

线粒体自噬在肝癌发生和治疗中的作用及机制

张宏龙¹, 严俊^{2,3,4,5}, 李汛^{2,3,4,5}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 4. 兰州大学医学院肿瘤防治中心, 甘肃 兰州 730000; 5. 甘肃省肝胆胰外科研究所, 甘肃 兰州 730000)

摘要:线粒体自噬是机体通过特异性清除自身异常线粒体以促进细胞生存的一种保护性机制。目前大量研究证明,线粒体自噬通过维持细胞稳态在肝癌的发生发展和演化过程中发挥重要作用,并且可以通过多种途径影响肝癌的治疗效果,这为研究肝癌的分子机制及探索新的靶点与治疗手段提供了新的思路。本文将对线粒体自噬在肝癌发生发展和治疗中的作用及机制进行综述,以期深入了解线粒体自噬在肝癌中的重大影响和潜在的治疗价值。

关键词:自噬;线粒体自噬;肝癌

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2020)08-0621-08

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.08.A011

Role and Mechanism of Mitophagy in the Pathogenesis and Treatment of Liver Cancer

ZHANG Hong-long¹, YAN Jun^{2,3,4,5}, LI Xun^{2,3,4,5}

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu Province Key Laboratory of Biological Therapy and Regenerative Medicine, Lanzhou 730000, China; 4. Cancer Prevention and Treatment Center of Lanzhou University School of Medicine, Lanzhou 730000, China; 5. Gansu Provincial Institute of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Mitophagy is a protective mechanism that promotes cell survival by specifically removing abnormal mitochondria. At present, a large number of studies have proved that mitophagy plays an important role in the development and evolution of liver cancer by maintaining cell homeostasis, and it can influence the therapeutic effect of liver cancer through a variety of ways, which provides a new idea for the study of the molecular mechanism of liver cancer and the exploration of new targets and therapeutic methods. This paper will review the role and mechanism of mitophagy in the development and treatment of liver cancer in order to understand the significant influence of mitophagy on liver cancer and its potential therapeutic value.

Key words: autophagy; mitophagy; liver cancer

原发性肝癌在全世界与癌症相关死因中排名第3^[1],由于该疾病的发生与乙型肝炎病毒(HBV)感染最为相关,所以其地理分布差异极大,主要是亚洲国家,而中国更是占全球发病的47%^[2]。因肝癌起病隐

匿,进展迅速,多数患者发现时已处于晚期,治疗效果常较差,故对肝癌的发生及发展机制进行探索,积极寻找新的治疗靶点和开发显著治疗手段至关重要。线粒体自噬作为机体一种保护性机制,可以通过选择性清除受损的线粒体来维持线粒体质量和数量平衡,从而维持细胞稳态^[3]。近年来大量研究证明,线粒体自噬在肝癌的发生发展中起促进和抑制的双重作用,并通过多种途径参与到肝癌的治疗当中。

收稿日期:2020-05-21;修回日期:2020-07-06

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31570509);甘肃省科技重大专项(1602FKDA001);甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2015-49,GSWSKY2016-27);兰州市人才创新创业项目(2016-RC-57);城关区科技局项目(2017SHFZ0014)

通信作者:李汛, E-mail: lxd21@126.com

1 线粒体自噬概述

自噬 (autophagy) 源自希腊语 “auto”(自我)和 “phagy”(饮食),是一个“自我进食”的过程^[4],其通过溶酶体降解消除细胞内衰老受损的蛋白质和细胞器进行回收利用,以维持细胞稳态。自噬是真核生物的一种自我保护机制,其常在细胞中激活以抵消饥饿、炎症、损伤、肿瘤等各种压力维持机体内稳态平衡。自噬可以是选择性的也可以是非选择性的^[5],非选择性自噬通常发生在营养饥饿时,细胞质成分广泛的分解为细胞提供营养及能量以达到生存目的^[6]。而选择性自噬能特异性识别并降解某些特定成分,如蛋白质聚集体、受损的细胞器和入侵的微生物等^[5],其中以线粒体自噬最为常见。

线粒体自噬最早由 John Lemasters^[7-8]提出,他观察到去极化的线粒体进入肝细胞内的酸性溶酶体中进行降解,维持线粒体平衡。有相关学者提出了线粒体自噬的“两步模型”^[9],第一步是受损的线粒体和自噬相关基因(ATG)蛋白在自噬体形成位点聚集,这一过程不依赖于自噬微管相关蛋白轻链3(LC3),可能与LC3错位于这些细胞中隔离膜以外的某些结构有关。第二步是受损的线粒体与上游ATG之间建立联系,然后将这些线粒体整合入自噬小体中,并与溶酶体融合,最终导致损伤的线粒体被降解,这一过程需要LC3的参与,并且线粒体外膜蛋白Nix、Bnip3和FUNDCl可以与LC3结合间接发挥重要作用。

近些年,随着对线粒体自噬的深入研究,发现多种信号通路参与了线粒体自噬的调控。其中,PINK1-Parkin介导的线粒体自噬途径研究最为广泛。PINK1通常在正常的线粒体中检测不到,因为它在被导入线粒体基质后,会被PARL蛋白裂解,随后被释放到细胞质中,并与Parkin的直接相互作用抑制Parkin向线粒体的易位^[10]。但是,在受损线粒体中,稳定在线粒体外膜上的PINK1促进Parkin易位至线粒体并进一步诱导线粒体自噬^[11]。线粒体自噬来源于线粒体分裂,并有多种蛋白质在线粒体自噬中发挥重要作用^[12],如线粒体融合蛋白Mfn1和Mfn2、线粒体转运蛋白Miro1、线粒体外膜转位酶TOM20及电压依赖性负离子通道VDAC一旦泛素化,将导致线粒体破碎,不仅促进受损线粒体的分离,也启动

线粒体自噬的发生^[13-14]。除此之外,越来越多的证据表明,线粒体也可以通过不依赖Parkin的途径去除。在缺氧条件下,受损的线粒体会增加自噬受体蛋白的表达,如BNIP3、NIX和FUNDCl通过与LC3的直接相互作用,可进一步将自噬体募集到线粒体。BNIP3 LIR基序上的Ser17和Ser24的磷酸化正调控其与LC3的结合,在哺乳动物细胞中促进保护性线粒体自噬的发生^[15]。在红细胞成熟过程中发现了NIX介导的线粒体清除,在体外低氧条件下也可以激活线粒体自噬^[16]。FUNDCl通过Src激酶在Tyr18上磷酸化,以及通过PGAM5在Ser13上磷酸化,并且去磷酸化的FUNDCl与LC3具有更高的亲和力,以促进缺氧条件下的丝裂体自噬^[17-18]。综上所述,机体可以通过Parkin依赖性或非依赖性途径诱导线粒体自噬,选择性清除受损、折叠和多余的线粒体,从而维持线粒体质量和数量平衡,以维持细胞稳态,促进细胞生存。

2 线粒体自噬在正常肝稳态中的作用

肝脏是机体新陈代谢的中心,具有蛋白质和脂质的合成、代谢产物的分解以及胆汁酸的分泌等多种功能。同时,线粒体自噬又参与到肝脏的多种生理和病理生理当中。早在20世纪60年代初期,Ashford等^[19]便在胰高血糖素灌注的大鼠肝细胞的自噬空泡中观察到受损伤的线粒体,因此肝脏也成为导致线粒体自噬发现的第一个组织。后来的研究也发现肝脏自噬囊泡中含有线粒体酶^[20],肝脏组织自噬促进线粒体的更新^[21],这些研究暗示线粒体自噬在维持肝脏生理稳态中的重要作用。

2.1 线粒体自噬促进肝脏脂质代谢

肝细胞是以甘油三酸酯(TGs)和脂质滴(LDs)形式存储的天然脂质的主要来源^[22]。线粒体自噬可以通过调节脂质的生物合成和分解来平衡脂质代谢^[23],以防止脂肪肝的发展,因此有效地激活线粒体自噬可以被开发用来治疗脂肪肝疾病^[24]。已有研究证明乙醇诱导大鼠肝脂肪变性时可显著激活Parkin依赖性线粒体自噬以消除受损的线粒体^[25],提示线粒体自噬在抵抗酒精引起的线粒体功能障碍、肝脂肪变性和肝损伤方面起重要作用。并且有相关学者发现长期乙醇暴露会导致线粒体肿胀、内膜破坏、

嗜缺乏等各种退行性变化,而槲皮素可以明显缓解这种形态异常,并且可以增加自噬体和自噬溶酶体的数量来增强线粒体自噬作用,从而减轻了乙醇引发的肝线粒体损伤^[26],为酒精性肝病的预防及治疗提出了新的思路。另外,线粒体自噬可能与非酒精性脂肪肝病(NAFD)的关系也已被逐渐证明。饮食诱导的NAFLD可抑制线粒体自噬的完成,并导致线粒体自噬中间体p62/SQSTM1、Keap1等的积累^[27],还可以降低小鼠甲状腺激素诱导的线粒体自噬^[28],进一步明确了线粒体自噬不足在NAFLD诱导的线粒体异常稳态和肝损伤中的作用。与上述观点一致的是,恢复线粒体自噬可能改善NAFLD的进展^[29-30],为其治疗提供新的见解。

2.2 线粒体自噬维持能量代谢

线粒体是细胞能量的主要来源,通过电子传递链与线粒体内膜中的氧化磷酸化偶联产生三磷酸腺苷(ATP)。正因为肝脏含有大量的线粒体,才得以作为机体新陈代谢提供高能量需求^[22]。饥饿是一种强大的刺激,可以诱导肝脏自噬,通过消除和降解细胞内衰老、失能、受损伤的细胞器或蛋白质再利用,控制肝脏糖异生,以维持细胞内的能量平衡^[31]。

2.3 线粒体自噬预防肝细胞损伤

肝脏作为人体最重要的代谢及解毒器官,极易受到机体内毒素的影响而导致肝损伤的发生。对乙酰氨基酚(APAP)是一种临床广泛应用的解热镇痛药,可诱导线粒体自噬以清除功能障碍的线粒体,从而减轻肝损伤,这一观点在小鼠肝脏和原代培养的肝细胞中均得到了验证^[32-33]。在肝细胞特异性ATG5或ATG7基因敲除小鼠中,脂多糖注射诱导的急性肝损伤小鼠较正常小鼠肝组织损伤更严重,提示自噬在促进肝细胞存活和维持肝内稳态的重要作用^[34]。同样的,线粒体自噬已被证明能保护肝细胞免受乙醇^[35]、依法韦仑^[36]、镉^[37]等诱导的肝毒性。总的来说,这些研究共同表明了线粒体自噬可以保护肝细胞免受不同类型的肝损伤,并可以将其作为治疗靶点研究新的治疗方法。

3 线粒体自噬和肝癌的关系

线粒体吞噬可以选择性去除受损的线粒体,在线粒体的质量控制和体内平衡中起着重要作用。然

而,线粒体自噬在肝癌发生发展中扮演的角色尚无定论。多数研究认为线粒体自噬在肝癌中起着双重作用。在这里,本文回顾了线粒体自噬在肝癌发生及演变中的抗癌和抑癌机制。

3.1 线粒体自噬对肝癌的抑制作用

在肝癌的起始阶段,线粒体自噬作为细胞的一种特殊的自我修复机制,可以通过消除与肝癌发生相关致癌蛋白质、坏死细胞器和突变的DNA来维持细胞稳态,从而防止肝癌的发生。众所周知,肝癌的发生通常可能与数十年的慢性炎症相关,肝脏中促炎因子(例如IL-6、STAT3)的激活是肝癌发生发展的关键步骤^[38-39]。因此,一些学者便将焦点聚集在抑制过度的炎症产生上。棒菌毒素(一种真菌毒素)通过降低谷胱甘肽的含量并引起线粒体功能障碍而导致p62介导的线粒体自噬能力增强,两者协同抑制TLR和RLR依赖性细胞因子的产生从而预防和抑制肝癌的发生^[40]。线粒体自噬需要多种线粒体受体的参与,如FUNDC1可清除缺氧和应激反应后的线粒体功能异常。在后续的实验中发现,肝脏特异性FUNDC1基因敲除的小鼠会升高炎症细胞因子(IL-1、IL-6、TNF- α)的水平和肝纤维化程度(COL1a1、COL4a1、TIMP1),进一步增加肝癌发生的敏感性,最终导致肿瘤数目增加。同样在FUNDC1转基因小鼠中肝癌发生减少,进一步证实了FUNDC1介导的线粒体自噬抑制肝癌的发生^[41]。另外,Parkin缺陷型及GSNOR缺陷型小鼠会自发发展为肝癌已被相继证明^[42-43],两者均参与线粒体自噬的发生发展过程中。GSNOR作为一种高度保守的酶,在人类肝细胞癌中被下调,并且GSNOR基因敲除细胞显示出线粒体跨膜电位($\Delta\psi_m$)的显著降低和线粒体网络断裂,导致线粒体动力学缺陷,并通过细胞荧光和实时成像共聚焦显微镜均发现有缺陷的线粒体自噬,从而增加对 α -生育酚琥珀酸酯的毒性^[44]。值得注意的是,线粒体自噬还调节肝癌细胞迁移。Hippo-Yap是肝细胞癌的肿瘤启动子,Yap缺乏通过JNK途径激活Bnip3依赖的线粒体自噬,从而诱导F-肌动蛋白降解以限制HCC细胞的迁移和侵袭^[45]。这一切表明线粒体自噬不仅可以抑制肝癌发生,还在限制肝癌转移方面发挥作用。

3.2 线粒体自噬对肝癌的促进作用

乙型肝炎病毒(HBV)的慢性感染是肝细胞癌发

生发展的常见原因,HBV 感染会改变线粒体代谢并选择性清除受损的线粒体,对维持线粒体及细胞内稳态至关重要。因此,研究 HBV 感染与线粒体自噬之间的关系对于进一步了解肝癌发生机理意义重大。有研究报道,HBV 及其编码的 HBx 蛋白诱导 Drp1 易位至线粒体并促进线粒体裂变,同时刺激 Parkin、PINK1 和 LC3B 基因表达,进一步诱导 Parkin 依赖性线粒体自噬的发生,并有助于防止 HBV 感染的肝细胞免受凋亡性细胞死亡。通过沉默 Parkin 来抑制线粒体自噬,则得到了相反的结果。这些现象表明线粒体自噬有助于 HBV 感染的肝细胞的持久性,加速肝癌的发生^[46]。同样的,丙型肝炎病毒(HCV)感染会改变宿主的脂质代谢,进而导致慢性肝炎、肝硬化、肝细胞癌等一系列肝病的发生^[47]。随后的研究发现,HCV 感染诱导了线粒体的核周聚集,并激活了 Parkin/PINK1 依赖性线粒体自噬,既去除了受损的细胞器,也促进持续感染肝细胞的存活^[48]。由此可见,线粒体自噬可以保护病毒感染的肝细胞免受细胞凋亡,促进肝癌发生。

营养缺乏是肝细胞癌的普遍现象^[49]。在肝癌生长过程中,肝癌细胞比起正肝细胞需要更多的营养物质,当机体本身提供的原料不能满足肝癌细胞需要时,便启动线粒体自噬为肿瘤提供大量能量,使其避免凋亡的发生。有相关研究报道,通过使 HCC 细胞饥饿建立营养缺乏的模型,随后发现 HBx 不仅可以增加了 PINK1/Parkin 基因的表达,而且还使 Parkin 对部分线粒体的募集加速,进而提高 PINK1-Parkin 在饥饿中介导线粒体自噬的能力,最终导致饥饿的肝癌细胞免于细胞凋亡,为肝细胞癌的机制发展提供新的见解^[50]。考虑到肿瘤内部的微环境,肝癌组织的异常增殖导致未成熟血管网络的形成,使得肝癌组织不仅缺乏营养,还暴露于缺氧状态。因此,另一项研究使用氯化钴模拟缺氧环境,发现氯化钴处理过后的肝癌细胞中 LC3 II 表达上调,并且 mTOR 的磷酸化程度减弱及 AMPK 的磷酸化程度增加,提示氯化钴诱导 AMPK/mTOR 依赖性的线粒体自噬的发生。使 HCC 细胞能够逃避细胞凋亡并适应模拟缺氧的环境。相反,AMPK 的敲除和使用自噬抑制剂在低氧模拟条件下均产生显著的细胞毒性并激活细胞凋亡^[51]。因此,线粒体自噬可为肝癌细胞提供更多的营养物质,维持其更高的能量需求。

除此之外,线粒体自噬被发现可以维持肝癌干细胞活性。HBx 可以诱导 BNIP3L 依赖性线粒体自噬,从而上调糖酵解代谢,增加体内和体外 HCC 细胞的癌干性^[52]。另一方面,线粒体自噬还能通过抑制 p53 活性来上调 NANOG 表达,进而维持肝癌干细胞的干性和自我更新能力^[53]。总的来说,线粒体自噬通过保护受病毒感染的肝细胞、为肝癌细胞提供更多能量、维持肿瘤干细胞活性等作用促进肝癌的发生发展。

4 线粒体自噬在肝癌治疗中的作用

线粒体自噬已被证明可以通过调控细胞稳态、氧化应激和肝癌免疫对肝癌的发生发展产生双重作用,因此将自噬抑制剂或自噬激活剂应用于肝癌的治疗,并通过多种途径抑制或激活线粒体自噬是当今肝癌治疗另一新的领域。

4.1 激活线粒体自噬治疗肝癌

肝癌因其恶性程度较高和较强的侵袭性,很多患者在发现时已达晚期。索拉菲尼作为一种广谱多激酶抑制剂,可以靶向杀死肝癌细胞,已被证明可以有效治疗晚期肝癌^[54]。最近有研究揭示了索拉菲尼作为一种线粒体自噬激活剂抗肝癌的新机理。索拉菲尼通过靶向抑制线粒体电子传输链和 ATP 合酶活性,激活 Parkin 募集到线粒体,以诱导 PINK1/Parkin 依赖性细胞凋亡^[55]。提出了 PINK1 和 Parkin 可能是索拉菲尼治疗肝癌的新靶点,也进一步验证了 Parkin 是一种抑癌基因,Parkin 的缺失可能与肝癌细胞获得化学抗性有关^[56-57]。然而,索拉菲尼在肝癌中的作用通常是短暂的,这归因于肝癌细胞的获得性耐药^[58]。因此,褪黑激素被证明可以增加 HCC 细胞对索拉菲尼的敏感性,两者共同给药可以刺激 PINK1 介导的 Parkin 表达,并使其向线粒体易位,诱导早期的线粒体自噬反应,促进肝癌细胞凋亡^[59]。除褪黑激素外,广谱抗真菌药酮康唑也有类似的效果。研究发现,酮康唑通过下调 COX-2,导致 PINK1 积累和随后的 Parkin 线粒体易位,从而触发线粒体自噬来刺激 HCC 细胞凋亡,以抑制 HCC 的生长。此外,酮康唑使 HCC 细胞对索拉菲尼敏感,并在抑制 HCC 生长方面与索拉菲尼具有协同作用^[60]。基于目前索拉菲尼在临床上确切的疗效,索拉菲尼联合线

粒体自噬激活剂将会是未来治疗肝癌的一个方向,还需要开展进一步的临床研究。

在肝癌发生早期,激活线粒体自噬也能有效预防和抑制肝癌发生发展。甲状腺激素(TH)是机体细胞和组织代谢的有效调节剂,其水平对于正常的肝功能和代谢至关重要^[61]。有研究报道,T3 不仅诱导线粒体的生物学活性,还促进 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬的发生,从而抑制 HBx 蛋白的稳定性并减弱 HCC 的进程^[62]。同样的,雷公藤红素(celastrol)是从雷公藤的根部分离到的三萜类色素,具有显著的抗炎作用。雷公藤红素通过诱导 Nur77 靶向线粒体转运,和随后的依赖 TRAF2 的 Nur77 泛素化,促进 p62/SQSTM1 介导的线粒体自噬的发生,逆转慢性炎症疾病状态,实现细胞稳态,从而有效预防肝癌的发生并为治疗肝癌提出新的靶点和药物^[63]。

综上所述,激活线粒体自噬可能在一定程度上预防肝癌的发生,还能促进肝癌细胞凋亡。因此研发线粒体自噬激活剂并应用于肝癌治疗将是未来的研究热点。

4.2 抑制线粒体自噬治疗肝癌

肝移植和手术切除是治疗 HCC 最为有效的两种选择方法,但是,并非所有患者均有合适的供体和手术适应症,因此化疗药物在临床上广泛应用以控制肿瘤组织生长。顺铂作为铂类的代表药物,在肝癌细胞治疗中显示出一定功效,但由于 HCC 对顺铂耐药性增加,一般并不将其作为一线药物使用^[64]。为了提高肝癌细胞对顺铂的敏感性,有研究发现顺铂处理 HCC 细胞后,线粒体融合蛋白 Mfn1 和 Mfn2 的表达降低,而线粒体分裂蛋白 FIS1 和 Drp1 的表达增加,同时线粒体相关蛋白 PINK1、parkin 和 LC3-II/I 在 HCC 细胞中被上调,线粒体底物 p62 被下调,提示顺铂诱导 HCC 细胞发生线粒体裂变,然后激活 PINK1/parkin 介导的线粒体自噬,是肝癌细胞克服顺铂细胞毒性的关键机制。接下来的研究将顺铂与线粒体自噬抑制剂 PKI-402 联合可诱导溶酶体膜通透性增加,从而破坏了线粒体-溶酶体的串扰,并显著增强了 HCC 细胞对顺铂的敏感性^[65]。另外,顺铂还可以通过激活 DRP1 介导的线粒体自噬保护 HCC 细胞免受细胞毒性。因此,应用 DRP1 抑制剂(Mdivi-1)通过靶向抑制线粒体自噬作用加重了顺铂诱导的 HCC 细胞凋亡,Mdivi-1 与顺铂协同抑制

体内 HCC 肿物的生长上也出现相同的效果^[66]。总之,顺铂联合线粒体自噬抑制剂为肝癌的综合治疗提供新的思路和候选目标。

事实上,已有很多研究证实多种药物均可以通过抑制线粒体自噬的发生诱导肝癌细胞凋亡,进而发挥抗肝癌作用。血红素通过诱导 Parkin/PINK1 介导的线粒体自噬并干扰了晚期自溶酶体的形成,继而引起凋亡 Bcl-2 家族蛋白的释放和 caspase 的活化,并最终导致 HCC 细胞死亡^[67]。另外,苦参碱通过下调 PINK1/Parkin 的表达,引起线粒体功能障碍并激活 HepG2 细胞中的 caspase-9 依赖性线粒体凋亡来抑制线粒体活性,从而降低 HepG2 细胞的活力、迁移反应和体外增殖^[68]。芝麻酚可以通过阻碍 PI3K III/Bcl-1 途径抑制线粒体自噬,来抑制菌落形成,并以剂量依赖的方式在诱导内源性和外源性凋亡途径^[69]。由于线粒体自噬可以维持细胞内稳态,保证其能量需求,而肝癌细胞也需要线粒体自噬来对抗细胞内外应激保证其存活,所以应用抑制线粒体自噬的药物能有效阻止自噬的肝癌生存效应,与化疗药物结合使用可以达到协同作用,增强细胞毒性,从而治疗肝癌。

5 小结与展望

线粒体自噬是选择性自噬的一种特殊形式,广泛参与到慢性肝炎、脂肪肝变、肝纤维化甚至肝癌的发生发展中。然而,由于肝癌的分化、分期和所处的环境不同,线粒体自噬对肝癌的影响表现出双面性。一般认为,无论是对肝细胞还是肝癌细胞,线粒体自噬都是一种防御保护性机制,一方面,它可以保护正常肝细胞免受内外环境干扰,阻止其恶性转变;另一方面,它还可以保护受病毒感染的肝细胞免于凋亡,并为肝癌细胞提供更多的营养物质,促进肝癌的发生发展。因此,我们需要针对肝癌发生线粒体自噬的复杂性采取个性化的管理方法,应用适合的线粒体自噬调节剂作为肝癌的潜在治疗方法。由于线粒体自噬的调控机制在肝癌发生不同阶段的作用并不十分清楚,并且线粒体自噬调节剂的临床疗效尚未完全明确,因此积极的探索线粒体自噬在肝癌中的分子机制,寻找新的治疗靶点,预防肝癌发生,并促进肝癌细胞自噬性死亡,已成为当今肝癌预防和治疗

的新热点。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394–424.
- [2] Petrick JL, Florio AA, Znaor A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012 [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(2):317–330.
- [3] Montava-Garriga L, Ganley IG. Outstanding questions in mitophagy: what we do and do not know [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(1):206–230.
- [4] Ke PY. Mitophagy in the pathogenesis of liver diseases[J]. *Cells*, 2020, 9(4):831.
- [5] Ma X, McKeen T, Zhang J, et al. Role and mechanisms of mitophagy in liver diseases[J]. *Cells*, 2020, 9(4):837.
- [6] Gatica D, Lahiri V, Klionsky DJ. Cargo recognition and degradation by selective autophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3):233–242.
- [7] Lemasters JJ, Niemenen AL, Qian T, et al. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1366(1–2):177–196.
- [8] Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1):3–5.
- [9] Yoshii SR, Mizushima N. Autophagy machinery in the context of mammalian mitophagy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(10 Pt B):2797–2801.
- [10] Yang X, Pan W, Xu G, et al. Mitophagy: a crucial modulator in the pathogenesis of chronic diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502:245–254.
- [11] Yoboue ED, Valente EM. PINK1 and Parkin: the odd couple[J]. *Neurosci Res*, 2020, S0168–0102(20)30309–6.
- [12] Sarraf SA, Raman M, Guarani-Pereira V, et al. Landscape of the PARKIN-dependent ubiquitylome in response to mitochondrial depolarization [J]. *Nature*, 2013, 496(7445):372–376.
- [13] Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, et al. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: pathophysiological implications[J]. *Redox Biol*, 2017, 11:637–645.
- [14] Nardin A, Schrepfer E, Ziviani E. Counteracting PINK/Parkin deficiency in the activation of mitophagy: a potential therapeutic intervention for parkinson's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(3):250–259.
- [15] Gao A, Jiang J, Xie F, et al. Bnip3 in mitophagy: novel insights and potential therapeutic target for diseases of secondary mitochondrial dysfunction [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 506:72–83.
- [16] Rogov VV, Suzuki H, Marinković M, et al. Phosphorylation of the mitochondrial autophagy receptor Nix enhances its interaction with LC3 proteins[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1131.
- [17] Drake LE, Springer MZ, Poole LP, et al. Expanding perspectives on the significance of mitophagy in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47:110–124.
- [18] Wang L, Lu G, Shen HM. The long and the short of PTEN in the regulation of mitophagy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:299.
- [19] Ashford TP, Porter KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes[J]. *J Cell Biol*, 1962, 12(1):198–202.
- [20] Jordá A, Pérez-Pastor E, Portolés M. Effect of streptozotocin-diabetes on rat liver mitochondrial adenosine triphosphatase turnover[J]. *Biochem J*, 1988, 251(2):621–624.
- [21] Deter RL. Quantitative characterization of dense body, autophagic vacuole, and acid phosphatase-bearing particle populations during the early phases of glucagon-induced autophagy in rat liver[J]. *J Cell Biol*, 1971, 48(3):473–489.
- [22] Yazdani HO, Huang H, Tsung A. Autophagy: dual response in the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*, 2019, 8(2):91.
- [23] Kaushik S, Cuervo AM. Degradation of lipid droplet-associated proteins by chaperone-mediated autophagy facilitates lipolysis[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6):759–770.
- [24] Martinez-Lopez N, Singh R. Autophagy and lipid droplets in the liver[J]. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35:215–237.
- [25] Eid N, Ito Y, Maemura K, et al. Elevated autophagic sequestration of mitochondria and lipid droplets in steatotic hepatocytes of chronic ethanol-treated rats: an immunohistochemical and electron microscopic study [J]. *J Mol Histol*, 2013, 44(3):311–326.
- [26] Yu X, Xu Y, Zhang S, et al. Quercetin attenuates chronic ethanol-induced hepatic mitochondrial damage through enhanced mitophagy[J]. *Nutrients*, 2016, 8(1):27.
- [27] Yamada T, Murata D, Adachi Y, et al. Mitochondrial stasis reveals p62-mediated ubiquitination in parkin-independent mitophagy and mitigates nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(4):588–604.e5.
- [28] Sinha RA, Yen PM. Thyroid hormone-mediated autophagy and mitochondrial turnover in NAFLD [J]. *Cell Biosci*, 2016, 6:46.

- [29] Yu X, Hao M, Liu Y, et al. Liraglutide ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting NLRP3 inflammasome and pyroptosis activation via mitophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 864: 172715.
- [30] Zhou T, Chang L, Luo Y, et al. Mst1 inhibition attenuates non-alcoholic fatty liver disease via reversing Parkin-related mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101120.
- [31] Altshuler-Keylin S, Kajimura S. Mitochondrial homeostasis in adipose tissue remodeling[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(468): eaai9248.
- [32] Shan S, Shen Z, Song F. Autophagy and acetaminophen-induced hepatotoxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(7): 2153–2161.
- [33] Ni HM, Bockus A, Boggess N, et al. Activation of autophagy protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. *Hepatology*, 2012, 55(1): 222–232.
- [34] Li L, Yin H, Zhao Y, et al. Protective role of puerarin on LPS/D-Gal induced acute liver injury via restoring autophagy[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 957–965.
- [35] Eid N, Ito Y, Horibe A, Otsuki Y. Ethanol-induced mitophagy in liver is associated with activative DNA damage [J]. *Histol Histopathol*, 2016, 31(10): 1143–1159.
- [36] Hu J, Han H, Lau MY, et al. Effects of combined alcohol and anti-HIV drugs on cellular stress responses in primary hepatocytes and hepatic stellate and kupffer cells [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(1): 11–20.
- [37] Pan YX, Luo Z, Zhuo MQ, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction mediated Cd-induced hepatic lipid accumulation in zebrafish *Danio rerio* [J]. *Aquat Toxicol*, 2018, 199: 12–20.
- [38] Edmunds LR, Huckestein BR, Kahn M, et al. Hepatic insulin sensitivity is improved in high-fat diet-fed Park2 knockout mice in association with increased hepatic AMPK activation and reduced steatosis [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(21): e14281.
- [39] Pan X, Wang C, Li Y, et al. Protective autophagy induced by phycion suppresses hepatocellular carcinoma cell metastasis by inactivating the JAK2/STAT3 Axis [J]. *Life Sci*, 2018, 214: 124–135.
- [40] Tsai WT, Lo YC, Wu MS, et al. Mycotoxin patulin suppresses innate immune responses by mitochondrial dysfunction and p62/sequestosome-1-dependent mitophagy[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(37): 19299–19311.
- [41] Li W, Li Y, Siraj S, et al. FUN14 Domain-containing 1-mediated mitophagy suppresses hepatocarcinogenesis by inhibition of inflammasome activation in mice[J]. *Hepatology*, 2019, 69(2): 604–621.
- [42] Bernardini JP, Lazarou M, Dewson G. Parkin and mitophagy in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(10): 1315–1327.
- [43] Wei W, Yang Z, Tang CH, et al. Targeted deletion of GSNOR in hepatocytes of mice causes nitrosative inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase and increased sensitivity to genotoxic diethylnitrosamine[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(7): 973–977.
- [44] Rizza S, Di Leo L, Mandatori S, et al. Mitophagy contributes to alpha-tocopheryl succinate toxicity in GSNOR-deficient hepatocellular carcinoma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 176: 113885.
- [45] Shi C, Cai Y, Li Y, et al. Yap promotes hepatocellular carcinoma metastasis and mobilization via governing cofilin/F-actin/lamellipodium axis by regulation of JNK/Bnip3/SERCA/CaMKII pathways[J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 59–71.
- [46] Kim SJ, Khan M, Quan J, et al. Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics: induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(12): e1003722.
- [47] Hino K, Nishina S, Sasaki K, et al. Mitochondrial damage and iron metabolic dysregulation in hepatitis C virus infection[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 193–199.
- [48] Kim SJ, Syed GH, Siddiqui A. Hepatitis C virus induces the mitochondrial translocation of Parkin and subsequent mitophagy[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(3): e1003285.
- [49] Schröder O, Trojan J, Zeuzem S, et al. Limited value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET for the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. *Nuklearmedizin*, 1998, 37(8): 279–285.
- [50] Huang XY, Li D, Chen ZX, et al. Hepatitis B Virus X protein elevates Parkin-mediated mitophagy through Lon Peptidase in starvation[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 368(1): 75–83.
- [51] Owada S, Endo H, Shida Y, et al. Autophagy mediated adaptation of hepatocellular carcinoma cells to hypoxia mimicking conditions constitutes an attractive therapeutic target[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1805–1812.
- [52] Chen YY, Wang WH, Che L, et al. BNIP3L-dependent mitophagy promotes HBx-induced cancer stemness of hepatocellular carcinoma cells via glycolysis metabolism reprogramming[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 655.
- [53] Liu K, Lee J, Kim JY, et al. Mitophagy controls the activities of tumor suppressor p53 to regulate hepatic cancer stem cells[J]. *Mol Cell*, 2017, 68(2): 281–292.e5.
- [54] Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets

- the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7099–7109.
- [55] Zhang C, Liu Z, Bunker E, et al. Sorafenib targets the mitochondrial electron transport chain complexes and ATP synthase to activate the PINK1-Parkin pathway and modulate cellular drug response[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(36): 15105–15120.
- [56] Fujiwara M, Marusawa H, Wang HQ, et al. Parkin as a tumor suppressor gene for hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2008, 27(46): 6002–6011.
- [57] Wang F, Denison S, Lai JP, et al. Parkin gene alterations in hepatocellular carcinoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2004, 40(2): 85–96.
- [58] Chen J, Jin R, Zhao J, et al. Potential molecular, cellular and microenvironmental mechanism of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(1): 1–11.
- [59] Prieto-Domínguez N, Ordóñez R, Fernández A, et al. Melatonin-induced increase in sensitivity of human hepatocellular carcinoma cells to sorafenib is associated with reactive oxygen species production and mitophagy[J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(3): 396–407.
- [60] Chen Y, Chen HN, Wang K, et al. Ketoconazole exacerbates mitophagy to induce apoptosis by downregulating cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 66–77.
- [61] Chi HC, Tsai CY, Tsai MM, et al. Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 24.
- [62] Chi HC, Chen SL, Lin SL, et al. Thyroid hormone protects hepatocytes from HBx-induced carcinogenesis by enhancing mitochondrial turnover[J]. *Oncogene*, 2017, 36(37): 5274–5284.
- [63] Hu M, Luo Q, Alitongbieke G, et al. Celastrol-induced Nur77 interaction with TRAF2 alleviates inflammation by promoting mitochondrial ubiquitination and autophagy[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 141–153.e6.
- [64] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3501–3508.
- [65] Sheng J, Shen L, Sun L, et al. Inhibition of PI3K/mTOR increased the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to cisplatin via interference with mitochondrial-lysosomal crosstalk[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(3): e12609.
- [66] Ma M, Lin XH, Liu HH, et al. Suppression of DRP1 mediated mitophagy increases the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells in the setting of chemotherapy [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(3): 1010–1018.
- [67] Su Q, Wang J, Liu F, et al. Blocking Parkin/PINK1-mediated mitophagy sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sanguinarine-induced mitochondrial apoptosis [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 66: 104840.
- [68] Wei R, Cao J, Yao S. Matrine promotes liver cancer cell apoptosis by inhibiting mitophagy and PINK1/Parkin pathways[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(6): 1295–1309.
- [69] Liu Z, Ren B, Wang Y, et al. Sesamol induces human hepatocellular carcinoma cells apoptosis by impairing mitochondrial function and suppressing autophagy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45728.