·综述·

自噬与肝癌发生发展和治疗的研究进展

刘亚萍 董 蕾

摘要:自噬是真核细胞用于清除细胞内聚物及损伤的细胞器而维持稳态平衡的一种蛋白质降解途径。自噬在细胞的生理及病理过程中发挥着重要作用,尤其与恶性肿瘤密切相关。肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,近年来研究表明自噬与肝癌发生发展及治疗有着密切的关系。乙型肝炎病毒感染后,主要通过乙型肝炎病毒蛋白调节肝癌细胞的自噬作用。自噬在肝癌治疗及耐药性方面也提供了许多新思路。

关键词:自噬;肝癌;治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2011.06.012

1 自噬概述

自噬是真核细胞用于清除细胞内聚物及损伤的细胞器,从而维持内环境稳态的一种蛋白质降解途径[1]。自噬在细胞的生理、病理过程中发挥了重要作用,尤其在恶性肿瘤细胞中,自噬作为细胞代谢压力的适应性反应发挥着重要的作用[2]。然而,过度上调的自噬也可引起自噬性细胞死亡,又称Ⅱ型程序化细胞死亡,是一种不同于凋亡的细胞程序性死亡途径[3]。此外,自噬在肿瘤进程中发挥着不同作用。有研究[4]表明,在肿瘤发生早期自噬可抑制肿瘤细胞的生长;在进展期癌细胞通过激活自噬来抵抗代谢压力,促进肿瘤细胞生存;当肿瘤发展至晚期,某些癌细胞可通过自噬性死亡途径得到清理[5]。此外,在肿瘤放射和化学治疗过程中,自噬可保护某些肿瘤细胞免受损伤,从而维持癌细胞持续增殖[5,6]。因此,对于大多数肿瘤来说,自噬相当于一把双刃剑。

2 自噬与肝癌发生发展

近年来随着自噬与肿瘤研究的不断深入,有关自噬与肝癌发生发展的关系及其作用机制的研究越来越受到重视。乙型肝炎病毒(HBV)感染是导致肝癌的主要危险因素,因此HBV与自噬的关系成为研究的焦点。目前已发现,HBV感染后可通过HBV X蛋白(HBx)增强肝细胞自噬作用,其具体机制如下。

2.1 影响信号转导通路和核转录因子

HBx是HBV基因组编码的4个蛋白之一,它是一种多功能调节蛋白,与肝癌发生过程密切相关。HBx一般不直接作用于DNA,而主要影响信号转导通路和核转录因子。与人类肝癌发展最密切的HBx蛋白激活途径是磷脂酰肌醇-3-激酶/丝-苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)抗凋亡活性和细胞增殖途径[7],它与自噬泡形成过程中PI3K信号转导途径密切相关。近年研究[8]显示,HBV主要通过HBx诱导肝细胞自噬,且早期自噬能明显增强HBV脱氧核糖核酸(HBV DNA)的复制;还发现HBx可直接增强PI3KC3的活性,由此推测HBx可能通过自噬诱导肝癌的发生。此外,核因子-κB(NF-κB)信号转导途径参与肝脏免疫炎性反应相关基因、肝炎病毒相关基因、原癌基因和抑癌基因等的转录表达,在肝癌组织中异常激活[9,10],且NF-κB p65蛋白在原发性肝细胞性肝癌组织中的表达明显高于在肝硬化、肝炎及正常肝组织中的表达,故与肝癌的发生发展密切相关[11]。有研究[10]表明,活化的NF-κB可抑制自噬,反之自噬亦可抑制NF-κB的激活。由此可推测,异常激活的NF-κB可通过抑制自噬而导致肝癌,因此可利用自噬抑制NF-κB信号转导通路来阻止肝癌的发生发展。

2.2 上调beclin1基因表达

beclin1基因又称为BECN1基因,它位于人类染色体17q21,定位于高尔基体,参与PI3K复合物的组成和自噬体形成。哺乳动物基因编码的beclin1是迄今为止唯一发现的哺乳动物自噬基因,是酵母自噬相关基因Atg6/Vps30在哺乳动物中的同源物,在自噬泡形成过程中起重要作用,在HBV感染的肝癌组织中高表达[12]。有研究发现,HBx能通过上调beclin1的表达来增强饥饿诱导下细胞自噬的发生。Tang等[13]在受试肝癌细胞中利用转染方法表达HBx蛋白,可导致beclin1的mRNA和蛋白水平表达上调,过表达HBx的细胞中携带自噬标志物微管相关蛋白轻链-3(LC3)的空泡累积增强,提示HBx可增强自噬作用,且HBx影响自噬是一个beclin1依赖的过程;还观察到在可复制HBV和转染HBV基因组DNA的细胞中自噬作用增强,提示HBV感染在营养缺乏的情况下可引起自噬水平上升。此外,多项实验研究均发现自噬途径的功能缺失突变与肿瘤的发生发展存在相关性。据文献[14]报道,75%卵巢癌、50%乳腺癌及40%前列腺

作者单位:710004 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科
通信作者:董蕾,Email: dong556@126.com

癌中存在自噬相关基因 beclin1 缺失性突变，因此通常认为 beclin1 基因是一种肿瘤抑制基因。

2.3 促进 LC3 脂酰化和 p62 降解

LC3 脂酰化是细胞自噬发生的一个重要标志，在细胞自噬发生过程的自噬小体膜形成阶段，胞质型 LC3（LC3-Ⅰ）经磷脂酰乙醇胺化形成脂酰化 LC3（LC3-Ⅱ），进而插入到自噬小体膜上，当自噬小体和溶酶体融合形成自噬溶酶体后，内层膜上的 LC3-Ⅱ被去脂酰化转变成 LC3-Ⅰ释放到胞质中[8]，因此在细胞自噬发生过程中，常以 LC3-Ⅱ的变化来进行细胞自噬水平的初步判断。p62 是一种在多种信号转导途径中发挥作用的支架蛋白，常出现在泛素相关的细胞聚集体和包涵体中。p62/SQSTM1 蛋白是连接被泛素化的蛋白聚集体和 LC3 的接头蛋白，其在自噬发生过程中直接插入自噬小体中，随后在自噬溶酶体中降解，抑制自噬可使 p62 的降解减少[15]。王娟等[16]研究发现，利用 HBV 表达质粒转染细胞后，在正常培养条件下 LC3 的脂酰化和 p62 的降解可增加自噬小体的形成，从而增强细胞的基本自噬；且不同基因型 HBx 对细胞基本自噬的增强程度不同，C 型 HBx 对细胞基本自噬的增加比 B 型 HBx 更加显著，这一发现为进一步阐明 HBV 感染机制奠定了基础。

2.4 组织损伤和慢性炎症

在组织损伤及慢性炎症的细胞中，自噬作为受损细胞的一种适应性反应可有效清除损伤的蛋白质和细胞器，以减轻损伤和炎症、维持细胞内环境稳定，而自噬缺陷则会引起细胞内环境紊乱、基因突变等，甚至导致细胞死亡或癌变，故长期组织损伤或慢性炎症刺激成为很多肿瘤的罪魁祸首[17]。因此，自噬可能参与慢性肝炎-肝硬化-肝癌“三部曲”的形成过程。

3 自噬与肝癌治疗

自噬对于肝癌来说是一把双刃剑，在肝癌发生发展的进程中自噬所发挥的作用不尽相同，因此在肝癌治疗方面，如何利用自噬来趋利避害是需要把握的关键点。目前研究主要集中在抗癌药物与自噬作用机制方面。其中能诱导肝癌细胞自噬的抗癌药物主要通过促进癌细胞自噬性死亡，或抑制自噬作用过程中某一环节以达到抗癌目的。如长春新碱（VCR）通过泛素-蛋白酶体通路诱导 HepG-2 人肝癌细胞自噬性凋亡并调控抗凋亡蛋白 Bcl-2 的水平[18]；三氧化二砷诱导 HepG-2 人肝癌细胞自噬机制可能与下调 Bcl-2 基因表达有关[19]；刀豆球蛋白 A（Con A）通过特异性结合于细胞膜表面含甘露醇的糖蛋白分子而诱导肝癌细胞自噬性死亡[20]。天力克注射液诱导细胞自噬作用机制主要与抑制端粒酶活性、下调 survivin 蛋白、NF-κB p65 及 Bcl-2 的表达有关[21]。另一些抗癌药物通过抑制肝癌细胞自噬使癌细胞面临巨大的代谢压力而不能生存，如近年来广泛应用于临床的治疗肝癌药物索拉菲尼，它作为一种多激酶抑制剂抑制Ⅲ型 PI3K（ClassⅢPI3K），后者是自噬形成过程中极为重要的酶，从而导致细胞增殖受抑并促进其死亡[22]。

4 展望

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一，近年来其发病率有明显上升趋势，全球每年的新发肝癌病例中约 53%在我国大陆，肝癌也是我国第二位肿瘤死因。因此，深入研究肝癌的分子机制，从分子和基因水平上研究出更有效的肝癌诊治手段越来越受到重视。目前细胞自噬方面的研究为肝癌的预防和治疗提供了一些新方向，但自噬在肝癌中作用的详细机制尚不清楚。若能了解自噬在肝癌发生发展各个阶段的具体机制，就可利用自噬抑制肝癌的发生发展，从而能有效预防肝癌的发生，也有助于选择特异性抗癌药物。在自噬作用机制方面，beclin1 基因作为一种新的抑癌基因，可能成为肝癌基因治疗中的靶基因。此外，随着目前抗癌药物的普遍使用，耐药性的问题已崭露头角，研究表明自噬可帮助癌细胞抵抗代谢压力而发挥重要的作用，因此也可通过阻断自噬来减少抗癌药物的耐药性。

参 考 文 献

1 Levine B. Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense. Cell, 2005, 120: 159-162.

2 White E, Karp C, Strohecker AM, et al. Role of autophagy in suppression of inflammation and cancer. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22: 212-217.

3 Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict. J Clin Invest, 2005, 115: 2679-2688.

4 Ogier-Denis E, Codogno P. Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer. Biochim Biophys Acta, 2003, 1603: 113-128.

5 Paglin S, Hollister T, Delohery T, et al. A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles. Cancer Res, 2001, 61: 439-444.

6 Toth S, Nagy K, Palfia Z, et al. Changes in cellular autophagic capacity during azaserine-initiated pancreatic carcinogenesis. Acta Biol Hung, 2001, 52: 393-401.

7 Ha HL, Yu DY. HBx-induced reactive Oxygen species activates hepatocellular carcinogenesis via dysregulation of PTEN/Akt pathway. World J Gastroenterol, 2010, 16: 4932-4937.

8 Sir D, Tian Y, Chen WL, et al. The early autophagic pathway is activated by hepatitis B virus and required for viral DNA replication. Microbiology, 2010, 107: 4383-4388.

9 Pikarsky E, Porat RM, Stein I, et al. NF-κB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. Nature, 2004, 431: 461-466.

10 Zhu BS, Xing CG, Lin F, et al. Blocking NF-κB nuclear translocation leads to p53-related autophagy activation and cell apoptosis. World J Gastroenterol, 2011, 17: 478-487.
11 康凯夫，王晓蔚，陈小伍，等. Beclin1 和 NF-κB p65 在肝癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志，2008，16：2244-2247.
12 Kihara A, Kabeya Y, Ohsumi Y, et al. Beclin-phosphatidylinositol 3-kinase complex functions at the trans-Golgi network. EMBO Rep, 2001, 2: 330-335.
13 Tang H, Da L, Mao Y, et al. Hepatitis B virus X protein sensitizes cells to starvation-induced autophagy via up-regulation of beclin 1 expression. Hepatology, 2009, 49: 60-71.
14 Aita VM, Liang XH, Murty VV, et al. Cloning and genomic organization of beclin 1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21. Genomics, 1999, 59: 59-65.
15 Wang QJ, Ding Y, Kohtz DS, et al. Induction of autophagy in axonal dystrophy and degeneration. J Neurosci, 2006, 26: 8057-8068.
16 王娟，时迎娣，杨怀义. 乙肝病毒感染对细胞基本自噬的影响. 微生物学报，2010，50：1651-1656.
17 White E, Dipaola RS. The double-edged sword of autophagy modulation in Cancer. Clin Cancer Res, 2009, 15: 5308-5316.
18 彭心昭，朴英杰. 长春新碱诱导肝癌细胞自噬性凋亡过程中泛素与 bcl-2 的变化. 肿瘤防治研究，2005，32：677-679.
19 朱传升，侯明，王金慎，等. 三氧化二砷诱导肝癌细胞系 HepG-2 自噬及其机制研究. 中国现代普通外科进展，2007，10：302-305.
20 Lei HY, Chang CP. Lectin of concanavalin A as an anti-hepatoma therapeutic agent. J Biomed Sci, 2009, 16: 10.
21 丁向萍，马力，魏书堂. 天立克注射液诱导 HepG-2 肝癌细胞自噬及对端粒酶活性的影响. 亚太传统医药，2008，4：14-17.
22 Martin AP, Park MA, Mitchell C, et al. BCL-2 family inhibitors enhance histone deacetylase inhibitor and sorafenib lethality via autophagy and overcome blockade of the extrinsic pathway to facilitate killing. Mol Pharmacol, 2009, 76: 327-341.

（收稿日期 2011-06-23）
（本文编辑：林磊）

（上接第 331 页）

等生理和病理过程中所发挥的作用已日趋明确，miRNA 与食管癌的组织类型、进展和预后等的关系，以及 miRNA 促进食管癌的转移和侵润、对癌细胞增殖的调控机制也越来越受到关注。利用 miRNA 的表达谱分析技术为食管癌患者提供个体化的治疗方案成为研究热点。众多关于 miRNA 与食管癌关系的研究为在食管癌中寻找特异性 miRNA，使其成为食管癌早期诊断、治疗、评估预后的生物指标打下了基础。

参 考 文 献

1 Zhou SL, Wang LD. Circulating microRNAs: novel biomarkers for esophageal cancer. World J Gastroenterol, 2010, 16: 2348-2354.
2 Matsushima K, Isomoto H, Kohno S, et al. MicroRNAs and esophageal squamous cell carcinoma. Digestion, 2010, 82: 138-144.
3 Nishida N, Yokobori T, Mimoti K, et al. MicroRNA miR-125b is a prognostic marker in human colorectal cancer. Int J Oncol, 2011, 38: 1437-1443.
4 Wang J, Wang Q, Liu H, et al. MicroRNA expression and its implication for the diagnosis and therapeutic strategies of gastric cancer. Cancer Lett, 2010, 297: 137-143.
5 Rawnaq T, Kleinhans H, Uto M, et al. Subset of esophageal adenocarcinoma expresses adhesion molecule l1 in contrast to squamous cell carcinoma. Anticancer Res, 2009, 29: 1195-1199.
6 Mathe EA, Nguyen GH, Bowman ED, et al. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival. Clin Cancer Res, 2009, 15: 6192-6200.
7 Feber A, Xi L, Luketich JD, et al. MicroRNA expression profiles of esophageal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 135: 255-260.
8 Yang H, Gu J, Wang KK, et al. MicroRNA expression signatures in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Clin Cancer Res, 2009, 15: 5744-5752.
9 Guo Y, Chen Z, Zhang L, et al. Distinctive microRNA profiles relating to patient survival in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res, 2008, 68: 26-33.
10 Ogawa R, Ishiguro H, Kuwabara Y, et al. Expression profiling of micro-RNAs in human esophageal squamous cell carcinoma using RT-PCR. Med Mol Morphol, 2009, 42: 102-109.
11 Nguyen GH, Schetter AJ, Chou DB, et al. Inflammatory and microRNA gene expression as prognostic classifier of Barrett's-associated esophageal adenocarcinoma. Clin Cancer Res, 2010, 16: 5824-5834.
12 Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R, et al. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res, 2009, 15: 1915-1922.
13 Tian Y, Luo A, Cai Y, et al. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 in human esophageal cancer cell lines. J Biol Chem, 2010, 285: 7986-7994.
14 Yuan Y, Zeng ZY, Liu XH, et al. MicroRNA-203 inhibits cell proliferation by repressing ΔNp63 expression in human esophageal squamous cell carcinoma. BMC Cancer, 2011, 11: 57.
15 Tsuchiya S, Fujiwara T, Sato F, et al. MicroRNA-210 regulates cancer cell proliferation through targeting fibroblast growth factor receptor-like 1(FGFRL1). J Biol Chem, 2011, 286: 420-428.
16 Hu Y, Correa AM, Hoque A, et al. Prognostic significance of differentially expressed miRNA in esophageal cancer. Int J Cancer, 2011, 128: 132-143.

（收稿日期：2011-06-24）
（本文编辑：林磊）