



溶酶体功能紊乱与肝癌：作用机制、恶性表型及靶向治疗策略*

武悦妍^{1,2)} 陈鑫^{1,2)} 周策凡^{1,2)} 唐景峰^{1,2)} 张瑞^{1,2)**}

(¹⁾ 湖北工业大学生命科学与健康工程学院, 武汉 430068;

(²⁾ 湖北工业大学科技部/教育部细胞调控与分子药理学学科“111”引智基地, 武汉 430068)

摘要 肝细胞癌是全球范围内高发的恶性肿瘤。在中国, 叠加乙肝病毒高感染率、黄曲霉毒素暴露以及日益增长的代谢相关脂肪性肝病等因素, 庞大的肝癌患者人群已构成了重大的公共卫生挑战。肝癌的发病率和死亡率极高, 治疗肝癌的手段有限。当前, 肝癌患者的总体疗效仍较差且复发转移率高, 这深刻揭示了我们对肝癌深层生物学机制认知存在不足, 因此, 开发新的针对肝癌治疗靶点和策略是亟需的。高代谢是肝癌细胞为适应肿瘤微环境需求而形成的核心恶性特征。以往针对肝癌的代谢研究多聚焦于糖、脂、氨基酸的代谢通路, 而忽视了细胞内一个至关重要的代谢调控枢纽——溶酶体。溶酶体作为细胞代谢降解的关键调控中心, 近年来被发现它不仅作为细胞的“回收站”, 还负责分解受损的细胞器、大分子物质以及内吞异物, 现已公认溶酶体是一个高度动态、功能复杂的信号整合中心, 且在肝癌的发生、发展、侵袭、代谢适应及耐药性中扮演着至关重要的角色。本综述将聚焦于溶酶体在肝细胞癌中的驱动作用, 解析其功能机制与恶性表现, 并系统评述靶向溶酶体治疗策略的最前沿进展与未来展望, 旨在阐明溶酶体在肝癌复杂网络中的生物学功能, 更为提高肝癌患者治疗效果, 改善预后提供新的视角。

关键词 肝细胞癌, 溶酶体, 代谢, 肿瘤微环境, 免疫逃逸, 靶向治疗

中图分类号 Q7, R73

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0445

CSTR: 32369.14.pibb.20250445

肝癌是全球范围内发病率居第六位、死亡率居第三位的恶性肿瘤, 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占原发性肝癌的绝大多数, 其中乙型肝炎 (hepatitis B virus, HBV) 或丙型肝炎 (hepatitis C virus, HCV) 感染、肝硬化、酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 及非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 等是导致肝癌发生的重要因素。尽管近些年在诊断和局部治疗方面取得了进步, 但由于 HCC 的高度异质性、易转移特性以及对传统化疗的耐药性, 其总体生存率仍然不容乐观, 特别是在晚期诊断和治疗耐药性方面^[1-3]。目前, 常规药物治疗方案如索拉非尼^[4]、乐伐替尼^[5]、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗^[6]和度伐利尤单抗联合替西木单抗^[7]等, 虽能一定程度上延长患者生存期, 但疗效有限, 且多数患者在诊断时已处于晚期。近年来, 细胞器功能障碍在肿瘤演进中的作用日益受到关注, 其中溶

酶体作为细胞的降解与信号中心, 其功能稳态的失衡在癌症中扮演着关键角色。以往肝癌代谢研究主要聚焦于糖、脂、氨基酸等代谢通路, 却普遍忽视了溶酶体这一整合全局的细胞器。

溶酶体作为细胞代谢降解的关键调控中心, 曾一度被简单定义为细胞的“降解中心”。然而, 随着细胞生物学领域的不断深入, 发现溶酶体本质上是一个高度动态、多功能性的细胞器。它不仅是细胞内降解途径的最终场所, 负责内吞胞内外物质、衰老细胞器及生物大分子的分解与循环, 更是细胞感知营养状态、调节能量代谢和整合信号转导网络的核心枢纽^[8]。溶酶体紊乱在肝癌的发生发展中

* 国家自然科学基金 (82273970, 32270768) 和湖北省战略科技人才计划 (2024DJJA037) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 027-59750472, E-mail: zhangrui1987@hbut.edu.cn

收稿日期: 2025-10-12, 接受日期: 2026-01-26

发挥重要作用。与正常肝细胞相比,肝癌中溶酶体的数量、大小、分布、酸性和酶活性等都常出现显著异常。这些改变可以影响自噬、凋亡等细胞进程,也可以通过调节代谢重编程、肿瘤微环境通讯和药物耐受,促进肝癌的增殖、侵袭和转移^[9-11]。此外,溶酶体功能障碍还可能导致肝癌细胞产生耐药,成为治疗失败的重要原因之一。因此理解癌症发生的具体分子机制,并在此基础上开发针对癌细胞特有机制的治疗方法,已成为当前HCC研究的重要方向之一。本文系统综述了溶酶体的核心功能,深入探讨了溶酶体在肝癌发生发展中的分子机制和相关恶性表型,并总结了多种溶酶体靶向肿瘤治疗策略,旨在为肝癌治疗提供新的思路和方法。

1 溶酶体的功能

溶酶体是一种单层膜包裹的细胞器,在真核细胞中负责降解大分子,在维持细胞稳态中发挥着至关重要的作用。溶酶体内部含有多种酸性水解酶,包括蛋白酶、核酸酶、糖苷酶、脂肪酶和磷酸酶,这些酶在酸性环境中具有最佳活性,能够有效地降解细胞内各种不需要或受损的生物大分子^[12]。溶酶体主要通过其膜上的V-ATPase维持内部的酸性环境(pH值约为4.5~5.0)来确保这些酶的正常功能^[13]。

1.1 溶酶体调节肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一个高度复杂且动态的系统。其核心构成包括肿瘤细胞群体、免疫细胞群体、癌症相关成纤维细胞、血管内皮细胞等细胞组分,以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、可溶性因子和物理化学特征等非细胞组分^[14]。溶酶体作为细胞内重要的降解和信号调控中心,参与肿瘤微环境病理特征的构建。正常组织微环境可以通过免疫细胞、成纤维细胞和ECM的抑制功能来抑制癌症的生长^[15]。然而,在癌症进展过程中,选择性癌细胞中过度的溶酶体胞吐可激活TME中的基质细胞^[16],如癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)和肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)。CAFs和TAMs能够通过释放表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β),向邻近和远处位点传播和维持致癌信号^[17-18]。值得注意的是,TAMs内溶酶体分泌的组织蛋白酶B(cathepsin B, CTSB)发生O-GlcNAc

糖基化修饰,从而增强其稳定性与活性,修饰过程可能直接受溶酶体膜上的感应机制或来自TAM信号的旁分泌调控^[19]。CTSB有助于细胞外基质中的多种结构蛋白的降解,降低基质的物理阻力,促进癌症转移和化疗耐药^[20]。免疫调节方面,溶酶体通过主要组织相容性复合体II类(major histocompatibility complex class II, MHC-II)分子伴侣DM(MHC-II抗原呈递通路中专有且关键的分子伴侣复合物)的调控影响抗原肽加载过程^[21],通过网格蛋白介导的内吞作用调控程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的胞内运输和降解^[22],塑造了免疫抑制和促肿瘤的TME。

1.2 溶酶体参与肿瘤代谢重编程

肿瘤细胞为了支持其快速增殖和适应TME,其代谢会发生显著变化,即代谢重编程^[23-26](图1)。溶酶体作为细胞的代谢信号中枢和分解代谢中心,在细胞应对能量压力、生长信号或病理条件而进行代谢重编程时,发挥着远超其基础降解这一传统角色的作用^[27]。作为高效的营养回收中心,溶酶体通过自噬途径,为其持续增殖提供了不可或缺的内源性营养供应。在胰腺导管腺癌这种极度恶劣的微环境肿瘤中,癌细胞高度依赖自噬来维持生存。使用羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)等自噬抑制剂在临床前模型中已显示出显著疗效,这也是其进入临床试验的理论基础^[28]。除了自噬途径,溶酶体参与的巨胞饮作用能够高效地吞噬胞外蛋白,使其在营养匮乏的环境中获得优势^[29]。更为重要的是,溶酶体作为细胞营养感知与合成代谢的核心枢纽,其膜结构为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)信号通路提供了关键活化平台,从而执行对细胞生长、增殖与代谢等核心生命过程的调控^[30]。在肾细胞癌中,常见的VHL基因缺失会导致转录因子缺氧诱导因子 α (hypoxia-inducible factor- α , HIF- α)积累,导致促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(protein kinase B/mammalian target of rapamycin, AKT/mTOR)激活,使其在营养相对匮乏的情况下,驱动蛋白质、脂质、核苷酸生成等代谢重编程过程,从而维持其高速增殖的恶性表型^[31]。在脂质代谢领域,溶酶体承担着外源性与内源性脂质的处理、分选等关键职责^[32]。例如,溶酶体酸性脂肪酶(lysosomal acid lipase, LAL)是水解胆固醇

酯的关键酶,可水解胆固醇酯,生成游离的胆固醇,用于合成细胞膜,满足肿瘤细胞快速增殖的需求^[33]。与其他癌症相比,HCC是在一个长期受损、发生纤维化和硬化的肝脏环境中逐步发展起来

的,表现出极高的代谢和增殖需求^[34]。近年来,溶酶体作为细胞内在营养感知与代谢稳态调控的核心细胞器,其在HCC发生发展中的关键作用正日益受到关注。

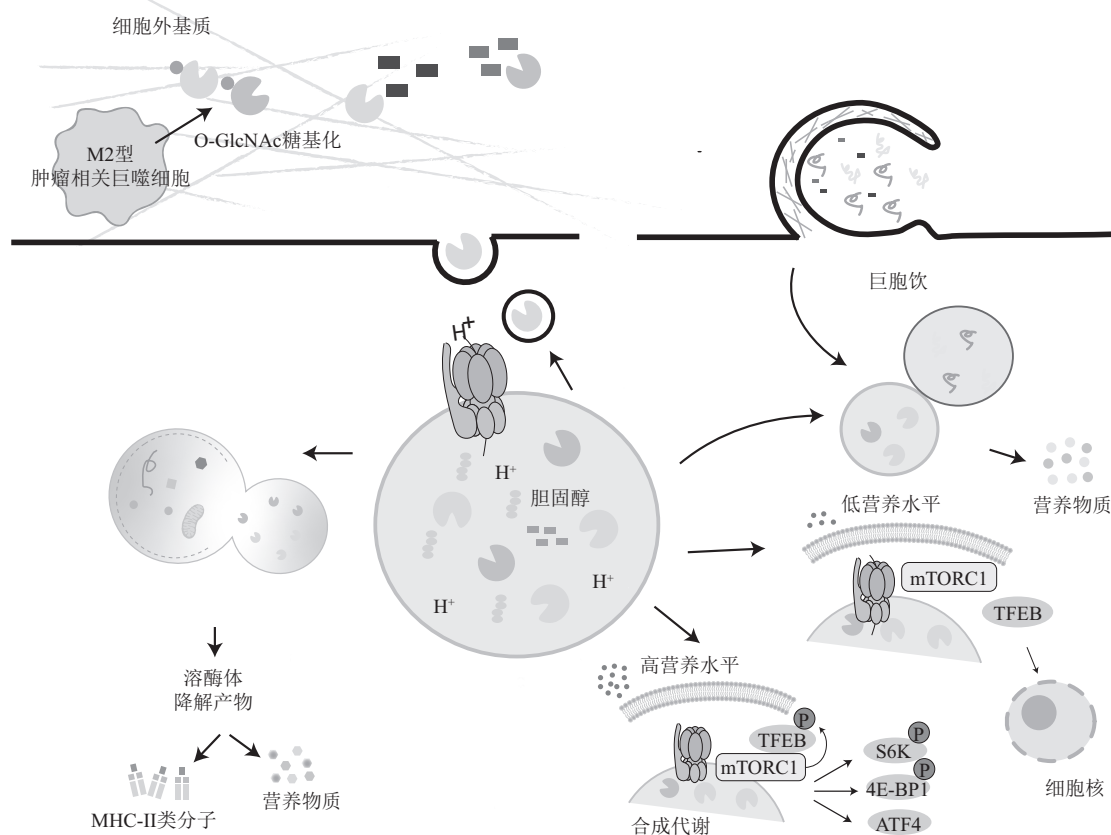


Fig. 1 The role of lysosomes in tumor microenvironment and metabolic reprogramming

图1 溶酶体参与肿瘤微环境和代谢重编程图

溶酶体参与调控肿瘤微环境和代谢重编程。溶酶体通过其腔内的组织蛋白酶降解细胞外基质,并参与抗原呈递过程,从而直接调控肿瘤微环境。同时,溶酶体表面作为关键的代谢信号平台,招募并激活mTORC1,磷酸化S6K和4E-BP1,间接抑制ATF4的翻译,以促进合成代谢;在营养应激时,它还与巨胞饮过程协同为细胞提供养分,并参与胆固醇代谢等过程,驱动肿瘤的代谢重编程。O-GlcNAc: O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺(O-linked β -N-acetylglucosamine); MHC-II: 主要组织相容性复合体II类(major histocompatibility complex class II); mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex); TFEB: 转录因子EB(transcription factor); 4E-BP1: 真核翻译起始因子4E结合蛋白1(eIF4E-binding protein 1); S6K: 核糖体蛋白S6激酶(ribosomal protein S6 kinase); ATF4: 激活转录因子4(activating transcription factor 4)。

2 溶酶体在肝癌中的作用机制

肝癌的发生发展是多维度机制驱动复杂病理过程,关键基因突变不断累积、细胞信号通路异常激活,共同赋予肝细胞恶性表型。溶酶体已经成为肝癌研究和治疗的重要靶点(表1)。

2.1 溶酶体相关蛋白表达异常驱动肝癌发生发展的分子机制

溶酶体蛋白表达异常被证实在肝癌的发生过程

中发挥作用(图2),是进行肝癌分析的分子基础和干预靶点。ADP-核糖基化因子样蛋白8B(ADP-ribosylation factor-like protein 8B, ARL8B)作为溶酶体关键的膜蛋白,可介导溶酶体沿微管向质膜定向运输,当ARL8B表达升高或激活状态下,溶酶体胞吐显著增强,通过胞吐释放水解酶降解细胞外基质,进而提高癌细胞的侵袭性^[35]。同时,敲低ARL8B会引起溶酶体形态发生异常并降低其内部水解酶活性,破坏自噬流的完整性^[10],导致

细胞周期停滞和细胞存活能力下降。此外,溶酶体相关膜蛋白 2A (lysosome-associated membrane protein 2A, LAMP2A) 通过分子伴侣介导的自噬清除过剩的关键信号蛋白,维持细胞稳态,而在 HCC 中,溶酶体膜 LAMP2A 的普遍下调,导致促增殖信号蛋白 YAP 在胞内堆积,从而直接驱动肿瘤细胞的恶性进展^[36]。另外, HCC 细胞的侵袭迁移能力受损伤调节自噬调节因子 1 (damage-regulated autophagy modulator 1, DRAM1) 的调控。研究表明, DRAM1 与溶酶体可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 蛋白囊泡相关膜蛋白 8 (vesicle-associated membrane protein 8, VAMP8) 结合,增强其稳定性,防止其被泛素-蛋白酶体途

径降解,这一高效的循环系统为循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 在血流中提供了强大的生存优势,帮助其抵御失巢凋亡和体液剪切力,从而成功实现血管外渗并在远端器官形成转移灶^[37]。值得注意的是,在 HBV 相关肝细胞癌 (hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma, HBV-HCC) 这一特定的肝癌亚型中,长期饮酒会促进 HBV 诱导的肝细胞致癌。溶酶体通过 LPLA2 介导的双 (单酰基甘油) 磷酸 BMP 代谢调控,进而激活 MAPK/ERK 信号通路,促进 HBV-HCC 的发生发展^[38]。鉴于 LPLA2 在肝癌患者血清学检测水平显著升高,它不仅是一个致癌驱动因子,更是一个极具潜力的血清学生物标志物,有望用于肝癌的早期诊断或预后判断。

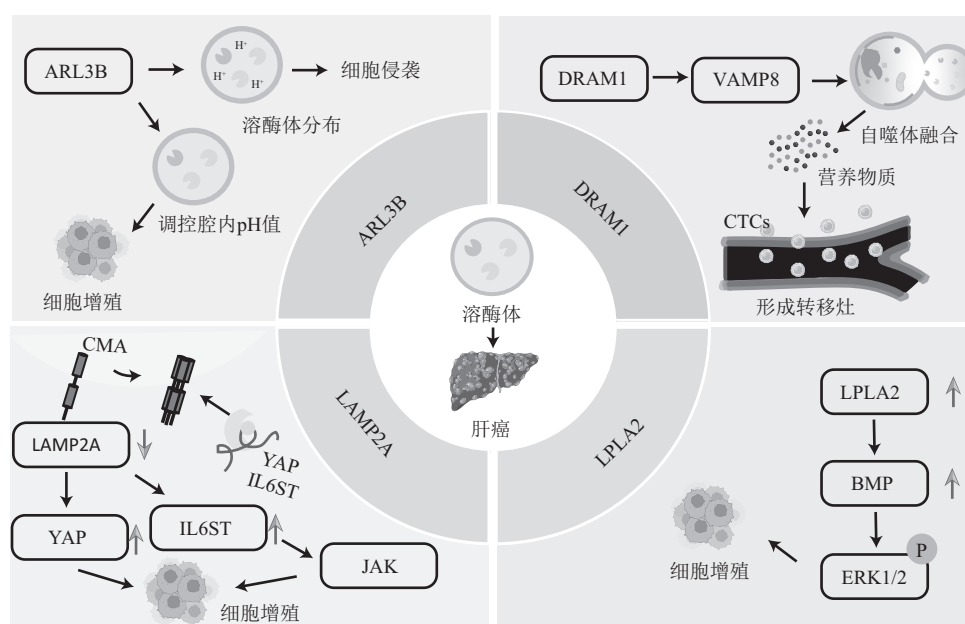


Fig. 2 Role of lysosomal proteins in the mechanisms of hepatocarcinogenesis and progression

图2 溶酶体相关蛋白参与肝癌发生发展图

本图总结了ARL8B、LAMP2A、DRAM1和LPLA2在肝细胞癌中的分子机制,分别通过影响溶酶体的分布、酸性,溶酶体与自噬体的融合以及溶酶体降解能力促进肝癌发生发展。ARL8B: ADP-核糖基化因子样蛋白8B (ADP-ribosylation factor-like protein 8B); DRAM1: 损伤调节自噬调节因子1 (damage-regulated autophagy modulator 1); VAMP8: 囊泡相关膜蛋白8 (vesicle-associated membrane protein 8); CTCs: 循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells); LPLA2: 溶酶体磷脂酶A2 (lysosomal phospholipase A2); BMP: 双 (单酰基甘油) 磷酸酯 (bis (monoacylglycerol) phosphate); ERK1/2: 细胞外信号调节激酶1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2); LAMP2A: 溶酶体相关膜蛋白 2A (lysosome-associated membrane protein 2A); CMA: 分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy); YAP: Yes相关蛋白 (Yes-associated protein); IL6ST: 白介素-6信号转导子 (interleukin-6 signal transducer); JAK: Janus激酶 (Janus kinase)。

2.2 溶酶体膜通透性改变驱动肝癌细胞死亡的分子机制

溶酶体膜通透性改变 (lysosomal membrane permeabilization, LMP) 是细胞在应激条件下发生

的关键事件。其特征是溶酶体膜的完整性遭到破坏导致组织蛋白酶等水解酶泄漏至胞质,从而激活 caspase 依赖性与非依赖性细胞死亡通路。有趣的是,泄漏至胞质的组织蛋白酶是 LMP 下游凋亡信

号的核心执行者,但其角色远不止于此。一方面,当LMP发生后,活化的CTSB可直接切割Bid为tBid,诱导线粒体外膜透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP),释放细胞色素c,启动caspase依赖的凋亡级联反应^[39]。另一方面,在特定应激条件下,组织蛋白酶在溶酶体内部被异常激活,它们可以从溶酶体腔内部攻击并消化自身的膜成分,放大LMP效应,破坏膜的完整性,从而正反馈放大LMP过程^[40]。除了上述因素,特定的促凋亡蛋白可直接作用于溶酶体膜。研究表明,混合谱系激酶域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)/Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, BAX)通过特定的构象变化诱导LMP^[41]。当MLKL被上游RIPK3磷酸化激活后,其氨基端四螺旋束4HB结构域发生构象重排,解除自身抑制并暴露出膜结合区域,进而向溶酶体膜转位并发生寡聚化,形成六方晶格孔道插入溶酶体膜,通过物理性破坏膜结构或诱导膜不稳定性引发LMP。与此同时,Bax在受到促凋亡信号刺激后,从细胞质向溶酶体膜转位,其构象发生改变,暴露出疏水性结构域并发生同源寡聚

化,在膜上形成孔道,协同加剧膜通透性。其中MLKL介导的膜损伤可通过释放溶酶体组织蛋白酶等内容物,进一步促进Bax的活化与募集,而活化的Bax也可通过直接结合MLKL加速其膜定位与聚合,最终通过破坏溶酶体膜完整性,导致内容物泄漏并触发下游细胞死亡通路^[42-43]。

HCC在代谢重编程过程中常伴随高氧化应激状态,其特征是伴随较高的活性氧类(reactive oxygen species, ROS)水平^[44-45]。氧化应激是驱动肿瘤细胞LMP的核心诱因^[46]。研究表明,过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)可直接攻击溶酶体膜脂质双层,引起脂质过氧化,破坏膜稳定性,诱发LMP导致肝癌细胞死亡^[47-48]。利用 H_2O_2 诱发LMP来杀伤肝癌细胞的靶向性,并非源于 H_2O_2 本身,而是基于肝癌细胞自身具有较高的ROS水平,通过药物选择性地加剧肝癌细胞已有的氧化应激,使其溶酶体对正常生理水平的 H_2O_2 都变得敏感,从而实现相对选择性杀伤,这已成为一种极具前景的治疗策略。这一机制构成了多种化疗药物和天然产物杀伤肝癌细胞的重要基础(图3)。

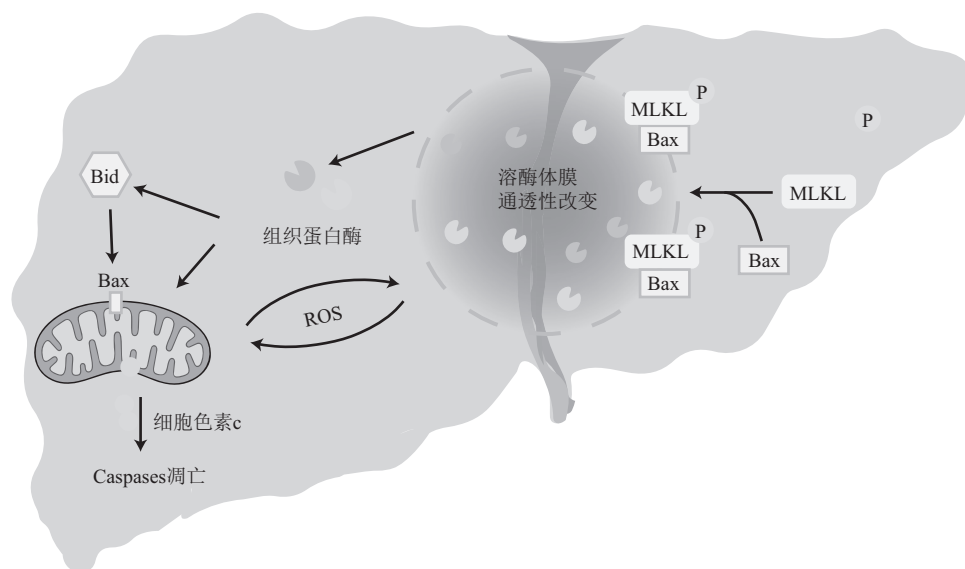


Fig. 3 Molecular mechanisms of lysosomal membrane permeabilization-driven cell death in hepatocellular carcinoma

图3 溶酶体膜通透性改变驱动肝癌细胞死亡的分子机制图

在肝癌中,LMP是驱动癌细胞死亡的核心事件。一方面,ROS与MLKL/Bax复合物形成等途径诱发LMP,导致组织蛋白酶泄漏至胞质;另一方面,泄漏的蛋白酶通过切割Bid诱导线粒体外膜透化,激活caspase依赖性或非依赖性死亡通路,最终促进HCC细胞死亡。MLKL:混合谱系激酶域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein);Bax:Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein);ROS:活性氧类(reactive oxygen species);Bid:BH3结构域凋亡诱导蛋白(BH3-interacting domain death agonist);caspases:半胱天冬酶(cysteine aspartic acid-specific protease)。

3 溶酶体介导的肝癌细胞的恶性表型

3.1 溶酶体驱动肝癌细胞的增殖

代谢重编程被公认为癌症的核心标志之一，为肿瘤细胞提供生存优势，促进其恶性增殖。溶酶体通过自噬等方式回收胞内组分，为生物合成提供必需原料，是关键的代谢支撑平台^[49]，在肝癌细胞代谢重编程与营养供给中具有关键作用。多组学分析已鉴定出多个与HCC预后显著相关的溶酶体相关基因，如组织蛋白酶V (cathepsin V, *CTSV*)、溶酶体相关四次跨膜蛋白B (lysosomal associated protein transmembrane 4 beta, *LAPTM4B*)、DnaJ分子伴侣同源亚家族C成员6 (DnaJ chaperone homolog subfamily C member 6, *DNAJC6*)和衔接蛋白复合体1 μ 亚基2 (adaptor protein complex 1, μ subunit 2, *AP1M2*)。其中，*CTSV*表达下调，显著抑制肝癌细胞的增殖^[50]。近期发现，*ATP6V1D*在HCC组织中显著上调，是维持溶酶体酸性环境的核心分子，*ATP6V1D*介导的过度酸化显著促进自噬体-溶酶体的有效融合，加速自噬流的进程^[11]。这一机制使HCC细胞在代谢压力下更高效地回收利用细胞内组分，补充代谢所需原料，满足其持续增殖的代谢需求，形成溶酶体功能增强但调控失序的恶性状态。此外，溶酶体还深度参与谷氨酰胺代谢重编程。谷氨酰胺作为关键营养来源，其分解代谢途径与溶酶体功能紧密偶联，为肝癌细胞的快速增殖和肿瘤生长提供能量与前体物质^[51]。

3.2 溶酶体促进肝癌细胞的迁移和侵袭

肝癌高死亡率的关键并非原发肿瘤本身难以切除，而在于它极易发生早期、广泛的侵袭和转移。在此过程中，溶酶体胞吐直接调控细胞的迁移和侵袭能力。四溴双酚A (tetrabromobisphenol A, TBBPA)可与溶酶体膜TRPML1钙通道结合，引起 Ca^{2+} 通道开放，导致 Ca^{2+} 快速释入胞质，形成局部钙脉冲。局部钙脉冲激活钙依赖的溶酶体-质膜融合，促进溶酶体胞吐，细胞外CTSB/组织蛋白酶D (cathepsin D, *CTSD*)水平同步升高，降解层粘连蛋白、IV型胶原等ECM成分，增强肝癌细胞的迁移与侵袭能力^[52]。值得注意的是，溶酶体介导的CD44 (介导肿瘤进展和转移的跨膜糖蛋白)膜受体降解受阻也是肝癌细胞迁移增强的关键环节。研究表明，Siglec-15与CD44结合后，抑制溶酶体对CD44的靶向降解，导致蓄积的CD44持续激活

PI3K/Akt信号，驱动肝癌细胞骨架重塑与定向迁移^[53]。

3.3 溶酶体促进肝癌细胞免疫逃逸

HCC治疗面临的巨大挑战之一是肿瘤细胞的免疫逃逸，其中溶酶体在免疫调节中发挥着关键作用^[54]。肌肽作为一种“质子缓冲剂”，参与维持肿瘤细胞的胞内pH从而稳定溶酶体功能。研究表明，在HCC中，肌肽通过溶酶体途径降解转录因子核转录因子X盒结合蛋白1 (nuclear transcription factor X-box binding protein 1, NFX1)，解除其对Galectin-9的抑制，而Galectin-9可以结合CD8阳性T细胞 (CD8-positive T lymphocyte, CD8^+ T)的Tim-3，显著削弱 CD8^+ T的杀伤活性，使其无法精准找出癌变细胞，从而实现肝癌免疫逃逸^[55-57]。溶酶体作为细胞内膜系统的组成部分，参与外泌体的形成和内容物分选^[58]，研究表明，缺氧诱导的CAFs分泌的外泌体circHIF1A与RNA结合蛋白相互作用，可改变RNA结合蛋白在*PD-L1* mRNA 3'UTR上的结合亲和力。这种相互作用导致*PD-L1* mRNA的稳定性增加，进而稳定HCC细胞中PD-L1的表达，以促进HCC细胞的免疫逃逸^[59]。除此之外，miRNAs对免疫反应的调控是肝癌免疫逃逸的重要机制。研究发现，miR-93-5p作为一种致癌性miRNA，通过调控Galectin-9等免疫抑制相关分子驱动免疫逃逸。尽管溶酶体在miRNA介导的调控中的具体作用尚未明确阐述，但已知自噬-溶酶体途径会影响miRNA的加工与降解，暗示两者之间可能存在联系^[60]。

3.4 溶酶体介导肝癌细胞耐药性

溶酶体介导的耐药性是HCC治疗的重要障碍，其主要通过药物隔离、自噬保护等多种机制实现。多数化疗药物和靶向药物是疏水弱碱性的，能够自由扩散进入细胞，但溶酶体的酸性环境使其有效螯合疏水弱碱性药物，导致药物难以到达其靶点，使细胞产生耐药性^[61]。研究发现，在多柔比星耐药的肝癌细胞中，细胞内溶酶体的数量和pH值会发生变化，导致药物在溶酶体内的积累增加，从而降低了药物的有效性^[62]。此外，自噬在肝癌的耐药性中发挥作用，有研究证实，己糖激酶2 (hexokinase 2, HK2)通过与氨酰tRNA合成酶复合体相互作用多功能蛋白2 (aminoacyl tRNA synthetase interacting multifunctional protein 2, AIMP2)络合，增强其自噬溶酶体依赖性降解，从而减轻电离辐射介导的细胞凋亡，从而增加HCC

的放疗抵抗^[63]。同时, 多组学数据进一步证实, LAPTMS 通过调控自噬溶酶体的形成驱动肝癌细胞对乐伐替尼的耐药性^[65]。例如,

Table 1 The role of lysosome-associated molecules in hepatocellular carcinoma
表1 溶酶体相关分子在肝细胞癌中的作用

关键分子	在溶酶体中的作用	作用机制	在肝癌中的功能	文献
LAMP2A	溶酶体膜上分子伴侣介导的自噬的核心受体	激活YAP或IL6ST-JAK信号通路驱动周期蛋白Cyclin D以及Snail、Slug、ZEB1等核心因子的表达	促进细胞增殖	[36]
DRAM1	自噬和溶酶体成熟的正调控因子	促进自噬体和溶酶体融合	促进细胞增殖	[37]
LPLA2	溶酶体磷脂代谢	激活MAPK/ERK信号通路, 激活C-Myc等转录因子	促进细胞增殖	[38]
ATP6V1D	V-ATPase复合物的亚基, 负责溶酶体酸化	提高溶酶体酸性, 促进自噬体与溶酶体	促进细胞增殖	[11]
ARL8B	调控溶酶体移动与定位、自噬体-溶酶体融合的调控因子。	促进溶酶体酸化和胞吐, 增强自噬流	促进细胞迁移、侵袭和增殖	[35]
CTSB	主要的溶酶体半胱氨酸蛋白酶, 负责蛋白质降解	降解细胞外基质如胶原蛋白、黏连蛋白	促进细胞的迁移、侵袭	[20]
TBBPA	环境污染物, 结合溶酶体膜上的TRPML1钙通道, 促进Ca ²⁺ 快速释入胞质	促进溶酶体胞吐, CTSB/CTSD等蛋白酶外排, 降解细胞外基质	促进细胞的迁移、侵袭	[52]
NFX1	其自身的降解受到溶酶体酸性的影响	NFX1溶酶体降解, 促进Gal-9释放, 抑制CD8 ⁺ T活性 (HCC)	促进细胞免疫逃逸	[55]
miRNAs	受自噬-溶酶体途径的调控	调控Galectin-9等免疫抑制相关分子	促进细胞免疫逃逸	[60]
ROS	诱导溶酶体膜通透性	介导caspase依赖性凋亡	促进细胞死亡	[46]
MLKL	坏死性凋亡的参与者, 可损伤溶酶体膜	与Bax蛋白发生构象, 形成寡聚化, 在溶酶体膜上形成孔道, 诱导LMP	促进细胞死亡	[41]

本表总结了溶酶体相关分子在肝癌中的功能研究进展。LAMP2A: 溶酶体相关膜蛋白2A (lysosome-associated membrane protein 2A); DRAM1: 损伤调节自噬调节因子1 (damage-regulated autophagy modulator 1); LPLA2: 溶酶体磷脂酶A2 (lysosomal phospholipase A2); ATP6V1D: ATP酶氢离子转运V1亚基D (ATPase H⁺ transporting V1 subunit D); ARL8B: ADP-核糖基化因子样蛋白8B (ADP-ribosylation factor-like protein 8B); YAP: Yes相关蛋白 (yes-associated protein); CTSB: 组织蛋白酶B (cathepsin B); TBBPA: 四溴双酚A (tetrabromobisphenol A); NFX1: 核转录因子X盒结合蛋白1 (nuclear transcription factor X-box binding protein 1); miRNAs: 微小RNA (microRNAs); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); MLKL: 混合谱系激酶域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein)。

4 靶向溶酶体的肝癌治疗策略

HCC 是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 其治疗仍面临诸多挑战, 特别是对晚期诊断和治疗耐药性方面。靶向溶酶体, 通过调控其功能或选择性破坏其稳定性以诱导癌细胞死亡, 已成为一种新兴的癌症治疗方法。目前, 基于溶酶体靶向的治疗策略在肝癌领域取得显著进展, 包括溶酶体膜通透化诱导细胞死亡、溶酶体靶向蛋白降解技术以及溶酶体与其他细胞器的级联调控等多个前沿方向。

4.1 纳米技术与LMP靶向协同增效

纳米技术通过实现药物的精准递送与控制释放, 极大地增强了溶酶体靶向治疗的效力与特异性, 其在药物递送系统中发挥着变革性作用^[66-67]。纳米载体具有尺寸小、载药能力强和灵活改造的特性, 为满足治疗需求提供了至关重要的基础^[68-69]。目前, 已上市的纳米药物递送系统类型包括: 脂质

体、脂质纳米粒 (lipid nanoparticle, LNPs)、聚合物胶束、聚合物纳米粒 (polymeric nanoparticles, NPs)、蛋白质纳米粒、无机纳米粒以及纳米晶体^[70]。近几年, 研究人员设计了能响应肿瘤微环境特有的刺激纳米载体, 例如低pH值^[71-72], 特定酶基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)^[73], 或者外部刺激例如近红外光^[74]、超声^[75]等, 实现药物的精准控制释放, 同时实现化疗-光动力治疗、化疗-免疫治疗、基因沉默-化疗等多模式协同治疗, 增强抗肿瘤效果, 为改善临床HCC治疗现状提供了技术支持。

近年来, 通过利用纳米技术增强靶向溶酶体的协同治疗效果, 已成为该领域的研究热点。例如, 研究人员开发了工程化混合电荷纳米颗粒, 该颗粒可在溶酶体酸性环境中发生相变和结晶, 物理破坏膜结构, 选择性诱导肿瘤细胞死亡^[76]。这一策略利用电荷设计增强其在肿瘤细胞中的富集, 选择性破坏肿瘤细胞的溶酶体。然而电荷依赖性富集可能

受血清蛋白吸附影响,改变纳米颗粒表面性质,导致靶向性下降。更具创新的是,在针对原位自组装与精准靶向溶酶体方面,研究人员开发了葡萄糖醛酸苷酶响应的糖肽,在HCC细胞溶酶体内自组装成纳米纤维,破坏膜稳定性,诱导LMP后,溶酶体CTSB释放至胞质,最终激活caspase-3介导的级联凋亡^[77]。这一设计利用在HCC细胞溶酶体中高表达的葡萄糖醛酸苷酶,其组装过程严格局限于目标细胞的溶酶体中,实现了从细胞类型到细胞器水平的精准靶向。

现阶段,该领域的大多数创新策略仍处于临床前研究阶段,研究聚焦于临床前概念验证和机制研究。尽管纳米材料是由肿瘤相关条件激活,但是对正常肝组织的非特异性蓄积和微环境条件的变化,

如炎症部位是酸性,都有可能导致脱靶,引起正常细胞的溶酶体损伤。

4.2 溶酶体靶向蛋白降解技术

溶酶体靶向蛋白降解(lysosome-targeting chimeras, LYTACs)是一种新兴的技术,与蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimeras, PROTACs)依赖的泛素-蛋白酶体系统不同,该技术旨在特异性靶向膜蛋白和细胞外蛋白,并通过细胞内的溶酶体降解途径将其清除,为治疗多种疾病提供了新的策略^[78-79]。LYTACs由溶酶体靶向配体、连接子和靶蛋白配体3部分构成^[80-81](图4)。LYTAC分子同时结合靶蛋白和溶酶体靶向受体,形成三元复合物,从而触发网格蛋白介导的内吞作用,将靶蛋白运送到溶酶体进行降解^[82]。

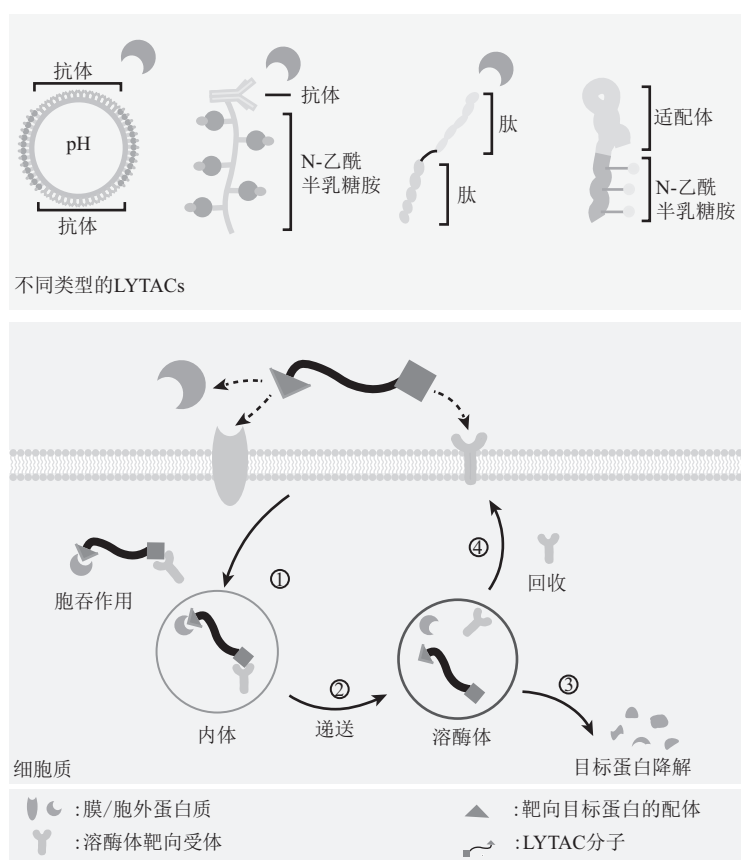


Fig. 4 Schematic diagram of lysosome-targeting protein degradation (LYTAC) technology

图4 溶酶体靶向蛋白降解(LYTACs)技术的类型和流程图

根据不同的靶向配体和靶蛋白配体,开发了不同类型的LYTACs。LYTACs作为一种双功能分子,可同时特异性结合靶蛋白(包括胞外蛋白和膜蛋白)及溶酶体靶向受体,形成三元复合物。该复合物随后通过内吞作用进入溶酶体,最终通过溶酶体途径实现靶蛋白的降解。LYTACs:溶酶体靶向蛋白降解(lysosome-targeting chimeras)。

近年来,LYTACs技术不断发展,其类型也日益丰富。中山大学高艳锋团队^[83]开发了一种基于共价嵌合多肽的靶向降解平台(peptide-based

targeted degradation platform, Pep-TAC)。Pep-TAC平台通过循环转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFRC)介导的溶酶体靶向内吞途径,高效引导肿

瘤细胞表面免疫检查点蛋白PD-L1进入溶酶体降解, 不仅逆转肿瘤免疫抑制微环境, 还表现出显著的血脑屏障穿透潜能。在动态调控方面, 有研究构建了四面体DNA框架的双功能溶酶体靶向嵌合体(tetrahedral DNA framework-based lysosome-targeting chimeras, TDF-LYTACs), 该系统能够响应细胞内ATP水平的变化, 实现对血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等癌症侵袭和转移的驱动因子的可控降解^[84]。针对HCC, 该技术利用在肝细胞表面高度特异性表达的去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR), 实现药物向肝脏的定向递送, 从而增强治疗特异性并减少脱靶效应^[85]。厦门大学朱志教授团队, 巧妙利用了在肝细胞表面高表达的ASGPR, 开发了一种基于适配体的LYTACs (aptamer-based LYTACs, Apt-LYTACs)。该系统将三聚乙酰半乳糖胺偶联于核酸适体, 特异性结合肝细胞表面的ASGPR, 可实现对细胞外蛋白PDGF和膜蛋白PTK7的可控降解, 抑制HCC细胞的侵袭和迁移^[86]。此外, 研究人员开发了智能模块化DNA LYTACs (intelligent modular DNA LYTACs, IMTACs) 纳米器件, 此IMTACs纳米器件能有效协同降解小鼠HCC模型中的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和PD-L1, 抑制肿瘤生长并调节免疫反应, 实现靶向治疗和免疫治疗的联合效应^[87]。值得注意的是, HCC细胞可通过分泌肝素酶1 (heparanase-1, HPA1) 逃避自然杀伤(natural killer, NK)细胞的免疫监视, 鉴于上述HCC细胞特性, 开发了肝素酶特异性LYTAC, 靶向降解HPA1, 导致肿瘤细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPGs)的丰度增加, 从而激活NK细胞的杀伤活性, 显著增强了NK细胞对肝癌的识别与杀伤能力^[88]。

LYTACs技术迈向临床仍存在问题, 分子形式的多样化, 如纳米颗粒、抗体、肽和适配体扩大了靶向空间, 但也使转化开发变得复杂^[89]。抗体型LYTACs虽具有高亲和力与高特异性的优势, 但其分子质量超过150 ku, 导致组织穿透性较差。此外, 复杂的糖基化修饰过程与潜在的免疫原性风险, 也给临床转化带来了重重阻碍^[90]。这一递送系统必须改进使其在保持靶向特异性的同时, 兼具高效的递送效率和可控免疫原性, 最终实现临床应用。

4.3 溶酶体-线粒体级联靶向

溶酶体与线粒体作为细胞代谢与命运决策的核心细胞器, 二者间存在紧密的功能偶联。级联靶向二者可引发致命的细胞内连锁反应, 是实现协同致死效应的精准策略^[91]。北京大学汪贻广团队^[92]开发一种三模块化的酸/酶双门控纳米技术平台(triple-modular and acid/enzyme-gated nanoplatform, TAEN), 率先实现了药物在溶酶体酸性环境中的可控释放, 并进一步在线粒体内大量产生活性氧类, 通过激活caspase-3/GSDME通路诱导肿瘤细胞凋亡。三峡大学杨昌英团队^[93]开发的Cu-没食子酸(Cu-gallic acid, CuGA)纳米系统, 通过放大溶酶体-线粒体的级联损伤, 促进抗肿瘤免疫治疗。研究表明CuGA在溶酶体内“劫持”内源性铁离子, 形成双金属催化剂, 放大溶酶体损伤并导致金属离子失衡, 进而诱导线粒体代谢紊乱和焦亡, 并激活抗肿瘤免疫反应。据报道, 线粒体功能改变可以通过多种途径调控脂质代谢, 从而影响肿瘤进展。Bcl-2/E1B 19 kDa相互作用蛋白(Bcl-2/E1B 19 kDa interacting protein, BNIP)是一种线粒体货物受体。针对肝疾病, BNIP3在肝脏中受营养应激诱导表达, 可嵌入线粒体外膜并与自噬体上经加工的LC3蛋白直接相互作用, 从而将线粒体靶向运输至自噬溶酶体进行降解, 这提示调控BNIP3介导的线粒体-溶酶体途径可能成为调控脂质代谢相关肝癌的潜在策略^[94]。

5 总结与展望

过去几十年来, 肝癌生物学的理解取得了显著进展, 溶酶体在肝癌中扮演的角色, 已从传统认知中执行降解的细胞器, 跃升为整合并驱动肿瘤恶性进程的指挥中枢。其功能紊乱并非简单的细胞器故障, 而是肝癌细胞实现免疫逃逸、代谢重编程及死亡等核心事件的关键赋能机制。本文列举了溶酶体蛋白通过调控其分布和酸化, 重塑自噬、调控CD8⁺T细胞活性和ECM的降解, 驱动肝癌细胞的恶性进展。溶酶体远非一个孤立的降解中心, 而是肝癌发生发展中的核心细胞器。未来的治疗策略不应再局限于用药物攻击肝癌细胞的溶酶体, 而应升级为用溶酶体网络重编程肝癌生态系统。这包括开发能同时干预溶酶体介导的免疫逃逸和代谢重塑的双功能分子, 或设计“溶酶体状态感知型”智能药物, 仅在检测到肿瘤特异性溶酶体表型肥大或高分泌时激活。以LYTACs为代表的技术, 标志着治疗

策略的根本转变。它们不再满足于抑制某个致癌蛋白如HPA1的功能,而是通过设计具有靶向引导能力的分子,将其精准递送至溶酶体,实现蛋白质的降解与清除。这一策略实现了从干预蛋白质功能到直接清除蛋白质实体的治疗维度跃升,为传统上难以成药的靶点提供了全新的解决路径。

要实现上述精准干预,未来需要完成肝癌特异性的“溶酶体时空调控网络图谱”,需要融合蛋白质组学、细胞器相互作用组学和分泌组学技术,以明确:哪些致癌蛋白依赖于溶酶体降解途径维持低水平?何种受体系统可被用于肝细胞特异性递送?肝癌溶酶体特异性的分泌谱是什么?基于此图谱,可定向开发下一代工具,例如:谱系特异性LYTACs,利用ASGPR等肝细胞高表达受体,设计肝癌导向的降解嵌合体,提升靶向性,开发能够特异性增强或削弱溶酶体与mTOR、AMPK等核心信号节点之间交互强度的小分子,通过上游微调方式重塑溶酶体功能输出,而非采用抑制或破坏手段。

肝癌溶酶体靶向治疗为肝癌这种高致死率的恶性肿瘤提供了一种新的治疗思路,实现了从“细胞杀伤”向“细胞功能重编程”的重要转变,这种策略的临床价值体现在患者预后上,通过不断阻断溶酶体依赖性侵袭转移,降低术后复发的可能性,延长患者无病生存期。此外,对于无法切除的晚期患者,确保长期稳定而不是切除肿瘤,延长无进展生存期。而更高层次的价值体现在现代医学对生命复杂性的敬畏,把癌细胞致命的内部结构转变为癌细胞自我毁灭的开关,为肝癌及更多实体瘤的治疗开辟了新通道,最终达到长期可治愈的目标,使癌症成为长期可管理高质量生存的慢性疾病。

参 考 文 献

- [1] Garrido A, Djouder N. Cirrhosis: a questioned risk factor for hepatocellular carcinoma. *Trends Cancer*, 2021, **7**(1): 29-36
- [2] Ladd A D, Duarte S, Sahin I, *et al.* Mechanisms of drug resistance in HCC. *Hepatology*, 2024, **79**(4): 926-940
- [3] Chai Y, Xu T, Chen X, *et al.* Immunotherapy targeting liver cancer tumor-initiating cells: challenges, mechanisms, and emerging therapeutic horizons. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1621243
- [4] Zhu Y J, Zheng B, Wang H Y, *et al.* New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, **38**(5): 614-622
- [5] Fan F M, Fleishman J S, Chen J, *et al.* New insights into the mechanism of resistance to lenvatinib and strategies for lenvatinib sensitization in hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Today*, 2024, **29**(8): 104069
- [6] Zhu A X, Abbas A R, de Galarreta M R, *et al.* Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. *Nat Med*, 2022, **28**(8): 1599-1611
- [7] de Castria T B, Khalil D N, Harding J J, *et al.* Tremelimumab and durvalumab in the treatment of unresectable, advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*, 2022, **18**(33): 3769-3782
- [8] Yang C, Wang X. Lysosome biogenesis: regulation and functions. *J Cell Biol*, 2021, **220**(6): e202102001
- [9] Zeng J, Acin-Perez R, Assali E A, *et al.* Restoration of lysosomal acidification rescues autophagy and metabolic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 2573
- [10] Wu L, Weng Z, Yang X, *et al.* ARL8B regulates lysosomal function and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 12278
- [11] Xu Z, Liu R, Ke H, *et al.* ATP6V1D drives hepatocellular carcinoma stemness and progression via both lysosome acidification-dependent and-independent mechanisms. *Autophagy*, 2025, **21**(3): 513-529
- [12] Lawrence R E, Zoncu R. The lysosome as a cellular centre for signalling, metabolism and quality control. *Nat Cell Biol*, 2019, **21**(2): 133-142
- [13] Mindell J A. Lysosomal acidification mechanisms. *Annu Rev Physiol*, 2012, **74**: 69-86
- [14] Bożyk A, Wojas-Krawczyk K, Krawczyk P, *et al.* Tumor microenvironment-a short review of cellular and interaction diversity. *Biology*, 2022, **11**(6): 929
- [15] de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, 2023, **41**(3): 374-403
- [16] Machado E R, Annunziata I, van de Vlekkert D, *et al.* Lysosomes and cancer progression: a malignant liaison. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 642494
- [17] Houthuijzen J M, Jonkers J. Cancer-associated fibroblasts as key regulators of the breast cancer tumor microenvironment. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, **37**(4): 577-597
- [18] Xiang X, Wang J, Lu D, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, **6**(1): 75
- [19] Shi Q, Shen Q, Liu Y, *et al.* Increased glucose metabolism in TAMs fuels O-GlcNAcylation of lysosomal cathepsin B to promote cancer metastasis and chemoresistance. *Cancer Cell*, 2022, **40**(10): 1207-1222.e10
- [20] Vizovišek M, Fonović M, Turk B. Cysteine cathepsins in extracellular matrix remodeling: extracellular matrix degradation and beyond. *Matrix Biol*, 2019, **75/76**: 141-159
- [21] Watts C. Capture and processing of exogenous antigens for presentation on MHC molecules. *Annu Rev Immunol*, 1997, **15**: 821-850
- [22] Ye D, Zhou S, Dai X, *et al.* Targeting the MHC-I endosomal-lysosomal trafficking pathway in cancer: from mechanism to immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, **1879**(5): 189161
- [23] Mishra D, Banerjee D. Metabolic interactions between tumor and stromal cells in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol*, 2021, **1350**: 101-121

- [24] Tan S, Yang Y, Yang W, *et al.* Exosomal cargos-mediated metabolic reprogramming in tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, **42**(1): 59
- [25] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis R J. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*, 2020, **368**(6487): eaaw5473
- [26] Nong S, Han X, Xiang Y, *et al.* Metabolic reprogramming in cancer: mechanisms and therapeutics. *MedComm*, 2023, **4**(2): e218
- [27] Costa A S H, Frezza C. Metabolic reprogramming and oncogenesis: one hallmark, many organelles. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2017, **332**: 213-231
- [28] Huang N, Ren J, Deng X, *et al.* Endothelial F3-mediated autolysosome and lipid metabolism promote resistance to anti-VEGFA therapy in metastatic colorectal cancer. *Autophagy*, 2025, **21**(12): 3004-3023
- [29] Ramirez C, Hauser A D, Vucic E A, *et al.* Plasma membrane V-ATPase controls oncogenic RAS-induced macropinocytosis. *Nature*, 2019, **576**(7787): 477-481
- [30] Rabanal-Ruiz Y, Korolchuk V I. mTORC1 and nutrient homeostasis: the central role of the lysosome. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(3): 818
- [31] Badoiu S C, Greabu M, Miricescu D, *et al.* PI3K/AKT/mTOR dysregulation and reprogramming metabolic pathways in renal cancer: crosstalk with the VHL/HIF axis. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(9): 8391
- [32] Thelen A M, Zoncu R. Emerging roles for the lysosome in lipid metabolism. *Trends Cell Biol*, 2017, **27**(11): 833-850
- [33] Li F, Zhang H. Lysosomal acid lipase in lipid metabolism and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, **39**(5): 850-856
- [34] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2018, **391**(10127): 1301-1314
- [35] Wu P H, Onodera Y, Giaccia A J, *et al.* Lysosomal trafficking mediated by Arl8b and BORC promotes invasion of cancer cells that survive radiation. *Commun Biol*, 2020, **3**(1): 620
- [36] Desideri E, Castelli S, Dorard C, *et al.* Impaired degradation of YAP1 and IL6ST by chaperone-mediated autophagy promotes proliferation and migration of normal and hepatocellular carcinoma cells. *Autophagy*, 2023, **19**(1): 152-162
- [37] Zhang R, Zhang X, Bai H, *et al.* DRAM1 promotes the stability of lysosomal VAMP8 to enhance autolysosome formation and facilitates the extravasation. *Nat Commun*, 2025, **16**: 5826
- [38] Zhou H, Ba J, Xiao C, *et al.* Alcohol activates ATF4/LPLA2-mediated BMP metabolism to enhance HBV-induced hepatocellular carcinogenesis. *J Hepatol*, 2026, **84**(2): 339-354
- [39] Vringer E, Tait S W G. Mitochondria and cell death-associated inflammation. *Cell Death Differ*, 2023, **30**(2): 304-312
- [40] Wang F, Gómez-Sintes R, Boya P. Lysosomal membrane permeabilization and cell death. *Traffic*, 2018, **19**(12): 918-931
- [41] Dong H, Guo W, Zhou Z. BAX/MLKL signaling contributes to lipotoxicity-induced lysosomal membrane permeabilization in alcohol-associated liver disease. *Autophagy*, 2024, **20**(4): 958-959
- [42] Liu S, Perez P, Sun X, *et al.* MLKL polymerization-induced lysosomal membrane permeabilization promotes necroptosis. *Cell Death Differ*, 2024, **31**(1): 40-52
- [43] Wang Y, Wei W, Zhang Y, *et al.* MLKL as an emerging machinery for modulating organelle dynamics: regulatory mechanisms, pathophysiological significance, and targeted therapeutics. *Front Pharmacol*, 2025, **16**: 1512968
- [44] Li Y, Yu Y, Yang L, *et al.* Insights into the role of oxidative stress in hepatocellular carcinoma development. *Front Biosci*, 2023, **28**(11): 286
- [45] Yuan H, Liu J, Xu R, *et al.* The spatiotemporal heterogeneity of reactive oxygen species in the malignant transformation of viral hepatitis to hepatocellular carcinoma: a new insight. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, **30**(1): 70
- [46] Iulianna T, Kuldeep N, Eric F. The Achilles' heel of cancer: targeting tumors via lysosome-induced immunogenic cell death. *Cell Death Dis*, 2022, **13**: 509
- [47] Dielschneider R F, Henson E S, Gibson S B. Lysosomes as oxidative targets for cancer therapy. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, **2017**: 3749157
- [48] Yan X, Ye T, Hu X, *et al.* 58-F, a flavanone from *Ophiopogon japonicus*, prevents hepatocyte death by decreasing lysosomal membrane permeability. *Sci Rep*, 2016, **6**: 27875
- [49] Park S, Hall M N. Metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma: mechanisms and therapeutic implications. *Exp Mol Med*, 2025, **57**(3): 515-523
- [50] Wang Z, Wang G, Zhao P, *et al.* Multi-omics profiling and experimental verification of lysosomes-related genes in hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med*, 2024, **28**(24): e70225
- [51] Ye Y, Yu B, Wang H, *et al.* Glutamine metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma. *Front Mol Biosci*, 2023, **10**: 1242059
- [52] Lyu L, Jin X, Li Z, *et al.* TBBPA regulates calcium-mediated lysosomal exocytosis and thereby promotes invasion and migration in hepatocellular carcinoma. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, **192**: 110255
- [53] Liu W, Ji Z, Wu B, *et al.* Siglec-15 promotes the migration of liver cancer cells by repressing lysosomal degradation of CD44. *FEBS Lett*, 2021, **595**(17): 2290-2302
- [54] Han Q, Zhao H, Jiang Y, *et al.* HCC-derived exosomes: critical player and target for cancer immune escape. *Cells*, 2019, **8**(6): 558
- [55] Yan R, Zhang P, Shen S, *et al.* Carnosine regulation of intracellular pH homeostasis promotes lysosome-dependent tumor immunoevasion. *Nat Immunol*, 2024, **25**(3): 483-495
- [56] Zhu C, Anderson A C, Schubart A, *et al.* The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol*, 2005, **6**(12): 1245-1252
- [57] Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan J M, *et al.* Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med*, 2010, **207**(10): 2187-2194
- [58] Liu J L, Zhang L, Huang Y, *et al.* Epsin1-mediated exosomal sorting of Dll4 modulates the tubular-macrophage crosstalk in diabetic nephropathy. *Mol Ther*, 2023, **31**(5): 1451-1467
- [59] Shang H, Lu L, Fan M, *et al.* Exosomal circHIF1A derived from hypoxic-induced carcinoma-associated fibroblasts promotes hepatocellular carcinoma cell malignant phenotypes and immune escape. *Int Immunopharmacol*, 2024, **138**: 112282
- [60] Dong Z R, Cai J B, Shi G M, *et al.* Oncogenic miR-93-5p/Gal-9 axis drives CD8 (+) T-cell inactivation and is a therapeutic target

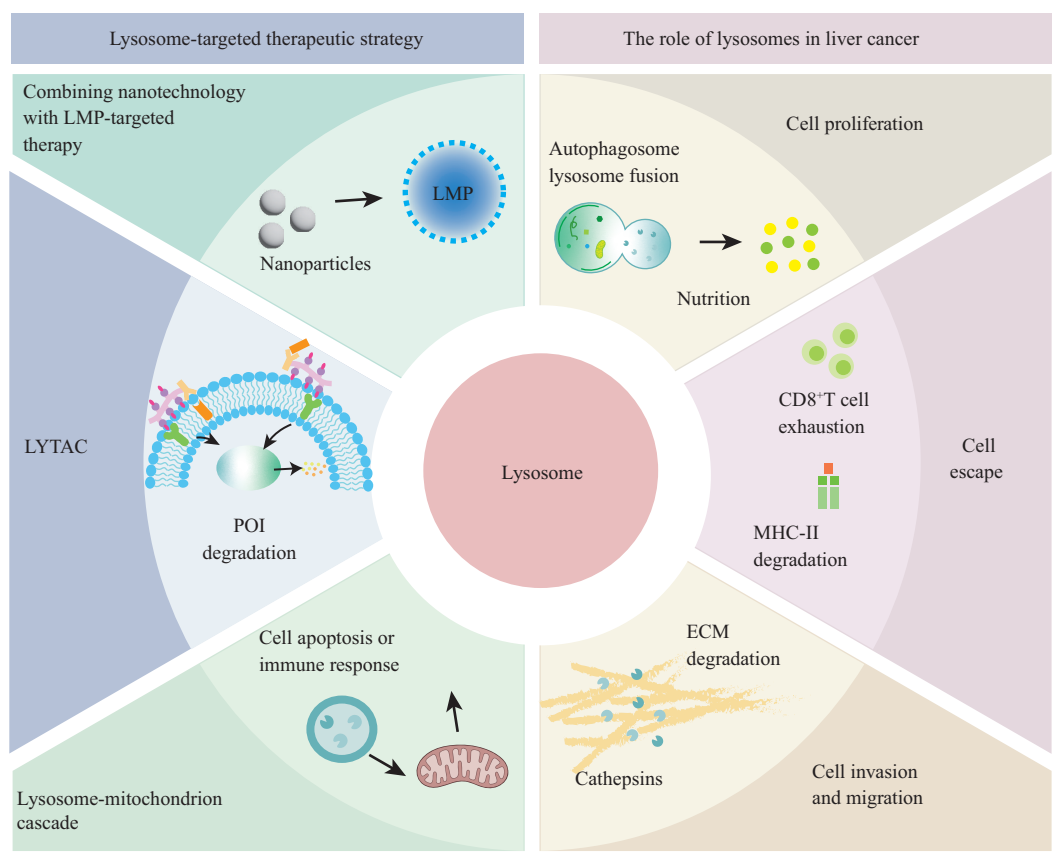
- for hepatocellular carcinoma immunotherapy. *Cancer Lett*, 2023, **564**: 216186
- [61] Zhitomirsky B, Assaraf Y G. Lysosomes as mediators of drug resistance in cancer. *Drug Resist Updat*, 2016, **24**: 23-33
- [62] Halaby R. Influence of lysosomal sequestration on multidrug resistance in cancer cells. *Cancer Drug Resist*, 2019, **2**(1): 31-42
- [63] Zheng Y, Zhan Y, Zhang Y, *et al.* Hexokinase 2 confers radio-resistance in hepatocellular carcinoma by promoting autophagy-dependent degradation of AIMP2. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(8): 488
- [64] Chen J, Gao G, He Y, *et al.* Construction and validation of a novel lysosomal signature for hepatocellular carcinoma prognosis, diagnosis, and therapeutic decision-making. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 22624
- [65] Pan J, Zhang M, Dong L, *et al.* Genome-Scale CRISPR screen identifies LAPTM5 driving lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma. *Autophagy*, 2023, **19**(4): 1184-1198
- [66] Edis Z, Wang J, Waqas M K, *et al.* Nanocarriers-mediated drug delivery systems for anticancer agents: an overview and perspectives. *Int J Nanomedicine*, 2021, **16**: 1313-1330
- [67] Mondal B, Dutta T, Padhy A, *et al.* Lysosome-targeting strategy using polypeptides and chimeric molecules. *ACS Omega*, 2021, **7**(1): 5-16
- [68] Huang C, Chen X, Xue Z, *et al.* Effect of structure: a new insight into nanoparticle assemblies from inanimate to animate. *Sci Adv*, 2020, **6**(20): eaba1321
- [69] Singh A P, Biswas A, Shukla A, *et al.* Targeted therapy in chronic diseases using nanomaterial-based drug delivery vehicles. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, **4**: 33
- [70] Wang Y, Huang R, Feng S, *et al.* Advances in nanocarriers for targeted drug delivery and controlled drug release. *Chin J Nat Med*, 2025, **23**(5): 513-528
- [71] Hosseini A, Mohammadnejad J, Narmani A, *et al.* Folic acid-chitosan-PLGA nano delivery system against liver cancer cells: *in vitro* studies. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, **39**(9): e70478
- [72] Dogheim G M, Chinnam S, Amralla M T. Lipid nanoparticles as a platform for miRNA and siRNA delivery in hepatocellular carcinoma. *Curr Drug Deliv*, 2025, **22**(7): 837-861
- [73] Sacks D, Baxter B, Campbell B C V, *et al.* Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *Int J Stroke*, 2018, **13**(6): 612-632
- [74] Zhang K, Zhao Q, Qin S, *et al.* Nanodiamonds conjugated upconversion nanoparticles for bio-imaging and drug delivery. *J Colloid Interface Sci*, 2019, **537**: 316-324
- [75] Chen F, Ren S, Huang L, *et al.* Ultrasound-activatable lipid nanoplatform for region-confined innate immune stimulation and mRNA vaccination therapy of cancer. *J Am Chem Soc*, 2025, **147**(46): 42221-42236
- [76] Borkowska M, Siek M, Kolygina D V, *et al.* Targeted crystallization of mixed-charge nanoparticles in lysosomes induces selective death of cancer cells. *Nat Nanotechnol*, 2020, **15**(4): 331-341
- [77] Xu Z, He C, Li X, *et al.* Glucuronidase-instructed glycopeptide self-assembly for selective killing of cancer cells through lysosomal membrane permeabilization. *Angew Chem Int Ed*, 2025: e202420596
- [78] Banik S M, Pedram K, Wisnovsky S, *et al.* Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins. *Nature*, 2020, **584**(7820): 291-297
- [79] Li Y Y, Yang Y, Zhang R S, *et al.* Targeted degradation of membrane and extracellular proteins with LYTACs. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, **46**(1): 1-7
- [80] Ramadas B, Kumar Pain P, Manna D. LYTACs: an emerging tool for the degradation of non-cytosolic proteins. *ChemMedChem*, 2021, **16**(19): 2951-2953
- [81] Choudhary D, Kaur A, Singh P, *et al.* Target protein degradation by PROTACS: a budding cancer treatment strategy. *Pharmacol Ther*, 2023, **250**: 108525
- [82] Zhao L, Zhao J, Zhong K, *et al.* Targeted protein degradation: mechanisms, strategies and application. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 113
- [83] Xiao Y, He Z, Li W, *et al.* A covalent peptide-based lysosome-targeting protein degradation platform for cancer immunotherapy. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 1388
- [84] Ning Y, Li B, Chen W, *et al.* DNA framework-based lysosome-targeting chimeras: intracellular ATP-facilitated extracellular protein degradation. *ACS Nano*, 2025, **19**(16): 15853-15862
- [85] Ahn G, Banik S M, Miller C L, *et al.* LYTACs that engage the asialoglycoprotein receptor for targeted protein degradation. *Nat Chem Biol*, 2021, **17**(9): 937-946
- [86] Wu Y, Lin B, Lu Y, *et al.* Aptamer-LYTACs for targeted degradation of extracellular and membrane proteins. *Angew Chem Int Ed*, 2023, **62**(15): e202218106
- [87] Cui M, Zhang D, Zheng X, *et al.* Intelligent modular DNA lysosome-targeting chimera nanodevice for precision tumor therapy. *J Am Chem Soc*, 2024, **146**(43): 29609-29620
- [88] Li Y, Shen Y, Chen H, *et al.* A heparanase-specific LYTAC degrader reinforces natural killer cell cytotoxicity within the tumor microenvironment. *Cell Rep Phys Sci*, 2024, **5**(12): 102339
- [89] Zhou X, Xiao Y, Gao Y. Challenges and opportunities for lysosome-targeting chimeras. *Cell Rep Phys Sci*, 2025, **6**(8): 102778
- [90] Chen X, Zhou Y, Zhao Y, *et al.* Targeted degradation of extracellular secreted and membrane proteins. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, **44**(11): 762-775
- [91] Liu R, Hong W, Hou D, *et al.* Decoding organelle interactions: unveiling molecular mechanisms and disease therapies. *Adv Biol*, 2024, **8**(7): e2300288
- [92] Liu J, Yan Y, Zhang Y, *et al.* Lysosome-mitochondria cascade targeting nanoparticle drives robust pyroptosis for cancer immunotherapy. *J Am Chem Soc*, 2024, **146**(50): 34568-34582
- [93] Liu H, Hua M, Han Y, *et al.* Hijacking endogenous iron to amplify lysosomal-mitochondrial cascade damage for boosting anti-tumor immunotherapy. *Biomaterials*, 2025, **316**: 122983
- [94] Springer M Z, Poole L P, Drake L E, *et al.* BNIP3-dependent mitophagy promotes cytosolic localization of LC3B and metabolic homeostasis in the liver. *Autophagy*, 2021, **17**(11): 3530-3546

The Role of Lysosomal Dysfunction in Hepatocellular Carcinoma:
From Pathogenesis to Targeted Therapies*

WU Yue-Yan^{1,2)}, CHEN Xin^{1,2)}, ZHOU Ce-Fan^{1,2)}, TANG Jing-Feng^{1,2)}, ZHANG Rui^{1,2)}**

(¹⁾School of Life Science and Health Engineering, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China;
²⁾ “111” Center for Cell Regulation and Molecular Therapeutics, Ministry of Science and Technology/Ministry of Education, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

Graphical abstract



Abstract Hepatocellular carcinoma (HCC) is a lethal cancer with high morbidity rates worldwide. It is a major threat to public health in China, due to the combination of known and new risk factors, such as endemic hepatitis B virus (HBV), dietary aflatoxin exposure, and the occurrence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Although many methods for surveillance and multimodal therapies, such as surgery, local

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82273970, 32270768) and the Key Cultivation Project of Hubei Province for Science and Technology (2024DJA037).

** Corresponding author.

Tel: 86-27-59750472, E-mail: zhangrui1987@hbut.edu.cn

Received: October 12, 2025 Accepted: January 26, 2026

ablation, transarterial therapy, and new systemic agents, have been available, the survival rates of HCC remains poor. They have very limited durable responses, long post-treatment recurrence rates, and high resistance to treatment. This reflects an imperfect picture of the biological cause of the disease and a need for new mechanistic or targeted techniques. A significant characteristic of HCC, in common with other aggressive cancers, is the presence of reprogrammed, hyperactive cell metabolism. Tumor cells hijack metabolic pathways to promote their uncontrolled growth, stress survival, invasion and metastasis. While classical mechanisms such as the Warburg effect, lipid metabolism and glutamine utilization have been understood, the lysosome, which was once viewed as a static “waste disposal unit” to remove old organelles and proteins, is instead a dynamic signaling and metabolic core. The lysosomes incorporate nutrients, energy and stress signals by master regulators such as mTORC1 (activated on its surface) that balance anabolic growth and catabolic recycling to the cellular demands. In HCC, lysosomes are not passive, but are highly active and dysregulated. HCC cells upregulate lysosomes, which scavenge intracellular components *via* enhanced autophagy and engulf extracellular proteins *via* macropinocytosis, crucial for survival in the nutrient-poor, hypoxic tumor microenvironment. In addition to metabolism, lysosomes exhibit pro-invasive functions by secreting hydrolases to remodel the extracellular matrix, promote angiogenesis, and suppress stromal immune cells to foster a pro-tumor microenvironment. In a clinical context, lysosomes play an important role in therapeutic resistance: they sequester and inactivate chemotherapeutics *via* lysosomal sequestration, and enhanced autophagic flux protects the cell from therapy-induced damage, contributing to relapse, as lysosomal dysfunction is a key cause of treatment failure. This makes lysosomes promising yet challenging therapeutic targets in HCC. Recent preclinical and early clinical studies investigate multiple strategies to exploit the susceptibility of lysosomes: lysosome-specific agents, alkalinizing the lysosome lumen or inducing membrane permeabilization and lysosome-dependent cell death; pharmacological inhibition of key lysosomal enzymes or autophagy to impair nutrient recycling and stress adaptation; smart nanotherapeutic agents or antibody-drug conjugates, specifically activated in the acidic lysosomal environment or utilizing lysosomal pathways for efficient intracellular drug release; and combination strategies of lysosome-targeting agents with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy to overcome resistance and achieve synergistic antitumor effects. In summary, our review systematically presents the role of lysosomes in HCC, from metabolic reprogramming and microenvironmental adaptation to therapeutic resistance. By synthesizing the latest mechanistic insights and preclinical advances, this review highlights the indispensable role of lysosomes in the complex HCC biological network, emphasizing that an in-depth understanding of this dynamic organelle holds great promise for developing innovative, targeted therapies, offering new hope for improving the poor prognosis of global HCC patients.

Key words hepatocellular carcinoma, lysosome, metabolism, microenvironment, targeted therapy

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0445

CSTR: 32369.14.pibb.20250445