DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20230804.003
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20230804.1652.006

索拉非尼基于Hippo/YAP及PI3K/Akt/mTOR信号通路介导细胞自噬在肝细胞癌中产生耐药机制研究进展

曹 智[1],周 垲[1],陈 骋[2],梁贤文[2],刘路政[3],武金才[1,2]✉
(1.海南医学院临床学院,海南 海口 571199;2.海南省人民医院肝胆胰外科,海南 海口 570311;3.海南医学院第二附属医院介入血管外科,海南 海口 570216)

[摘要]肝细胞癌(HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,它的形成是一个复杂的过程,其具体形成机制尚不明确,由于大多数HCC患者被诊断出来时已是晚期,通常已丧失良好的手术时机。而靶向药物的出现给当前HCC患者带来了新的希望,同时还可作为术后治疗措施,在HCC中发挥着巨大的作用。索拉非尼是第一个被用于治疗HCC的靶向药物,它可抑制肝肿瘤组织血管生成和细胞增殖,可诱导肝肿瘤细胞凋亡,进而提高部分肝癌患者的生存率。但据目前研究显示,有50%~60%HCC经治患者对该药物出现了敏感性下降。主要是由于索拉非尼使用后会抑制体内相关信号通路,从而致使耐药的发生,故进一步探索索拉非尼耐药机制,使其逆转索拉非尼耐药对于改善肝癌治疗的预后具有极其重要的临床价值。近些年来,许多学者致力研究索拉非尼通过Hippo/YAP及PI3K/Akt/mTOR信号通路介导细胞自噬与耐药性的产生有着密切联系。并探讨其耐药分子机制,使该领域获得了巨大的发展。因此,本篇文章主要从Hippo/YAP及PI3K/Akt/mTOR信号通路展开,探讨其与细胞自噬之间的关系以及介导的耐药机制,为索拉非尼治疗肝癌产生耐药性提供可靠的科学理论依据。

[关键词]索拉非尼;Hippo/YAP信号通路;PI3K/Akt/mTOR信号通路;细胞自噬;肝细胞癌;耐药机制
[中图分类号]R735.7 [文献标志码]A [文章编号]1007-1237(2024)06-0475-06

Research progress on mechanism of drug resistance induced by autophagy mediated by Hippo/YAP and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in hepatocellular carcinoma

CAO Zhi[1], ZHOU Kai[1], CHEN Cheng[2], LIANG Xianwen[2], LIU Luzheng[3], WU Jincai[1,2]✉
(1. *Clinical College of Hainan Medical College, Haikou* 571199, *China*; 2. *Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Hainan Provincial People's Hospital, Hainan Medical College, Haikou* 570311, *China*; 3. *Department of Interventional Vascular Surgery, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou* 570216, *China*)
[*Foundation Project*]: *This study was supported by the Natural Science Foundation of Hainan Province*(821*QN*391, *ZDYF*2022*SHFZ*283)
[*Author*]: *CAO Zhi*, *E-mail*: 1347232114@qq.com.
[*Correspondence to*]: *WU Jincai*, *Professor*, *Chief Physician*, *M.D.*, *E-mail*: *wujincai*021@126.com.
Received: 2023-05-10 *Revised*: 2023-08-02 *JHMU*, 2024;30(6):475-480

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in the world. Its formation is a complex process, and the specific mechanism of its formation hasn't been cleared yet. Due to the fact that most HCC patients are diagnosed in the late stage, and they often lose good surgical opportunities. The emergence of targeted drugs has brought new hope to current HCC patients and can also serve as one of the measures for postoperative treatment, playing a huge role in treating

[基金项目]海南省自然科学基金资助项目(821QN391,ZDYF2022SHFZ283)
[作者简介]曹智,E-mail:1347232114@qq.com。
[通讯作者]武金才,教授,主任医师,博士,E-mail:wujincai021@126.com。
[收稿日期]2023-05-10 [修回日期]2023-08-02 网络出版时间:2023-08-07 09:08:52

HCC. Sorafenib is the first targeted drug used to treat HCC. It can induce apoptosis of liver tumor cells and inhibit proliferation and angiogenesis of liver tumor cells, so it can improve the survival rate of some patients. However, according to current research, 50%-60% of HCC patients experience a decrease in sensitivity to the drug. It is mainly because Sorafenib will inhibit relevant signaling pathways *in vivo* after using, which leads to the occurrence of drug resistance, so further exploring the mechanism of Sorafenib resistance and reversing Sorafenib resistance have extremely important clinical value for improving the prognosis of liver cancer treatment. In recent years, many scholars have devoted themselves to studying the close relationship between Sorafenib mediated autophagy and drug resistance through Hippo/YAP and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways. And exploring the molecular mechanisms of drug resistance has led to significant development in this field. Therefore, this article mainly discusses the relationship between Hippo/YAP and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways and autophagy, as well as the mechanism of drug resistance mediated by them, so as to provide a reliable Scientific theory basis for drug resistance of Sorafenib in the treatment of liver cancer.

[KEYWORDS] Sorafenib; Hippo/YAP signaling pathway; PI3K/Akt/mTOR signaling pathway; Autophagy; Hepatocellular carcinoma; Mechansim of drug resistance

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是全球最常见的实体恶性肿瘤之一[1],许多患者发现时已为晚期,并且只能通过全身药物治疗方式进行治疗,但大部分患者往往达不到治疗的预期效果。其主要原因是HCC细胞对相关药物出现耐药[2],导致许多药物疗效逐渐下降,其中包括索拉非尼,相关研究表明,虽然索拉非尼能够抑制HCC肿瘤细胞的进展,但长期服用会诱导HCC对其产生耐药,目前有许多学者探讨了索拉菲尼在HCC中出现耐药的原因,认为可能是由PI3K/Akt/mTOR信号通路介导自噬所致[3]。如Cao等[4]研究发现PI3K/Akt/mTOR通路可通过抑制自噬增强肝细胞癌对索拉菲尼的耐药。因此,索拉菲尼与PI3K/Akt/mTOR通路抑制剂联合疗法成为治疗HCC未来方向,如今此类研究在动物实验中取得一定的成果。值得注意的是,索拉菲尼还可参与Hippo/YAP信号通路在HCC中发挥作用,相关研究证实,Hippo/YAP信号通路在HCC中介导自噬影响索拉非尼的疗效[5]。因此,研究由索拉菲尼介导的PI3K-Akt-mTOR途径及Hippo/YAP信号通路参与HCC的细胞自噬与增殖等过程,进一步明确索拉菲尼的在HCC中的耐药机制,确定HCC的新治疗靶点,对未来HCC临床治疗方面有着重要意义。

1 索拉非尼治疗HCC的机制

索拉非尼为一种广谱酪氨酸酶抑制剂,是被美国食品和药物管理局批准用于治疗晚期HCC患者的药物[6]。其主要通过两种方式来达到抗肝肿瘤的目的,其一,索拉非尼通过抑制Raf-1、B-Raf和相关激酶在Ras/Raf/MEK信号通路中的活性来抑制肝肿瘤细胞增殖活性[7]。其二,索拉非尼可以通过靶向肝细胞因子受体(c-Kit)、Fms样酪氨酸激酶(FLT-3)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2、VEGFR-3、血小板衍生生长因子受体(PDGFR-β)和其他酪氨酸激酶来抑制血管生成,抑制肝肿瘤细胞摄取营养,致使肝细胞发生凋亡(图1)[8]。如今,索拉非尼作为晚期HCC靶向药物已广泛应用于临床,在HCC治疗中发挥了巨大的作用。但不幸的是HCC对索拉非尼的耐药性的发展变得越来越普遍,主要是由于体内肿瘤微环境(EMT)的改变、表观遗传调节、癌症干细胞、自噬以及相关通路之间的串扰参与了索拉非尼耐药性[9]进而导致HCC对其敏感性下降。目前索拉非尼在HCC中产生耐药机制已成为了当前的研究热点,许多药物还在研究与开发当中,相信在未来索拉非尼联合疗法可以提高本身敏感性,从而会改善其疗效,缓解晚期HCC病情进展。

2 Hippo/YAP信号通路与HCC关系

Hippo信号通路又称“河马通路”,其中Yes关联蛋白(YAP)是该信号通路中重要的转录因子,主要调节细胞的凋亡、增殖、维持细胞稳态等多种过程[10],该通路的失调会促使多种癌症的发生,相关研究显示Hippo/Yap信号通路的过表达或失调,可导致肝脏生长、主细胞扩增以及肿瘤发生[11]。然后,Hippo/Yap与HCC之间的关系主要通过自噬进行介导的,许多研究已证实了YAP/TAZ(具有PDZ序列的转录共激活因子)激活后,将会通过自噬方面,从而调控肝肿瘤细胞的增殖、侵袭和存活能力[12],与此同时,Hippo/Yap信号通路的过度激活,会抑制细胞自噬,从而降低相关靶向药物(索拉非尼)治疗HCC的疗效。因此,下将详细介绍Hippo/YAP信号通路介导自噬在HCC中的作用。

2.1 Hippo/YAP信号通路介导自噬参与HCC的调控

Hippo/ YAP与细胞增殖密切相关,并广泛地

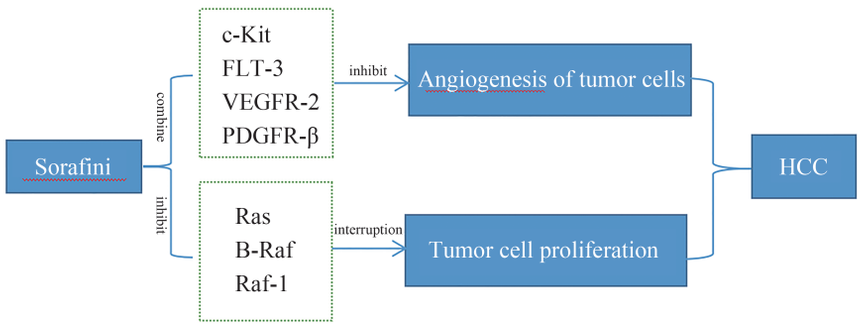


图1　索拉非尼治疗HCC机制过程

Fig 1　Mechanism of sorafenib treatment of HCC

参与调控脏器生长、细胞自噬、肿瘤的发生、转移[13]。据相关研究阐述Hippo/YAP被激活后，则会抑制自噬，从而导致肝脏组织重塑、原始细胞激活以及肿瘤发生，自噬对HCC的具体调节机目前尚不明确[14]。有研究显示，Hippo/YAP被激活后，可促使TAZ表达从而导致Armus的表达上调，而Armus是自噬体周转所需的RAB7-GAP，其表达增加会抑制自噬，从而增加自噬通量，导致肿瘤的发生[15]（图2）。因此，Hippo/ YAP异常激活可通过介导自噬促使HCC细胞增殖。目前YAP与自噬之间的关系日益受到医学界的重视，有许多研究相关分子通过影响YAP与自噬的之间作用，从而缓解HCC病情。如Zeng等[16]发现芹菜素降低了YAP的表达，从而减少了HCC的迁移和侵袭，并通过调节自噬相关基因的表达促进了HCC细胞的自噬。同时，还包括相关基因的研究，如Wang等[17]通过实验表明lncRNA-ATB可以通过调节YAP活性和增加ATG5表达来调控自噬，从而抑制HCC细胞生长。此外，还有许多通过介导Hippo/YAP信号通路参与自噬调控的因子尚未被研究或者正在研究中，望将来能够有所突破，为HCC患者提供更好、更有效的治疗。

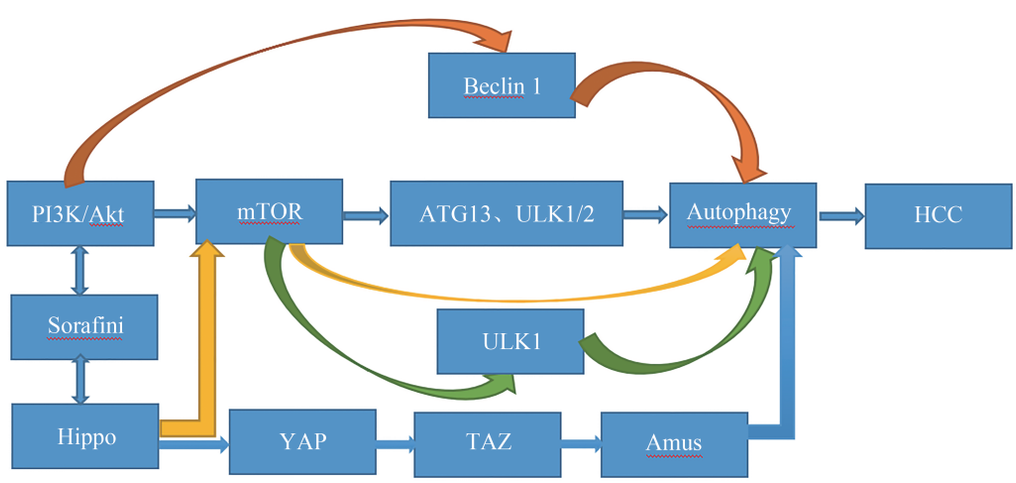


图2　YAP/Hippo信号通路与PI3K/AKT/mTOR通路介导自噬在HCC中的作用

Fig 2　YAP/Hippo signaling pathway and PI3K/AKT/mTOR pathway mediate autophagy in HCC

2.2　索拉菲尼基于Hippo/YAP信号通路介导自噬在HCC中形成耐药机制

自噬在癌症耐药性中有着极大的意义，相关研究表明，通过相关自噬类抑制剂抑制相关细胞自噬后，可增强癌细胞对抗药物的耐药[18]，具体而言，由于肿瘤细胞中YAP被激活后，通过抑制ROS产生并促使mTOR蛋白的活化，进一步加强抑制ROS的激活，从而阻止自噬相关细胞死亡并促进相关耐药性产生[5]，值得注意的是，肿瘤细胞在缺氧状态下还可以诱导YAP核易位，促进细胞存活以及药物杀伤逃逸，并反式激活细胞凋亡的靶基因，从而导致索拉非尼耐药[19]，因此，许多学者致力于研究恶性

肿瘤在形成缺氧环境下对抗药物耐药性的治疗策略，发现抑制抗氧化剂或恢复细胞内ROS水平的药物是解决问题的最佳选择，研究发现蒽环类药物和紫杉醇可以通过增加细胞内ROS水平在一定程度上促进抗癌作用[20]。但由于它们具有很强的清除细胞内ROS的能力导致其抗耐药性失败[21]。此类研究还在延续。而靶向YAP药物也可作为克服HCC耐药性的理想选择。但尚未见相关研究报道，值得注意的是，索拉菲尼是目前治疗HCC的常规一线药物，是否也会通过YAP介导mTOR通路抑制自噬导致肝肿瘤细胞对其出现耐药性？Zhou等[19]的关研究表明HCC患者在长期服用药物治疗时会导致肝肿瘤组织周边形成缺氧环境，这将导致HCC对索拉非尼耐药性增强，而他汀类药物能有效消除缺氧激活的YAP蛋白作用，从而改善肿瘤组织缺氧微环境，致使HCC细胞对索拉非尼的敏感性下降。因此，他汀类药物与索拉菲尼联合应用可能也成为未来的逆转HCC耐药性的关键治疗策列，但目前由Hippo/YAP信号通路介导自噬在HCC中对索拉非尼形成耐药机制的相关研究较少，这可能会为索拉非尼耐药性提供新的治疗途径。

3 PI3K/Akt/mTOR信号通路与HCC相关

PI3K/Akt/mTOR通路对于细胞来说是一条重要的信号转导通路，它不仅参与正常的组织细胞活动，通过调节正常细胞的活动过程如细胞周期、细胞增殖、凋亡和血管生成等，也与大多数肿瘤细胞活动有关联，并且有研究证实PI3K/Akt/mTOR信号通路与肝肿瘤细胞的发生、发展息息相相关，而介导自噬在HCC中的影响中也有所关联[22]。值得关注的是，PI3K/Akt/mTOR通路还可影响HCC相关靶向药物如索拉非尼的疗效，但通过参与自噬过程致使HCC对索拉非尼耐药方面也是众多确立因素之一[23]。因此，以下将详细介绍PI3K/Akt/mTOR信号通路介导自噬对HCC的影响。

3.1 PI3K/Akt/mTOR信号通路介导自噬参与HCC的调控机制

目前相关研究已证实，HCC中的PI3K/AKT/mTOR途径存在异常激活现象，且相关蛋白激酶（PI3K、AKT、mTOR等）在HCC中往往呈现高表达，为此造成HCC治疗预后较差[24]。原因是该通路被激活后可抑制肝肿瘤细胞发生自噬，促进HCC相关细胞增殖，导致病情的恶化[25]。其主要作用机制过程是PI3K/AKT通路激活后，导致mTOR激酶发生活化，进而促使自噬相关复合物发生磷酸化（如ATG13）和ULK1/2），促使HCC细胞增殖，同时，mTOR激酶还可抑制激酶1复合物（ULK1），抑制了自噬机制的发生。此外，PI3K/AKT通路激活后，可导致Beclin 1的相关位点（Ser295、234位点）磷酸化，通过抑制自噬致使HCC病情进一步发展[26]。因此，PI3K/AKT/mTOR途径在HCC中的异常激活是目前导致HCC进展的潜在机制，通过阻断PI3K/AKT/mTOR途径从而抑制HCC是具有重要的临床意义。有研究发现，Xue等[27]通过Anemoside B4（AB4）抑制了PI3K/Akt/mTOR轴，以增加相关自噬因子的表达从而诱导细胞凋亡及自噬，进而达到抑制HCC作用。因此，PI3K/Akt/mTOR轴抑制剂得到了相当大的关注，如今在此方面已取得突破性的进展，而有趣的是，当前有许多学者正在研究相关RNA（如LncRNA）介导PI3K/AKT/mTOR在HCC中作用[28]。但目前来说对相关RNA的研究仍不够成熟，未来可能会研究出治疗HCC的最佳RNA靶点。

3.2 索拉菲尼基于PI3K/Akt/mTOR信号通路介导自噬在HCC中形成耐药机制

HCC对索拉非尼形成耐药与许多复杂因素相关（如肿瘤微环境、相关遗传因子、相关信号通路等），其中PI3K/AKT/mTOR途径异常活化起重要作用[29]。研究发现，PI3K/AKT/mTOR是导致许多药物出现耐药性的重要途径，主要是通过介导的自噬而发挥作用。如Cao等[30]研究发现，在HCC中PI3K/AKT/mTOR和自噬途径的异常激活，是促使索拉非尼耐药的最重要因素。同时，也有研究表明PI3K/AKT/mTOR信号通路在索拉非尼耐药机制中细胞自噬相关[31]，此外，索拉非尼长期使用后致使自噬体的不断沉积，从而影响其疗效，如Shimizu等[32]发现通过索拉非尼治疗HCC后，其自噬体逐渐累积和以及自噬通量发生活化，如LC3脂质增加以及Huh62、HLF、细胞自噬底物p5明显下降，从而促进肝细胞存活并限制索拉非尼效率。因此，克服该药物的耐药性的主要策略是联合治疗；也就是说，两种药物以不同的方式抑制一个或多个关键信号通路，从而阻断耐药机制。如Kirstein等[6]通过使用mTOR抑制剂后可改善HCC对索拉非尼的敏感性，从而增强抗肿瘤作用，同时，Dai N等[34]研究发现一种名为辣椒素的抑制剂，可通过抑制PI3K/Akt/mTOR分子途径的，从而促进Beclin-1和LC3（自噬相关因子）的表达，引起细胞自噬，从而使肝肿瘤细胞对索拉非尼耐药性性发生逆转。因此，索拉非尼联合治疗可以抑制HCC细胞的生长，侵袭和转移，并以协同方式诱导自噬，此治疗方式作为

HCC治疗选择最佳的潜力。

4 讨论

Hippo/YAP信号通路与PI3K/AKT/mTOR信号通路参与细胞凋亡、增殖、分化、代谢等病理生理过程，而值得关注的是，这两条通路在HCC中处于异常激活状态，并促使肿瘤细胞发生、发展。同时、它们可与自噬之间建立了联系，致使HCC对多种靶向药物产生了耐药，导致晚期HCC患者生存率逐年下降。目前有相关文献表明通过相关信号通路抑制剂抑制PI3K/AKT/mTOR途径以及Hippo/YAP信号通路可提高HCC对相关靶向药物的敏感性。因此联合疗法也正在逐渐取代单一治疗，成为治疗相关肿瘤疾病的重要手段。值得注意的是，索拉非尼仍是目前治疗肝细胞癌的标准一线选择，已广泛应用于临床中，但由于患者长时间服用出现耐药现象，且只在一部分患者疗效效果明显。因此许多研究者也致力于研究HCC对索拉非尼的耐药机制，目前索拉非尼在治疗肝癌时可能会通过Hippo/YAP信号通路与PI3K/AKT/mTOR通路介导自噬从而发生耐药，或许未来的研究重点可侧重于索拉非尼与PI3K/AKT/mTOR信号或YAP/Hippo信号自噬轴之间的关联性，这将有助于相关信号通路抑制类药物以及蛋白、基因等众多治疗手段的开发，并与索拉非尼联合后可能成为治疗HCC的最佳选择之一。

综上所述，本文主要列举了Hippo/YAP通路及其PI3K/AKT/mTOR信号通路各自在相关癌细胞中调控自噬来控制肝癌细胞对索拉非尼耐药的的相关机制，并简要概述了两条通路具有相关共通点，为肝癌的发病机制，癌细胞转移、癌症预后、对靶向药物耐药性方面提供了新的看法和新的分子学基础。或许将PI3K/AKT/mTOR信号通路或Hippo/YAP信号自噬轴抑制剂与索拉非尼联合使用是治疗HCC潜在最佳选择。

作者贡献度说明：

曹智：主要进行文献查找，翻阅，记录，写作等工作；武金才：文章整体把控及内容审校；周塏，刘路政：提供文章修改意见；陈骋，梁贤文：课题组成员，提供所在领域文献和相关领域修改意见。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Hashemi M, Nadafzadeh N, Imani MH, et al. Targeting and regulation of autophagy in hepatocellular carcinoma: Revisiting the molecular interactions and mechanisms for new therapy approaches[J]. Cell Commun Signal, 2023,21(1): 32.

2 Tang W, Chen Z, Zhang W, Cheng Y, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: Theoretical basis and therapeutic aspects[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020,5(1): 87.

3 Huang L, Xiao D, Wu T, et.al. Phenformin synergistically sensitizes liver cancer cells to sorafenib by downregulating CRAF/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways[J]. Am J Transl Res,2021,13(7):7508-7523.

4 Cao W, Liu X, Zhang Y, Li A, et al. BEZ235 increases the sensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and inducing autophagy[J]. Biomed Res Int, 2021,2021: 5556306.

5 Zhou Y, Wang Y, Zhou W, et al. YAP promotes multidrug resistance and inhibits autophagy-related cell death in hepatocellular carcinoma *via* the RAC1-ROS-mTOR pathway[J]. Cancer Cell Int, 2019,19: 179.

6 Huang A, Yang XR, Chung WY, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020,5(1):146.

7 Huang L, Xiao D, Wu T, et al. Phenformin synergistically sensitizes liver cancer cells to sorafenib by downregulating CRAF/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways[J]. Am J Transl Res, 2021,13(7): 7508-7523.

8 Tang W, Chen Z, Zhang W, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: Theoretical basis and therapeutic aspects[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020,5(1): 87.

9 Zhu YJ, Zheng B, Wang HY, et al. New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017,38(5): 614-622.

10 Matthaios D, Tolia M, Mauri D, et al. YAP/Hippo pathway and cancer immunity: It takes two to tango[J]. Biomedicines, 2021,9(12):1949.

11 Nishina H. Physiological and pathological roles of the Hippo-YAP/TAZ signaling pathway in liver formation, homeostasis, and tumorigenesis[J]. Cancer Sci, 2022, 113(6): 1900-1908.

12 Lee YA, Noon LA, Akat KM, et al. Autophagy is a gatekeeper of hepatic differentiation and carcinogenesis by controlling the degradation of Yap[J]. Nat Commun, 2018,9(1): 4962.

13 Totaro A, Zhuang Q, Panciera T, et al. Cell phenotypic plasticity requires autophagic flux driven by YAP/TAZ mechanotransduction[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019,116(36): 17848-17857.

14 Wang L, Zhu Z, Han L, et al. A curcumin derivative, WZ35, suppresses hepatocellular cancer cell growth via

downregulating YAP‐mediated autophagy[J]. Food Funct, 2019,10(6): 3748-3757.

15 Totaro A, Zhuang Q, Panciera T, et al. Cell phenotypic plasticity requires autophagic flux driven by YAP/TAZ mechanotransduction[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019,116(36): 17848-17857.

16 Zeng J, Xie H, Zhang ZL, et al. Apigenin regulates the migration, invasion, and autophagy of hepatocellular carcinoma cells by downregulating YAP[J]. Neoplasma, 2022,69(2): 292-302.

17 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.

18 Chen Y, Henson ES, Xiao W, et al. Tyrosine kinase receptor EGFR regulates the switch in cancer cells between cell survival and cell death induced by autophagy in hypoxia[J]. Autophagy, 2016,12(6): 1029-1046.

19 Zhou TY, Zhuang LH, Hu Y, et al. Inactivation of hypoxia-induced YAP by statins overcomes hypoxic resistance tosorafenib in hepatocellular carcinoma cells[J]. Sci Rep, 2016,6: 30483.

20 Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, et al. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress?[J]. Free Radic Biol Med, 2017,104: 144-164.

21 Venkataramani V, Küffer S, Cheung KCP, et al. CD31 expression determines redox status and chemoresistance in human angiosarcomas[J]. Clin Cancer Res, 2018,24(2): 460-473.

22 Tian LY, Smit DJ, Jücker M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(3):2652.

23 Kim MN, Lee SM, Kim JS, Hwang SG. Preclinical efficacy of a novel dual PI3K/mTOR inhibitor, CMG002, alone and in combination with sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(4):809-817.

24 Liu W, Zheng L, Zhang R, et al. Circ-ZEB1 promotes PIK3CA expression by silencing miR-199a-3p and affects the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer, 2022,21(1): 72.

25 Cui J, Shen HM, Lim LHK. The role of autophagy in liver cancer: Crosstalk in signaling pathways and potential therapeutic targets[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020,13(12):432.

26 Xu Z, Xu M, Liu P, et al. The mTORC2-Akt1 cascade is crucial for c-Myc to promote hepatocarcinogenesis in mice and humans[J]. Hepatology, 2019,70(5): 1600-1613.

27 Xue S, Zhou Y, Zhang J, et al. Anemoside B4 exerts anti-cancer effect by inducing apoptosis and autophagy through inhibiton of PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(4): 2580-2589.

28 Wu Y, Zhang Y, Qin X, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway-related long non-coding RNAs: Roles and mechanisms in hepatocellular carcinoma[J]. Pharmacol Res, 2020,160: 105195.

29 Maacha S, Bhat AA, Jimenez L, et al. Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: Roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance[J]. Mol Cancer, 2019,18(1): 55.

30 Cao W, Liu X, Zhang Y, et al. BEZ235 increases the sensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and inducing autophagy[J]. Biomed Res Int, 2021,2021: 5556306.

31 王媛,白玉贤.PI3K/AKT/mTOR信号通路介导索拉非尼治疗原发性肝癌耐药机制的研究进展[J].现代肿瘤医学, 2019,27(21): 3923-3926.

32 Shimizu S, Takehara T, Hikita H, et al. Inhibition of autophagy potentiates the antitumor effect of the multikinase inhibitor sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2012,131(3): 548-557.

33 Dai N, Ye R, He Q, et al. Capsaicin and sorafenib combination treatment exerts synergistic anti-hepatocellular carcinoma activity by suppressing EGFR and PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. Oncol Rep, 2018,40(6): 3235-3248.

[本文编辑] 雷 燕 宋睿璞 朱金月