

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH241128

自噬介导肝细胞癌耐药的相关机制

张润兵^{1,2}, 史婷婷^{1,2}, 伍 杨^{1,2}, 张久聪¹, 郑晓凤³

1 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000

2 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科, 兰州 730050

3 兰州大学第二医院消化内科, 兰州 730030

通信作者: 张久聪, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033); 郑晓凤, zhengxf19892013@126.com (ORCID: 0009-0002-9660-1224)

摘要: 肝细胞癌(HCC)治疗抵抗是制约其疗效的重要因素。自噬是一种多步骤、多靶点的过程,与肿瘤细胞的增殖和凋亡密切相关。同时,自噬与肿瘤治疗抗性之间也存在显著串扰。因此,自噬可能是肿瘤细胞在临床干预后阻碍细胞死亡的关键因素之一。转化生长因子- β 、上皮间充质转化、长链非编码RNA是导致HCC耐药的重要因素。本文从转化生长因子- β 、上皮间充质转化及长链非编码RNA这三个角度,探讨其介导复杂的分子网络诱导自噬的发生而影响HCC耐药性的可能机制,为提高HCC治疗敏感性探索新的思路。

关键词: 癌, 肝细胞; 自噬; 抗药性, 肿瘤

基金项目: 中央高校优秀青年团队培育项目(1001451201); 甘肃省自然科学基金青年项目(22JR5RA1012)

The mechanism of autophagy inducing drug resistance of hepatocellular carcinoma

ZHANG Runbing^{1,2}, SHI Tingting^{1,2}, WU Yang^{1,2}, ZHANG Jiucong¹, ZHENG Xiaofeng³. (1. The First Clinical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Gastroenterology, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China; 3. Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Corresponding authors: ZHANG Jiucong, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033); ZHENG Xiaofeng, zhengxf19892013@126.com (ORCID: 0009-0002-9660-1224)

Abstract: Treatment resistance of hepatocellular carcinoma (HCC) is an important factor restricting its treatment outcome. Autophagy is a process involving multiple steps and targets and is closely associated with the proliferation and apoptosis of tumor cells. At the same time, there is significant crosstalk between autophagy and tumor treatment resistance. Therefore, autophagy may be one of the key factors hindering tumor cell death after medical intervention. Transforming growth factor- β (TGF- β), epithelial-mesenchymal transition (EMT), and long non-coding RNA (lncRNA) are important factors leading to drug resistance of HCC. This article discusses the possible mechanism of TGF- β , EMT, and lncRNA mediating complex molecular networks and inducing drug resistance of HCC, in order to provide new ideas for improving the sensitivity of HCC treatment.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Autophagy; Drug Resistance, Neoplasm

Research funding: The Central University Outstanding Youth Team training Project (1001451201); Youth Project of Gansu Provincial Natural Science Foundation (22JR5RA1012)

肝细胞癌(HCC)是原发性肝癌中最常见类型,约占80%,位于全球癌症相关死亡原因第4位^[1]。目前手术切除^[2]和肝移植^[3]仍然是肝癌患者主要的根治性治疗方法。但由于HCC早期症状隐匿,大多数患者就诊时已发

展至晚期,仅有少部分符合手术切除标准;而肝移植由于供体缺乏以及治疗费用昂贵,令许多患者望而却步。尽管索拉非尼、仑伐替尼和瑞戈非尼等在HCC治疗上的应用令人鼓舞,但耐药性的产生显著降低了其临床疗效。例如,与安慰剂组相比索拉非尼仅可将HCC患者的寿命延长2~3个月^[4]。因此,探索HCC耐药机制,寻找合理联合治疗的潜在靶点对改善HCC患者预后至关重要。

自噬在肿瘤细胞耐药过程中具有双重作用。一方面自噬的细胞毒性作用使肿瘤细胞对化疗敏感,导致肿瘤细胞死亡或增殖减少。另一方面自噬作为肿瘤细胞的一种保护机制,可以缓解化疗带来的应激压力,促进肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性,从而提高肿瘤细胞的存活率^[5]。本文通过总结自噬与HCC耐药的相关性及其机制,为逆转HCC耐药性、提高HCC的治疗效果研究提供参考。

1 自噬概述

在正常细胞内,自噬是一种细胞内降解的过程,可用于清除衰老或功能失调的细胞器,从而实现细胞内稳态和细胞器的更新。真核细胞中的自噬有3种类型,即巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。巨自噬是由内质网来源的双层膜逐渐包裹降解物后形成自噬小体,然后与溶酶体结合形成自噬溶酶体融化降解其内容物;微自噬是指溶酶体直接吞噬降解物;分子伴侣介导的自噬是细胞内降解物与分子伴侣结合后,被运输到溶酶体内进行降解的过程^[6]。

巨自噬(以下简称自噬)是最常见的自噬形式,是促

进细胞物质降解和再循环的关键稳态途径^[7]。自噬开始的标志是自噬小体的形成,起始过程主要依赖于Unc-51样激酶1(Unc-51-like kinase 1, ULK1)复合物,该复合物包括ULK1、自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)13、ATG101和200 kD的FAK家族相互作用蛋白(FIP200)。在饥饿、缺氧及应激状态下,单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)激活ULK1复合物后,ULK1复合物进一步激活下游Ⅲ型磷脂酰肌醇3激酶(class Ⅲ Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3KC3)复合物,即液泡蛋白分选15(vacuolar protein sorting15, VPS15)、VPS34、ATG14和苺氯素1(Beclin1, BECN1),PI3KC3复合物招募微管相关蛋白1轻链3(light chain 3, LC3)泛素样蛋白结合系统及ATG12-ATG5-ATG16复合体,介导形成具有完整双膜结构的自噬体包裹降解物后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,自噬溶酶体释放水解酶降解蛋白质和细胞器,从而实现真核生物对细胞内物质的清除及细胞器更新^[8](图1)。

2 自噬与HCC

自噬在HCC的生长、转移和治疗耐药性中起关键作用。研究^[9]表明HCC的自噬过程可抑制细胞凋亡,进而增加肿瘤细胞的存活率并促进肿瘤发展。Wang等^[10]的研究表明自噬蛋白ATG5通过介导长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)-ATB/YAP通路促进HCC细胞生长。Huo等^[11]对HCC和正常组织进行转录组学数据分析发现,在62个自噬相关基因中有58个基因在HCC中表达上调,其中HDAC1、RHEB和SQSTM1

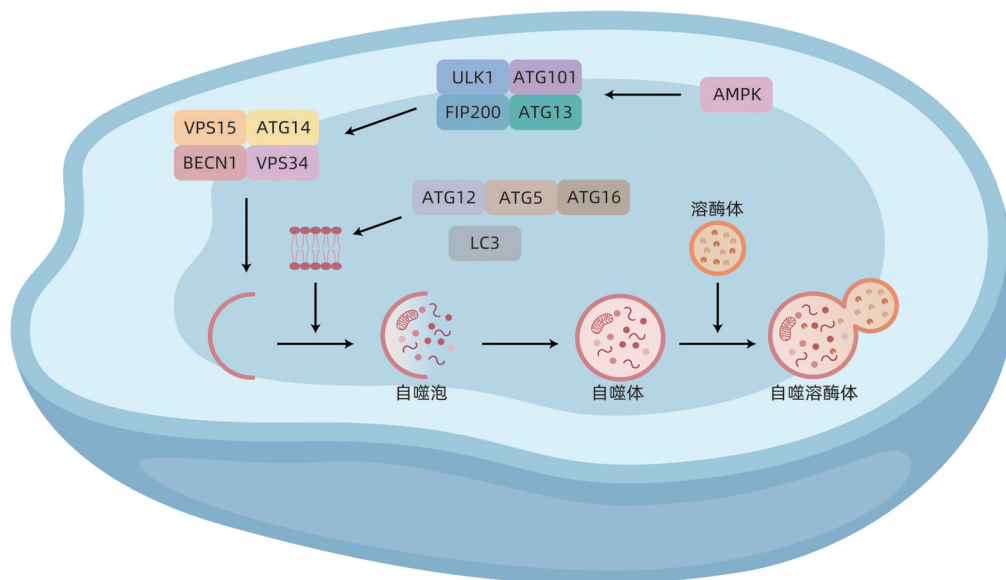


图1 自噬机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of the mechanism of autophagy

(P62)蛋白的表达水平与药物的半抑制率呈正相关。Lin等^[12]的实验表明HCC细胞中自噬生物标志物LC-II的水平在索拉非尼耐药的HepG-3细胞中表达显著增加,使用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)后可减少LC-II的表达水平,并使索拉非尼的IC₅₀显著下降。同样, Pan等^[13]通过全基因组筛查和数据库分析表明溶酶体蛋白跨膜5(lysosomal protein transmembrane 5, LPTM5)是HCC患者对乐伐替尼耐药的关键因素,其表达量与机体对乐伐替尼的敏感性呈负相关,深入研究相关机制发现LPTM5可通过促进自噬溶酶体的形成来增加HCC细胞内巨自噬通量,从而对驱动仑伐替尼的耐药性,但使用LPTM5抑制剂或羟氯喹(抑制自噬小体和溶酶体融合)后可以显著增加仑伐替尼对HCC的敏感性。上述研究表明,自噬标志物表达与HCC耐药呈正相关,靶向自噬的联合治疗可能是克服HCC耐药的一种有前景的策略。

3 自噬介导HCC耐药的机制

3.1 自噬与上皮间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)途径 EMT是肿瘤发生浸润、转移及耐药的重要机制,主要表现为细胞极性丧失、细胞内连接破坏、侵袭能力增加、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)和锌指蛋白(Snail)水平升高以及E-钙黏蛋白(E-cadherin)降低^[14]。国内外研究^[15]均表明EMT的异常再激活可增强癌症的化疗和免疫治疗耐药性。HCC的奥沙利铂耐药株与原代株相比出现间充质表型,其上皮标志分子E-cadherin表达下调,提示EMT参与了HCC对奥沙利铂耐药的形成过程。扭曲家族bHLH转录因子1是一种在吉西他滨和索拉非尼无应答的HCC患者中高表达的癌基因,可诱导化疗后的HCC细胞发生EMT^[16-17]。同时,转录激活因子3可通过调节HCC细胞自噬并诱导EMT发生,从而介导机体对索拉非尼发生耐药^[18]。此外,EMT相关微小RNA(miRNA)与癌症治疗耐药性之间也密切相关。例如,miR-125b、miR-130-3p和miR-375可以通过抑制EMT逆转化疗耐药性,其中miR-125b可抑制细胞自噬使得肿瘤细胞EMT表型丧失,从而克服对奥沙利铂的治疗抵抗作用。相反,miR-27a、miR-32-5p可促进EMT介导多药耐药性^[19]。EMT还有助于癌症干细胞群体的形成和维持,而癌症干细胞群体可能与包括HCC在内的多种恶性肿瘤的免疫逃避和治疗耐药性有关^[20]。

多项研究显示在HCC中自噬与EMT存在关联。自噬活化cAMP/PKA/CREB通路后可下调上皮标志物表达并上调间充质标志物表达来促进HCC细胞的侵袭,敲低ATG3、ATG7或使用氯喹抑制自噬可阻止cAMP/PKA/

CREB信号的传导,并抑制HCC细胞发生EMT^[21]。在肿瘤机械微环境中,流体剪切应力(fluid shear stress, FSS)可促进HCC细胞自噬体的形成,并显著增加自噬相关标志物BECN1和ATG7的表达。FSS还提高了间充质标志物N-cadherin、Vimentin、Snail和 β -catenin的水平,降低标志物N-cadherin的水平。当使用3-MA或敲低ATG5阻断自噬后,根据E-cadherin、N-cadherin和 β -catenin的表达和易位分析发现FSS诱导的EMT发生明显受到抑制^[22]。同时,上述研究已证明miR-125b可抑制EMT的发生。然而,调控自噬的跨膜蛋白Eva-1同系物A(EVA1A)在奥沙利铂耐药细胞株中高表达,并能逆转miR-125b对EMT的影响^[23]。因此,基于自噬与EMT标志物的关联以及其在HCC耐药性中的作用,靶向自噬可能是治疗HCC的新策略。

3.2 自噬与转化生长因子- β (TGF- β)途径 TGF- β 信号通路在各种癌细胞中被激活,并有助于肿瘤的生长和进展^[24]。同样,TGF- β 表达及其下游转录因子在肝病和HCC中显著升高^[25]。TGF- β 与受体酪氨酸激酶信号通路之间存在重要的相互作用,这对HCC细胞的存活及其对化疗和检查点阻断剂治疗的耐药性至关重要^[26]。研究^[27]表明血清中TGF- β 1水平升高与晚期HCC患者对索拉非尼和瑞戈非尼的低敏感性有关。同时, Karabici等^[28]通过基础实验也验证了上述结论,并且发现使用TGF- β 受体抑制剂可以提高HCC对瑞戈非尼的敏感性。此外,抑制TGF- β 1表达还可以降低HCC中PD-L1的表达,并增加其对索拉非尼的敏感性^[29]。

自噬和TGF- β 通路之间的串扰已在多项研究中得到证实。例如,抑制TGF- β 可引起共培养肿瘤细胞中淋巴细胞介导的自噬减少,这表明TGF- β 信号在触发自噬过程中发挥重要作用^[30]。进一步研究^[31]发现TGF- β 信号通路通过增强HCC细胞系中BECN1、ATG5、ATG7、DAPK等自噬因子的表达而诱导自噬发生。此外,TGF- β 2在诱导细胞自噬的过程中可限制HCC细胞内活性氧(ROS)的产生,进而抑制ROS诱导的细胞凋亡^[32]。由此可见,TGF- β 与自噬相互作用可直接或间接引起HCC发生耐药,同时阻断自噬和TGF- β 信号通路可能成为抗HCC药物研发的新方向。

3.3 自噬与lncRNA途径 lncRNA是一种新型RNA和表观遗传因子,在HCC发生和发展中扮演关键角色。lncRNA能够通过调节癌症相关信号通路中下游基因的表达来促进肿瘤细胞的自噬、增殖和迁移^[33]。同时,随着对HCC耐药机制研究的不断深入,越来越多的lncRNA被发现与HCC耐药相关,其中多种lncRNA已被证明可以准确预测HCC耐药^[34]。表1总结了部分lncRNA在HCC中调节自噬蛋白表达影响HCC耐药及其具体机制的研究。

表 1 自噬和 HCC 耐药中的 lncRNA
Table 1 lncRNA in autophagy and HCC resistance

lncRNA	自噬蛋白	细胞	药物	表达状态	主要观点	参考文献
KCNQ10T1	BECN1	SK-HEP-1 SK-HEP-1/DDP(耐药细胞)	顺铂	在 HCC 细胞中表达上调	KCNQ10T1 靶向 miR-338-3p,抑制 SK-HEP-1/DDP 细胞的自噬,提高 SK-HEP-1/DDP 细胞对顺铂的敏感性	[35]
NEAT1	LC3 ATG3	Huh7 HepG2	索拉非尼	在 HCC 细胞中表达上调	NEAT1 通过调节 miR-204/ATG3 通路促进 HCC 细胞的自噬,增强 HCC 对索拉非尼的耐药性	[36]
SNGH16	LC3	Hep3B Hep3B/So(耐药细胞)	索拉非尼	在 HCC 细胞中表达上调	SNGH16 通过下调 miR-23b-3p 的表达,促进 HCC 细胞自噬,增加其对索拉非尼的耐药性	[37]
CRNDE	ATG4B	SMMC-7721 HepG2 Hep3B Huh7	索拉非尼	在 HCC 组织及细胞中表达上调	lncRNA CRNDE 通过促进 ATG4B 的表达介导自噬,增加 HCC 细胞对索拉非尼的耐药性	[38]
SNHG1	LC3 BECN1	SR-HCC	索拉非尼	在 HCC 细胞中表达上调	SNHG1 通过上调 SLC3A2 激活 Akt 通路,诱导自噬发生,使 HCC 对索拉非尼耐药	[39]
HULC	LC3 P62	Hep3B Huh7	奥沙利铂	在 HCC 组织及细胞中表达上调	HULC 通过调节 miR-383-5p/VAMP2 轴促进 HCC 发自噬并减弱 HCC 对奥沙利铂的化疗敏感性	[40]
BBOX1-AS1	LC3	Hep3B Huh7	索拉非尼	在 HCC 组织及细胞中表达上调	BBOX1-AS1 通过调节 miR-361-3p/PHF8 轴促进细胞自噬,降低索拉非尼在 HCC 细胞中的细胞毒性	[41]
HOTAIRM1	BECN1	Huh7 HepG2	仑伐替尼	在 HCC 组织及细胞中表达上调	HOTAIRM1 下调 miR-34a 激活细胞自噬,诱导 HCC 对仑伐替尼产生耐药性	[42]

注:KCNQ10T1,KCNQ1 重叠转录物 1;NEAT1,核富集丰富的转录本 1;SNGH16,小核仁 RNA 宿主基因 16;CRNDE,结直肠肿瘤差异表达;SNHG1,小核仁 RNA 宿主基因 1;HULC,肝细胞瘤上调长链非编码 RNA;BBOX1-AS1, γ -丁酰转氨酶羧基化酶 1 反义 RNA 1;HOTAIRM1,HoxA 转录本反义 RNA1。

4 小结与展望

综上所述,HCC 耐药是临床上亟待解决的重要问题,自噬在 HCC 耐药过程中扮演着重要角色,未来有可能是提高顺铂、奥沙利铂、索拉非尼等 HCC 治疗药物敏感性的关键靶点,但其也是一种重要的细胞保护机制。但自噬在肿瘤发生、发展过程中如何扮演双重角色以及关于自噬诱导 HCC 耐药过程中如何抑制细胞凋亡的具体机制尚不明确。基于自噬诱导 HCC 耐药的分子机制,未来研究方向包括抑制自噬作用诱导 HCC 细胞的凋亡以提高疗效;调节自噬提高抗肿瘤药物对 HCC 的杀伤效果;通过基因过表达和敲减技术,确定自噬诱导 HCC 耐药的相关分子靶点。因此,抑制自噬有望成为 HCC 治疗的新靶标。然而,自噬在 HCC 治疗抵抗中的作用尚属初步研究,未来需要更多的临床试验加以证实。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:张润兵负责课题设计,资料分析,撰写论文;史婷婷、伍杨参与收集数据,修改论文;张久聪、郑晓凤负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

[1] TOH MR, WONG EYT, WONG SH, et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2023, 164(5): 766-782. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.033.

[2] LIU QG, SONG T, WANG HH. Re-understanding of surgical resection techniques for liver cancer[J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(1): 75-79. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231214-00253.

刘青光, 宋涛, 王欢欢. 肝癌外科手术切除技术的再认识[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(1): 75-79. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231214-00253.

[3] Chinese College of Transplant Doctors, Liver Transplantation Group, Chinese Society of Organ Transplantation, Chinese Medical Association. Chinese clinical practice guidelines on liver transplantation for hepatocellular carcinoma (2021 edition) [J]. Chin J Dig Surg, 2022, 21(4): 433-443. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220316-00135.

中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 中国肝癌肝移植临床实践指南(2021版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(4): 433-443. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220316-00135.

[4] KUDO M, FINN RS, QIN SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.

[5] HU X, WEN L, LI XF, et al. Relationship between autophagy and drug resistance in tumors[J]. Mini Rev Med Chem, 2023, 23(10): 1072-1078. DOI: 10.2174/1389557522666220905090732.

[6] CAO WY, LI JH, YANG KP, et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress[J]. Bull Cancer, 2021, 108(3): 304-322. DOI: 10.1016/j.bulcan.2020.11.004.

[7] KLIONSKY DJ, PETRONI G, AMARAVADI RK, et al. Autophagy in major human diseases[J]. EMBO J, 2021, 40(19): e108863. DOI: 10.15252/embj.2021108863.

[8] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(8):

- 560-575. DOI: 10.1038/s41580-023-00585-z.
- [9] JIANG B, CUI YY, MA XX, et al. Crosstalk between autophagy inhibitor and salidroside-induced apoptosis: A novel strategy for autophagy-based treatment of hepatocellular cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 111040. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111040.
- [10] WANG CZ, YAN GX, DONG DS, et al. LncRNA-ATB promotes autophagy by activating Yes-associated protein and inducing autophagy-related protein 5 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(35): 5310-5322. DOI: 10.3748/wjg.v25.i35.5310.
- [11] HUO XX, QI J, HUANG KQ, et al. Identification of an autophagy-related gene signature that can improve prognosis of hepatocellular carcinoma patients[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 771. DOI: 10.1186/s12885-020-07277-3.
- [12] LIN ZY, NIU Y, WAN A, et al. RNA m⁶A methylation regulates sorafenib resistance in liver cancer through FOXO₃⁻ mediated autophagy[J]. *EMBO J*, 2020, 39(12): e103181. DOI: 10.15252/embj.2019103181.
- [13] PAN JM, ZHANG M, DONG LQ, et al. Genome-Scale CRISPR screen identifies LAPTM5 driving lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2023, 19(4): 1184-1198. DOI: 10.1080/15548627.2022.2117893.
- [14] ASHRAFIZADEH M, MIRZAEI S, HASHEMI F, et al. New insight towards development of paclitaxel and docetaxel resistance in cancer cells: EMT as a novel molecular mechanism and therapeutic possibilities[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 141: 111824. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111824.
- [15] HASHEMI M, SABOUNI E, RAHMANIAN P, et al. Deciphering STAT3 signaling potential in hepatocellular carcinoma: Tumorigenesis, treatment resistance, and pharmacological significance[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 33. DOI: 10.1186/s11658-023-00438-9.
- [16] HU B, CHENG JW, HU JW, et al. KPNA3 confers sorafenib resistance to advanced hepatocellular carcinoma via TWIST regulated epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cancer*, 2019, 10(17): 3914-3925. DOI: 10.7150/jca.31448.
- [17] LIN Y. Molecular mechanism of RBM8A mediated epithelial interstitial transformation regulating oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2019. 林燕. RBM8A介导上皮间质转化调控肝细胞癌对奥沙利铂耐药的分子机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [18] HUANG YH, HONG WQ, WEI XW. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 129. DOI: 10.1186/s13045-022-01347-8.
- [19] PAN GT, LIU YH, SHANG LR, et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(3): 199-217. DOI: 10.1002/cac2.12138.
- [20] SHRESTHA R, BRIDLE KR, CAO L, et al. Dual targeting of sorafenib-resistant HCC-derived cancer stem cells[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(3): 2150-2172. DOI: 10.3390/curroncol28030200.
- [21] HU SB, WANG LY, ZHANG X, et al. Autophagy induces transforming growth factor- β -dependent epithelial-mesenchymal transition in hepatocarcinoma cells through cAMP response element binding signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(11): 5518-5532. DOI: 10.1111/jcmm.13825.
- [22] SU GY, FENG T, PEI T, et al. Autophagy modulates FSS-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Mol Carcinog*, 2021, 60(9): 607-619. DOI: 10.1002/mc.23327.
- [23] ZHAO HJ, LIU HY, YANG YH, et al. The emerging role of EVA1A in different types of cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6665. DOI: 10.3390/ijms23126665.
- [24] UNGEFROREN H. Autocrine TGF- β in cancer: Review of the literature and caveats in experimental analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 977. DOI: 10.3390/ijms22020977.
- [25] YAN C, YANG QQ, SHEN HM, et al. Chronically high level of *tgfb1a* induction causes both hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma via a dominant Erk pathway in zebrafish[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77096-77109. DOI: 10.18632/oncotarget.20357.
- [26] MARTIN CJ, DATTA A, LITTLEFIELD C, et al. Selective inhibition of TGF β 1 activation overcomes primary resistance to checkpoint blockade therapy by altering tumor immune landscape[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(536): eaay8456. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay8456.
- [27] MARIN JGG, MACIAS RIR, MONTE MJ, et al. Molecular bases of drug resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1663. DOI: 10.3390/cancers12061663.
- [28] KARABICICI M, AZBAZDAR Y, OZHAN G, et al. Changes in Wnt and TGF- β signaling mediate the development of regorafenib resistance in hepatocellular carcinoma cell line HuH7[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 639779. DOI: 10.3389/fcell.2021.639779.
- [29] SHRESTHA R, PRITHIVIRAJ P, BRIDLE KR, et al. Combined inhibition of TGF- β 1-induced EMT and PD-L1 silencing re-sensitizes hepatocellular carcinoma to sorafenib treatment[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1889. DOI: 10.3390/jcm10091889.
- [30] GIANISANTI M, THEINERT T, BOEING SK, et al. Exploiting autophagy balance in T and NK cells as a new strategy to implement adoptive cell therapies[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 201. DOI: 10.1186/s12943-023-01893-w.
- [31] ZHANG KG, ZHANG MP, LUO ZJ, et al. The dichotomous role of TGF- β in controlling liver cancer cell survival and proliferation[J]. *J Genet Genom*, 2020, 47(9): 497-512. DOI: 10.1016/j.jgg.2020.09.005.
- [32] TAUCHER E, MYKOLIUK I, FEDIUK M, et al. Autophagy, oxidative stress and cancer development[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7): 1637. DOI: 10.3390/cancers14071637.
- [33] VERMA S, SAHU BD, MUGALE MN. Role of lncRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Life Sci*, 2023, 325: 121751. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121751.
- [34] YIN QS, HUANG XL, YANG QX, et al. LncRNA model predicts liver cancer drug resistance and validate *in vitro* experiments[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1174183. DOI: 10.3389/fcell.2023.1174183.
- [35] ZHONG WW, DAI QQ, HUANG QH. Effect of lncRNA KCNQ1OT1 on autophagy and drug resistance of hepatocellular carcinoma cells by targeting miR-338-3p[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2020, 66(3): 191-196.
- [36] LI XY, ZHOU Y, YANG L, et al. LncRNA NEAT1 promotes autophagy via regulating miR-204/ATG3 and enhanced cell resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3402-3413. DOI: 10.1002/jcp.29230.
- [37] CHEN LX, SUN LB, DAI XF, et al. LncRNA CRNDE promotes ATG4B-mediated autophagy and alleviates the sensitivity of sorafenib in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 687524. DOI: 10.3389/fcell.2021.687524.
- [38] JING Z, YE XP, MA XJ, et al. SNHG16 regulates cell autophagy to promote Sorafenib Resistance through suppressing miR-23b-3p via sponging EGR1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(12): 4324-4338. DOI: 10.1002/cam4.3020.
- [39] LI WD, DONG XS, HE CJ, et al. Correction to: LncRNA SNHG1 contributes to sorafenib resistance by activating the Akt pathway and is positively regulated by miR-21 in hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 377. DOI: 10.1186/s13046-021-02183-3.
- [40] LI P, LI YW, MA LT. Long noncoding RNA highly upregulated in liver cancer promotes the progression of hepatocellular carcinoma and attenuates the chemosensitivity of oxaliplatin by regulating miR-383-5p/vesicle-associated membrane protein-2 axis[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(4): e00815. DOI: 10.1002/prp2.815.
- [41] TAO HS, ZHANG YX, LI J, et al. Oncogenic lncRNA BBOX1-AS1 promotes PHF8-mediated autophagy and elicits sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 28: 88-103. DOI: 10.1016/j.omto.2022.12.005.
- [42] GU DY, TONG M, WANG J, et al. Overexpression of the lncRNA HOTAIRM1 promotes lenvatinib resistance by downregulating miR-34a and activating autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 66. DOI: 10.1007/s12672-023-00673-8.

收稿日期: 2024-02-04; 录用日期: 2024-03-29

本文编辑: 王莹

引证本文: ZHANG RB, SHI TT, WU Y, et al. The mechanism of autophagy inducing drug resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(11): 2315-2319.

张润兵, 史婷婷, 伍杨, 等. 自噬介导肝细胞癌耐药的相关机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(11): 2315-2319.