

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.06.008  
文章编号: 1005-8982 (2025) 06-0045-06

综述

## 外泌体调控自噬对肝脏相关疾病的作用及启示\*

陈玉<sup>1</sup>, 陈月桥<sup>2</sup>, 黄钰雯<sup>1</sup>, 潘李轶<sup>1</sup>, 裴浩<sup>1</sup>, 张雪<sup>1</sup>, 叶绿萍<sup>2</sup>, 王娜<sup>2</sup>

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530000; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530000)

**摘要:** 外泌体 (EV) 是细胞间信息交流的重要传递媒介, 在介导细胞间的信息交换、免疫反应、细胞再生信号传导和分化中起着关键作用, 并广泛参与细胞自噬、细胞凋亡、炎症反应、免疫调节等病理生理过程。EV 通过其传递的内容物影响受体细胞的自噬水平。自噬是一种细胞自我降解的程序, 可通过降解细胞中衰老死亡的细胞器、错误折叠的蛋白质及其他分子, 提供能量支持。目前的研究表明自噬失调与肝脏的发病机制和进展密切相关。因此, 调节自噬可能是未来肝脏疾病治疗的新靶点。该文综述了 EV 和自噬的重要性, 并阐述 EV 介导自噬对肝脏疾病的临床研究及启示。

**关键词:** 肝脏疾病; 外泌体; 自噬

**中图分类号:** R575

**文献标识码:** A

## The role of extracellular vesicle-mediated regulation of autophagy in liver diseases and its implications\*

Chen Yu<sup>1</sup>, Chen Yue-qiao<sup>2</sup>, Huang Yu-wen<sup>1</sup>, Pan Li-yi<sup>1</sup>, Pei Hao<sup>1</sup>, Zhang Xue<sup>1</sup>, Ye Lv-ping<sup>2</sup>, Wang Na<sup>2</sup>

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China)

**Abstract:** Extracellular vesicles (EVs) are essential mediators of intercellular communication, playing a key role in cell-to-cell information exchange, immune response, cell regeneration signaling, and differentiation. They are also widely involved in various pathophysiological processes, including cell autophagy, apoptosis, inflammation, and immune regulation. EVs affect the autophagy levels of recipient cells through their delivered contents. Autophagy is a cellular self-degradation program that degrades damaged organelles, misfolded proteins, and other molecules during cell senescence and death to provide energy support. Current research indicates that dysregulation of autophagy is closely associated with the pathogenesis and progression of liver diseases. Therefore, regulating autophagy could be a novel therapeutic target for liver diseases. This review highlights the importance of EVs and autophagy and discusses the clinical research and insights on EVs-mediated autophagy in liver diseases.

**Keywords:** liver disease; extracellular vesicle; autophagy

肝脏疾病是全球主要的死亡原因之一, 对人类的健康构成了严重威胁, 同时也给社会带来了严重的经济负担。肝细胞中自噬的失调与肝脏炎

症、纤维化、脂肪变性等密切相关<sup>[1]</sup>。外泌体 (extracellular vesicle, EV) 是一种携带核酸、蛋白质、脂质和代谢物等复杂生物活性物质的细胞外

收稿日期: 2024-07-21

\*基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82160888), 广西自然科学基金 (No: 2022GXNSFAA035573、No: 2023GXNSFAA026361)

[通信作者] 陈月桥, E-mail: 16621963@qq.com; Tel: 13878628826

囊泡, 可以从许多细胞类型中释放, 包括血细胞、内皮细胞、免疫细胞、肿瘤细胞和平滑肌细胞等<sup>[1]</sup>。EV 通过传递功能性蛋白质和遗传信息来改变受体细胞的表型及功能, 从而调节细胞生理功能或病理状态, 并参与各种疾病的发生、发展。

自噬是维持细胞正常稳态及能量代谢平衡的重要自我降解机制。在营养缺乏、饥饿等因素导致细胞应激时, 自噬会迅速激活。在生理条件下, 适度的自噬可通过消化受损的细胞器和降解蛋白质及再循环, 对维持肝脏细胞和代谢稳态具有重要意义。然而, 自噬失调可能导致肝脏疾病的发生<sup>[2]</sup>。自噬内涵体作为自噬和 EV 之间的关键中间产物, 在这 2 个细胞代谢途径中扮演着重要的连接角色。自噬和 EV 的发生途径共享这一细胞器, 因此深入研究两者之间的关系尤为重要。EV 的主要功能是细胞间通讯, 并对肝细胞的自噬过程进行调节, 从而为肝脏疾病的治疗提供了新的治疗靶点。

## 1 自噬的概述

自噬是机体维持细胞正常稳态及能量代谢平衡的重要自我降解机制。通过自噬途径可以降解细胞中衰老死亡的细胞器、错误折叠的蛋白质及其他分子, 促进了胞内物质的重新利用, 并为细胞生存提供能量。自噬主要分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) 3 种类型<sup>[3]</sup>。微自噬是指细胞质中的代谢物通过内陷进入溶酶体并分化成自噬管直接吞噬降解细胞质组分。CMA 则是依靠热休克蛋白直接携带降解底物进行溶酶体降解。巨自噬作为自噬的最常见和最具特征的形式存在于所有真核生物中, 并受到当前研究的深入关注。在巨自噬的典型形式中, 细胞质组分被包裹在双层膜囊泡内, 自噬泡包裹降解底物形成自噬体, 自噬小体随后与溶酶体融合降解底物, 为细胞能量代谢提供支持。

## 2 肝脏疾病中的自噬

研究发现, 自噬在维持肝细胞稳态、非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 以及肝

细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 等病理生理过程中具有重要作用<sup>[4]</sup>。因此, 调节自噬途径 (激活或抑制自噬) 可能成为相关疾病治疗的新策略。

### 2.1 自噬与 NAFLD

在肝脏中, 自噬受损可引发肝细胞损伤及脂代谢异常, 并进一步促进 NAFLD 发展<sup>[5]</sup>。NAFLD 的特征是肝实质肝细胞的明显脂质沉积和持续的肝酶异常, 其主要病理表现为肝细胞中脂肪滴 (lipid droplet, LD) 的大量蓄积引起脂肪变性<sup>[6]</sup>。由于 NAFLD 和心血管疾病等存在共同的风险因素, 且 NAFLD 患者的心血管疾病发生风险更高, 给社会带来巨大的疾病负担, 因此治疗 NAFLD 的药物研发主要围绕促进肝脏脂质代谢及改善胰岛素敏感性。研究表明, 降解 LD 可以依靠自噬途径, 选择性降解细胞中脂质的生理过程称为“脂肪吞噬”<sup>[7]</sup>。脂肪吞噬作为一种特殊类型的自噬, 扮演着维持细胞内的脂质平衡的角色。肝脏特异性自噬基因 (ATG5 和 ATG7) 敲除的研究表明, 自噬具有脂解作用, 缺乏这些基因的小鼠表现出肝脂肪变性增加<sup>[8]</sup>。另外一些研究使用经典的自噬诱导剂 (如雷帕霉素) 进行 NAFLD 细胞模型实验, 结果显示自噬的上调可以促进肝脏脂肪的消除; 而下调可以促进脂质积累<sup>[9]</sup>。大多数研究提供了自噬缺乏导致脂肪变性的证据, 因为自噬可以消化脂滴, 增加自噬的药物可能是 NAFLD 的潜在治疗策略。此外有国外学者发现了用蛹虫草发酵的桑叶提取物在喂食高脂饮食诱导的肥胖模型中的抗肝脂肪变性作用, 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来诱导自噬反应<sup>[10]</sup>。该研究结果证明, 蛹虫草在肥胖小鼠肝组织中发挥抗肝脂肪变性活性, 表明其是一种新型治疗方法, 通过靶向自噬来对抗与不健康饮食相关的肝脂肪变性。

### 2.2 自噬与 HF

HF 是一个动态的过程, 由于各种因素导致的肝细胞损伤, 发生变性坏死, 进而肝细胞再生和纤维结缔组织增生, 最终使肝脏瘢痕形成。肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 是形成 HF 的主要细胞, HSCs 的激活和增殖在 HF 的发展中起重要作用<sup>[11]</sup>。研究发现 HSC 在 HF 中功能良好, 这可能与自噬有关, 因为活化的 HSCs 增殖并产生胶原纤维时, 也需要通过自噬降解过程来提供能量<sup>[12]</sup>。

THOEN等<sup>[13]</sup>是第一个发现当HSCs被激活时,自噬水平显著增加,而抑制自噬可以减轻HSCs活性的团队。

国内研究发现,盐酸小檗碱通过抑制JNK的表达及JNK蛋白的磷酸化,抑制HSCs的自噬后能明显抑制HSCs活化,并对脂滴具有一定的保护作用<sup>[14]</sup>。而在CCl<sub>4</sub>诱导模型大鼠HF中,可通过TGF- $\beta$ 1/Smads信号通路,抑制HSCs自噬及活化,缓解小鼠HF<sup>[15]</sup>。此外许多天然化合物通过调节造血干细胞的自噬而具有抗纤维化作用,例如红景天苷可以通过抑制自噬来降低aHSCs活性<sup>[16]</sup>,姜黄素可以通过抑制HSC活性来降低HF<sup>[17]</sup>。综上所述,通过自噬抑制HSCs活化是HF的有效干预靶点。

### 2.3 自噬与HCC

原发性肝癌是最常见的癌症之一,其发病率和病死率分别占我国恶性肿瘤的第5位和第2位,其中多以HCC为主<sup>[18]</sup>。自噬在HCC发生中的作用是复杂的,被认为是一把双刃剑。一方面,自噬可以通过抑制炎症、促进基因组稳定,从而阻止HCC的发展<sup>[19]</sup>。国内学者研究发现天然活性产物金盏花昔E可以通过激活自噬途径促进GPX4和SLC7A11蛋白降解,从而抑制肝癌细胞的增殖和迁移<sup>[20]</sup>。Beclin-1是自噬途径中的关键基因,在Beclin-1敲除鼠的研究中,肝癌的发生概率有所增加,其表达水平与HCC的分级相关<sup>[21]</sup>。肿瘤抑制因子受Beclin-1通路影响,激活该通路可提高自噬水平发挥抗肿瘤效应<sup>[22]</sup>。关键自噬基因缺失的结果表明,自噬在非肿瘤细胞或肿瘤细胞发育的早期起着抑制肿瘤的作用。另一方面,自噬可作为HCC细胞的生存途径。一旦肿瘤建立,并且在生长迅速、所处微环境发生变化的情况下,癌组织可通过自噬来回收细胞中废弃的成分以补充能量,导致肿瘤细胞在代谢功能障碍或营养缺乏等不利条件下存活,有助于肝癌细胞的侵袭和远处转移<sup>[23]</sup>。研究表明,ATG7敲低抑制肝癌细胞自噬并且能够抑制HCC细胞在体外的迁移和侵袭能力,并削弱小鼠体内肿瘤的生长能力<sup>[24]</sup>。同时,在缺氧条件下,缺氧诱导因子1 $\alpha$ 诱导RNA结合蛋白THDF1表达,促进自噬相关基因ATG2A和ATG14翻译,从而促进自噬和自噬相关HCC发生,提示基础自噬的增加可能提高了肿瘤细胞在低氧区域的存活

率<sup>[25]</sup>。研究发现在肝脏中LAMP2A(溶酶体相关膜蛋白2A型)高表达,并已确认其为CMA的速率限定因素,还可视为在CMA的过程中转运胞质蛋白的受体和通道<sup>[26]</sup>。LAMP2A在人HCC肝组织活检中表达下调,即LAMP2A下调CMA增加会促进HCC细胞的增殖和迁移。事实上,抑制自噬可以增强细胞凋亡信号传导,从而抑制HCC。例如通过敲低簇蛋白抑制自噬可减少增殖并增强细胞凋亡,可能减弱丙型肝炎病毒感染个体中HCC进展<sup>[27]</sup>。此外在晚期肝癌中已检测到自噬增加,并且与HCC患者的恶性转化和低生存率密切相关<sup>[28]</sup>。

## 3 EV在肝脏疾病发生机制中诱导细胞自噬的作用

自噬在肝脏疾病的生理病理机制中是复杂的,被认为是一把双刃剑。自噬的紊乱和功能障碍在肝细胞病理改变和肝脏疾病中起作用<sup>[2]</sup>,因此,研究自噬对于阐明肝脏疾病的发生、发展至关重要。同时,EV所含有的内容物可通过共享信号通路诱导自噬。

### 3.1 EV参与调节HF中的自噬

HF是由多种致病因素诱发的各种慢性肝损伤引起的愈合和瘢痕形成的动态过程。在HF期间,肝脏炎症的增加与HSCs的活化密切相关,这主要是由于巨噬细胞的浸润和巨噬细胞诱导的肝组织炎症反应。最近的研究表明,巨噬细胞自噬诱导HSCs活化与HF的进展关系密切<sup>[29]</sup>。该研究发现,来自自噬受损巨噬细胞的EVs可以增强HSC增殖和活化细胞,这表明浸润巨噬细胞分泌的EV在调节HSC存活和/或活化中起着重要作用,从而加速了纤维化过程。LUO等<sup>[30]</sup>在代谢相关性脂肪性肝病(metabolically associated fatty liver disease, MAFLD)小鼠模型中发现血清EV miR-27a水平显著升高,与HF呈正相关。EV miR-27a从脂毒性肝细胞中释放并特异性传递到受体激活的HSC。PINK1是miR-27a的关键靶标,主要介导线粒体自噬。结果表明脂毒性EV miR-27a通过负调控PINK1表达,在抑制线粒体自噬和促进MAFLD相关HF方面发挥关键作用。此外,研究证明含有miRNA-181-5p的EV可以调节小鼠HST-T6细胞和肝细胞中的自噬,从而降低细胞外基质成分的水平以缓解HF的形成<sup>[31]</sup>。

另外,有学者探讨 EV 携带的 miR-30a 通过抑制 Beclin-1 介导的自噬来改善 HF 的研究结果表明,miR-30a 过表达直接下调了 Beclin-1 表达,并减弱了 HSCs 活化<sup>[32]</sup>。LC3-II/LC3-I 比值显示 miR-30a 过表达抑制了自噬,表明 miR-30a 可能通过抑制自噬和增加 HSC 中 LD 积累来阻止 HSC 活化。总之, EV 调节细胞自噬可能是改善 HF 的一种新的调节途径,其靶向调控可能成为肝脏疾病新的治疗策略。

### 3.2 EV 参与调节 HCC 中的自噬

HCC 是全球 90 个国家癌症相关死亡的前 5 大原因之一,预计 2020~2040 年每年新增病例数将增加 55.0%,诊断和治疗技术的快速发展有效地改善了 HCC 患者早期或中期预后。然而,有效控制晚期患者的肿瘤进展仍然具有挑战性。作为一种高度保守的细胞降解系统,自噬被认为在 HCC 进展中起着重要作用。最近有研究显示, EV 在肿瘤的发生、发展过程中扮演着重要角色, HCC 细胞来源的 EV 内包含有多种促进肿瘤生长与转移的活性物质,如 miRNA,通过调节多种肿瘤相关基因的表达,从而促进肝癌细胞增殖与肿瘤血管新生,诱导肝癌耐药<sup>[33-34]</sup>。有关研究报道,缺氧可以诱导肝癌细胞 EV 分泌增加,且缺氧 EV 可能通过诱导肝癌细胞自噬,进而促进肝癌进展<sup>[35]</sup>。此外在研究饥饿应激肝细胞 EV 中富集的 circRNA 在 HCC 进展中的功能和机制中发现, circTGFBR2 是 Exo-Ts 增强 HCC 细胞保护性自噬以抵抗饥饿应激的主要因子<sup>[36]</sup>。从机制上讲, circTGFBR2 通过 EV 递送至 HCC 细胞后,可通过海绵化和诱导 miR-205-5p 降解来提高 ATG5 表达,从而增强 ATG5 介导的保护性自噬,促进 HCC 细胞进展。可见 circTGFBR2/miR-205-5p/ATG5 轴可能作为 HCC 治疗的一个有前途的治疗靶点。

### 3.3 EV 参与调节其他肝脏疾病中的自噬

缺血再灌注损伤仍然是肝移植的一个主要问题<sup>[37]</sup>。其引起炎症细胞因子释放、细胞凋亡和坏死。骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BM-MSCs) 是一组多能干细胞,可分化成各种间充质细胞 (如骨细胞、脂肪细胞和肝细胞)<sup>[38]</sup>。近年来,研究发现 BM-MSCs 来源的肝细胞样细胞 EV 可以通过增强自噬来减少肝缺血/再灌注损伤,起到保护作用,同时减少促炎细胞因子

的产生,显著减轻肝细胞损伤,改善肝脏功能<sup>[39]</sup>。因此,利用 BM-MSCs 进行肝细胞诱导和 EV 提取可能为新的临床治疗方法提供可能性。此外,在研究五味子的生物活性化合物及其在治疗药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 中的作用机制中<sup>[40]</sup>,通过筛选和鉴定与肝损伤治疗相关的活性成分,使用全面的化学-生物-EV 方法,明确了这些活性成分直接的作用靶点,显示其能够通过激活 EV 中的自噬来缓解 DILI 的症状。

## 4 总结与展望

自噬和 EV 在维持细胞稳态和调节生理功能方面发挥着重要作用。EV 参与肝脏炎症的调控,多种分子的释放来调节肝脏细胞的自噬,影响细胞的存活和损伤修复过程。EV 中的生物活性分子可通过调控肝巨噬细胞的自噬、HSCs 的活化,以及减少 I/R 损伤等机制平衡细胞内环境。EV 释放的信号分子和细胞外基质成分可以影响肝细胞的微环境,从而调控自噬过程影响肝脏的生理功能和病理进展。尽管近年来在自噬和 EV 研究方面取得了显著进展,但仍有一些机制尚待阐明。EV 具有类似生物膜的结构,具备更好的耐受性、较低的毒性和更强的靶向性等优势。最近, EV 在肝脏疾病中展现出了独特的治疗潜力。肝脏系统中富含各种来源的 EV,其对肝脏细胞的功能和作用至关重要。通过研究 EV 调控自噬的机制及其靶点进行干预,可为肝脏疾病的治疗提供新的启示。未来的研究应更深入地探索自噬和 EV 之间的关联,以期发现更多的治疗机制,并进一步挖掘 EV 作为治疗工具的潜力,为肝脏疾病的治疗与预防提供更多的可能性。

### 参 考 文 献 :

- [1] LAI J J, CHAU Z L, CHEN S Y, et al. Exosome processing and characterization approaches for research and technology development[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(15): e2103222.
- [2] QIAN H, CHAO X J, WILLIAMS J, et al. Autophagy in liver diseases: a review[J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 82: 100973.
- [3] YAMAMOTO H, MATSUI T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy[J]. *J Nippon Med Sch*, 2024, 91(1): 2-9.
- [4] 王玥,施晓雷.自噬在常见肝脏疾病中作用机制的研究进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2019, 31(4): 244-247.

- [5] CZAJA M J, DING W X, DONOHUE T M Jr, et al. Functions of autophagy in normal and diseased liver[J]. *Autophagy*, 2013, 9(8): 1131-1158.
- [6] SCHULZE R J, MCNIVEN M A. Lipid droplet formation and lipophagy in fatty liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(3): 283-290.
- [7] KOUNAKIS K, CHANIOTAKIS M, MARKAKI M, et al. Emerging roles of lipophagy in health and disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 185.
- [8] RAZA S, RAJAK S, SINGH R, et al. Cell-type specific role of autophagy in the liver and its implications in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2023, 15(12): 1272-1283.
- [9] YAN R, NIU C Y, TIAN Y. Roles of autophagy and protein kinase c-epsilon in lipid metabolism of nonalcoholic fatty liver cell models[J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(6): 381-390.
- [10] LEE M R, KIM J E, PARK J W, et al. Fermented mulberry (*Morus alba*) leaves suppress high fat diet-induced hepatic steatosis through amelioration of the inflammatory response and autophagy pathway[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 283.
- [11] WU Z J, HUANG S M, ZHENG X Q, et al. Regulatory long non-coding RNAs of hepatic stellate cells in liver fibrosis (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 351.
- [12] HERNÁNDEZ-GEA V, GHIASSI-NEJAD Z, ROZENFELD R, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 938-946.
- [13] THOEN L F R, GUIMARÃES E L M, DOLLÉ L, et al. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1353-1360.
- [14] 张建,赵红伟,胡义亭,等. 盐酸小檗碱对肝星状细胞自噬和凋亡的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(5): 19-26.
- [15] 陈靖,郑琦,陈薇,等. 大鼠肝纤维化与microRNA-181a调控肝星状细胞自噬的关系[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(1): 98-105.
- [16] FENG J, CHEN K, XIA Y J, et al. Salidroside ameliorates autophagy and activation of hepatic stellate cells in mice via NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1/Smad3 pathways[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1837-1853.
- [17] SHAKERI A, CICERO A F G, PANAHI Y, et al. Curcumin: a naturally occurring autophagy modulator[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5643-5654.
- [18] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(3): 532-558.
- [19] DERETIC V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism[J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 437-453.
- [20] 陈芊伊,尚书涵,鲁欢,等. 金盏花苷E通过自噬途径下调GPX4和SLC7A11抑制肝癌细胞的增殖和迁移[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(7): 1327-1335.
- [21] HUANG F, WANG B R, WANG Y G. Role of autophagy in tumorigenesis, metastasis, targeted therapy and drug resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(41): 4643-4651.
- [22] KIRUTHIGA C, DEVI K P, NABAVI S M, et al. Autophagy: a potential therapeutic target of polyphenols in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 562.
- [23] NGUYEN T H, NGUYEN T M, NGOC D T M, et al. Unraveling the Janus-Faced role of autophagy in hepatocellular carcinoma: implications for therapeutic interventions[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16255.
- [24] 张晟. 自噬相关基因ATG7与抑癌基因PTEN在肝癌细胞中的相关性及其调控机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [25] LI Q, NI Y, ZHANG L R, et al. HIF-1 $\alpha$ -induced expression of m6A reader YTHDF1 drives hypoxia-induced autophagy and malignancy of hepatocellular carcinoma by promoting ATG2A and ATG14 translation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 76.
- [26] QIAO L, HU J Y, QIU X H, et al. LAMP2A, LAMP2B and LAMP2C: similar structures, divergent roles[J]. *Autophagy*, 2023, 19(11): 2837-2852.
- [27] FU N, DU H J, LI D D, et al. Clusterin contributes to hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by regulating autophagy[J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117911.
- [28] WU D H, JIA C C, CHEN J, et al. Autophagic LC3B overexpression correlates with malignant progression and predicts a poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12): 12225-12233.
- [29] HU Z Q, CHEN G, YAN C T, et al. Autophagy affects hepatic fibrosis progression by regulating macrophage polarization and exosome secretion[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(7): 1665-1677.
- [30] LUO X, XU Z X, WU J C, et al. Hepatocyte-derived exosomal miR-27a activates hepatic stellate cells through the inhibition of PINK1-mediated mitophagy in MAFLD[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1241-1254.
- [31] QU Y, ZHANG Q D, CAI X B, et al. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(10): 2491-2502.
- [32] CHEN J L, YU Y, LI S, et al. MicroRNA-30a ameliorates hepatic fibrosis by inhibiting Beclin1-mediated autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3679-3692.
- [33] HU Z Q, YIN Y F, JIANG J, et al. Exosomal miR-142-3p secreted by hepatitis B virus (HBV)-hepatocellular carcinoma (HCC) cells promotes ferroptosis of M1-type macrophages through SLC3A2 and the mechanism of HCC progression[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(2): 754-767.
- [34] ABUDOUREYIMU M B L K, ZHOU H, ZHI Y R, et al. Recent progress in the emerging role of exosome in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12541.
- [35] 王坪峰,胡培,童堃,等. 缺氧诱导的外泌体活化自噬促进肝癌进展[J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54(8): 1019-1028.
- [36] WANG X, DONG F L, WANG Y Q, et al. Exosomal

- circTGFB2 promotes hepatocellular carcinoma progression via enhancing ATG5 mediated protective autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 451.
- [37] HIRAO H, DERY K J, KAGEYAMA S, et al. Heme oxygenase-1 in liver transplant ischemia-reperfusion injury: from bench-to bedside[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 157: 75-82.
- [38] BIANCO P, RIMINUCCI M, GRONTHOS S, et al. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications[J]. *Stem Cells*, 2001, 19(3): 180-192.
- [39] YANG B, DUAN W, WEI L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived hepatocyte-like cell exosomes reduce hepatic ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(6): 372-379.
- [40] LI X K, GONG S H, CHEN W S, et al. Schisandrol A, a bioactive constituent from *Schisandrae Chinensis Fructus*, alleviates drug-induced liver injury by autophagy activation via exosomes[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 139: 106751.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 陈玉, 陈月桥, 黄钰雯, 等. 外泌体调控自噬对肝脏相关疾病的作用及启示[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(6): 45-50.

**Cite this article as:** CHEN Y, CHEN Y Q, HUANG Y W, et al. The role of extracellular vesicle-mediated regulation of autophagy in liver diseases and its implications[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(6): 45-50.