of hepatic stellate cells during activation. *PLoS One* 2012; 7: e34945 [PMID: 22536341 DOI: 10.1371/journal.pone.0034945]
- 18 Thoen LF, Guimarães EL, Dollé L, Mannaerts I, Najimi M, Sokal E, van Grunsven LA. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation. *J Hepatol* 2011; 55: 1353-1360 [PMID: 21803012 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.010]
- 19 Blommaert EF, Krause U, Schellens JP, Vreeling-Sindelárová H, Meijer AJ. The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors wortmannin and LY294002 inhibit autophagy in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1997; 243: 240-246 [PMID: 9030745]
- 20 Lv Q, Hua F, Hu ZW. DEDD, a novel tumor repressor, reverses epithelial-mesenchymal transition by activating selective autophagy. *Autophagy* 2012; 8: 1675-1676 [PMID: 22874565 DOI: 10.4161/auto.21438]
- 21 Lv Q, Wang W, Xue J, Hua F, Mu R, Lin H, Yan J, Lv X, Chen X, Hu ZW. DEDD interacts with PI3KC3 to activate autophagy and attenuate epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 3238-3250 [PMID: 22719072 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3832]
- 22 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]
- 23 Pastore N, Blumenkamp K, Annunziata F, Piccolo P, Mithbaokar P, Maria Sepe R, Vetrini F, Palmer D, Ng P, Polishchuk E, Iacobacci S, Polishchuk R, Teckman J, Ballabio A, Brunetti-Pierri N. Gene transfer of master autophagy regulator TFEB results in clearance of toxic protein and correction of hepatic disease in alpha-1-anti-trypsin deficiency. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 397-412 [PMID: 23381957 DOI: 10.1002/emmm.201202046]
- 24 Shen M, Chen K, Lu J, Cheng P, Xu L, Dai W, Wang F, He L, Zhang Y, Chengfen W, Li J, Yang J, Zhu R, Zhang H, Zheng Y, Zhou Y, Guo C. Protective effect of astaxanthin on liver fibrosis through modulation of TGF- $\beta$ 1 expression and autophagy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 954502 [PMID: 24860243 DOI: 10.1155/2014/954502]
- 25 Li J, Chen K, Li S, Feng J, Liu T, Wang F, Zhang R, Xu S, Zhou Y, Zhou S, Xia Y, Lu J, Zhou Y, Guo C. Protective effect of fucoidan from *Fucus vesiculosus* on liver fibrosis via the TGF- $\beta$ 1/Smad pathway-mediated inhibition of extracellular matrix and autophagy. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 619-630 [PMID: 26929597 DOI: 10.2147/DDDT.S98740]
- 26 Park M, Kim YH, Woo SY, Lee HJ, Yu Y, Kim HS, Park YS, Jo I, Park JW, Jung SC, Lee H, Jeong B, Ryu KH. Tonsil-derived mesenchymal stem cells ameliorate CCl4-induced liver fibrosis in mice via autophagy activation. *Sci Rep* 2015; 5: 8616 [PMID: 25722117 DOI: 10.1038/srep08616]
- 27 Yoshida K, Matsuzaki K, Murata M, Yamaguchi T, Suwa K, Okazaki K. Clinico-Pathological Importance of TGF- $\beta$ /Phospho-Smad Signaling during Human Hepatic Fibrocarcinogenesis. *Cancers (Basel)* 2018; 10 [PMID: 29874844 DOI: 10.3390/cancers10060183]
- 28 Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 325-338 [PMID: 27108839 DOI: 10.1038/nrneph.2016.48]
- 29 Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut* 2007; 56: 284-292 [PMID: 17303605 DOI: 10.1136/gut.2005.088690]
- 30 Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584 [PMID: 14534577 DOI: 10.1038/nature02006]
- 31 Pan CC, Kumar S, Shah N, Bloodworth JC, Hawinkels LJ, Mythreye K, Hoyt DG, Lee NY. Endoglin Regulation of Smad2 Function Mediates Beclin1 Expression and Endothelial Autophagy. *J Biol Chem* 2015; 290: 14884-14892 [PMID: 25931117 DOI: 10.1074/jbc.M114.630178]
- 32 Baghy K, Iozzo RV, Kovalszky I. Decorin-TGF $\beta$  axis in hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Histochem Cytochem* 2012; 60: 262-268 [PMID: 22260996 DOI: 10.1369/0022155412438104]
- 33 Yeh YC, Tsai JF, Chuang LY, Yeh HW, Tsai JH, Florine DL, Tam JP. Elevation of transforming growth factor alpha and its relationship to the epidermal growth factor and alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1987; 47: 896-901 [PMID: 2433030]
- 34 Chen YL, Law PY, Loh HH. Inhibition of PI3K/Akt signaling: an emerging paradigm for targeted cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005; 5: 575-589 [PMID: 16305480]
- 35 Zhou Q, Lui VW, Yeo W. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2011; 7: 1149-1167 [PMID: 21992728 DOI: 10.2217/fon.11.95]
- 36 Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 59-71 [PMID: 15784165]
- 37 Yoneda N, Sato Y, Kitao A, Ikeda H, Sawada-Kitamura S,



- Miyakoshi M, Harada K, Sasaki M, Matsui O, Nakanuma Y. Epidermal growth factor induces cytokeratin 19 expression accompanied by increased growth abilities in human hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2011; 91: 262-272 [PMID: 20856226 DOI: 10.1038/labinvest.2010.161]
- 38 Harada K, Shiota G, Kawasaki H. Transforming growth factor- $\alpha$  and epidermal growth factor receptor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver* 1999; 19: 318-325 [PMID: 10459631]
- 39 Ito Y, Takeda T, Higashiyama S, Sakon M, Wakasa KI, Tsujimoto M, Monden M, Matsuura N. Expression of heparin binding epidermal growth factor-like growth factor in hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. *Oncol Rep* 2001; 8: 903-907 [PMID: 11410807]
- 40 Tang H, Li RP, Liang P, Zhou YL, Wang GW. miR-125a inhibits the migration and invasion of liver cancer cells via suppression of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Oncol Lett* 2015; 10: 681-686 [PMID: 26622553 DOI: 10.3892/ol.2015.3264]
- 41 Psyrri A, Arkadopoulos N, Vassilakopoulou M, Smyrniotis V, Dimitriadis G. Pathways and targets in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1347-1357 [PMID: 23176622 DOI: 10.1586/era.12.113]
- 42 Wu L, Zhang Q, Mo W, Feng J, Li S, Li J, Liu T, Xu S, Wang W, Lu X, Yu Q, Chen K, Xia Y, Lu J, Xu L, Zhou Y, Fan X, Guo C. Quercetin prevents hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and reducing autophagy via the TGF- $\beta$ 1/Smads and PI3K/Akt pathways. *Sci Rep* 2017; 7: 9289 [PMID: 28839277 DOI: 10.1038/s41598-017-09673-5]
- 43 Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G, Yang D, Marmorino F, Pasquini G, Sensi E, Lupi C, De Maglio G, Borrelli N, Pizzolitto S, Fasola G, Bertorelle R, Rugge M, Fontanini G, Zagonel V, Loupakis F, Falcone A. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer* 2015; 112: 1921-1928 [PMID: 25942399 DOI: 10.1038/bjc.2015.142]
- 44 Chen D, Wu X, Zheng J, Dai R, Mo Z, Munir F, Ni X, Shan Y. Autophagy regulates proliferation and biliary differentiation of hepatic oval cells via the MAPK/ERK signaling pathway. *Mol Med Rep* 2018; 17: 2565-2571 [PMID: 29207082 DOI: 10.3892/mmr.2017.8157]
- 45 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
- 46 Zhong J, Dong X, Xiu P, Wang F, Liu J, Wei H, Xu Z, Liu F, Li T, Li J. Blocking autophagy enhances meloxicam lethality to hepatocellular carcinoma by promotion of endoplasmic reticulum stress. *Cell Prolif* 2015; 48: 691-704 [PMID: 26481188 DOI: 10.1111/cpr.12221]
- 47 B'chir W, Maurin AC, Carraro V, Averous J, Jousse C, Muranishi Y, Parry L, Stepien G, Fournoux P, Bruhat A. The eIF2 $\alpha$ /ATF4 pathway is essential for stress-induced autophagy gene expression. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 7683-7699 [PMID: 23804767 DOI: 10.1093/nar/gkt563]
- 48 Rzymiski T, Milani M, Singleton DC, Harris AL. Role of ATF4 in regulation of autophagy and resistance to drugs and hypoxia. *Cell Cycle* 2009; 8: 3838-3847 [PMID: 19887912 DOI: 10.4161/cc.8.23.10086]
- 49 Khramtsov AI, Khramtsova GF, Tretiakova M, Huo D, Olopade OL, Goss KH. Wnt/ $\beta$ -catenin pathway activation is enriched in basal-like breast cancers and predicts poor outcome. *Am J Pathol* 2010; 176: 2911-2920 [PMID: 20395444 DOI: 10.2353/ajpath.2010.091125]
- 50 Wands JR, Kim M. WNT/ $\beta$ -catenin signaling and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 452-454 [PMID: 24644061 DOI: 10.1002/hep.27081]
- 51 Li X, Yue S, Luo Z. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget* 2017; 8: 102600-102616 [PMID: 29254275 DOI: 10.18632/oncotarget.18126]
- 52 Du C, Jiang M, Wei X, Qin J, Xu H, Wang Y, Zhang Y, Zhou D, Xue H, Zheng S, Zeng W. Transplantation of human matrix metalloproteinase-1 gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates CCL4-induced liver fibrosis in rats. *Int J Mol Med* 2018; 41: 3175-3184 [PMID: 29512750 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3516]
- 53 Sayyed HG, Osama A, Idriss NK, Sabry D, Abdelrhim AS, Bakry R. Comparison of the therapeutic effectiveness of human CD34 + and rat bone marrow mesenchymal stem cells on improvement of experimental liver fibrosis in Wistar rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2016; 8: 128-139 [PMID: 27785340]
- 54 Lou G, Yang Y, Liu F, Ye B, Chen Z, Zheng M, Liu Y. MiR-122 modification enhances the therapeutic efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells against liver fibrosis. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2963-2973 [PMID: 28544786 DOI: 10.1111/jcmm.13208]
- 55 Qu Y, Zhang Q, Cai X, Li F, Ma Z, Xu M, Lu L. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2491-2502 [PMID: 28382720 DOI: 10.1111/jcmm.13170]
- 56 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]
- 57 Wang B, Jia H, Zhang B, Wang J, Ji C, Zhu X, Yan Y, Yin L, Yu J, Qian H, Xu W. Pre-incubation with hucMSC-exosomes prevents cisplatin-induced nephrotoxicity by activating autophagy. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 75 [PMID: 28388958 DOI: 10.1186/s13287-016-0463-4]
- 58 Shin JY, Park HJ, Kim HN, Oh SH, Bae JS, Ha HJ, Lee PH. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase  $\beta$ -amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy* 2014; 10: 32-44 [PMID: 24149893 DOI: 10.4161/auto.26508]
- 59 Yin F, Meng C, Lu R, Li L, Zhang Y, Chen H, Qin Y, Guo L. Bone marrow mesenchymal stem cells repair spinal cord ischemia/reperfusion injury by promoting axonal growth and anti-autophagy. *Neural Regen Res* 2014; 9: 1665-1671 [PMID: 25374587 DOI: 10.4103/1673-5374.141801]
- 60 Liu L, Jin X, Hu CF, Li R, Zhou Z, Shen CX. Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Rescue Myocardial Ischaemia/Reperfusion Injury by Inducing Cardiomyocyte Autophagy Via AMPK and Akt Pathways. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43: 52-68 [PMID: 28848091 DOI: 10.1159/000480317]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

