



安徽医科大学学报
Acta Universitatis Medicinalis Anhui
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：巨胞饮在肝脏炎症转化进展中的作用机制及相关靶向治疗
作者：郑瑗瑗，赵晨露，张丽慧，刘素彤，赵文霞
收稿日期：2026-03-20
网络首发日期：2026-05-11
引用格式：郑瑗瑗，赵晨露，张丽慧，刘素彤，赵文霞. 巨胞饮在肝脏炎症转化进展中的作用机制及相关靶向治疗[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260510.0911.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

巨胞饮在肝脏炎癌转化进展中的作用机制及相关靶向治疗

郑媛媛¹ 综述 赵晨露^{1,2}, 张丽慧^{1,2}, 刘素彤^{1,2}, 赵文霞^{1,2} 审校

(¹河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 郑州 450000; ²中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 郑州 450000)

2026-03-20 接收

基金项目：国家自然科学基金青年基金项目 (82505480); 河南中医药大学博士科研启动基金 (2023BSJJ035)

作者简介：郑媛媛，女，硕士研究生；

赵文霞，女，教授，博士生导师，通信作者，E-mail: zhao-wenxia@163.com

摘要 巨胞饮 (MP) 是细胞内一种肌动蛋白依赖性细胞外液的大量摄取的过程，并在溶酶体中消化降解，为细胞提供营养，使其能够在缺氧和营养匮乏的微环境中维持生长。在肝细胞癌 (HCC) 的发生发展中，持续存在的肝脏炎症起着关键作用，慢性的肝脏炎症为 MP 的激活提供条件，并激活相关信号通路构建持续的正反馈。该文旨在系统阐述 MP 的作用机制，总结了其在 HCC 进展中通过相关信号通路调控的最新研究进展，并探讨靶向 MP 作为 HCC 治疗策略的潜在价值，以期为后续临床研究提供参考。

关键词 巨胞饮；肝细胞癌；炎癌转化；缺氧；营养匮乏；治疗

中图分类号 R 735.7

The role of macropinocytosis in the progression of inflammatory-cancerous transformation in the liver and related targeted therapies

Zheng Yuanyuan¹, Zhao Chenlu^{1,2}, Zhang Lihui^{1,2}, Liu Sutong^{1,2}, Zhao Wenxia^{1,2}

(¹Department of Spleen, Stomach, Liver and Gallbladder, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000; ²Collaborative Innovation Center of

Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Henan Province, Zhengzhou 450000)

Abstract Macropinocytosis (MP) is an actin-dependent process by which cells internalize large volumes of extracellular fluid. This engulfed material is subsequently digested and degraded within lysosomes, providing essential nutrients that enable cell survival and growth under hypoxic and nutrient-scarce microenvironments. In the pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC), sustained liver inflammation plays a critical role. Chronic liver inflammation not only creates favorable conditions for MP activation but also triggers relevant signaling pathways, thereby establishing a persistent positive feedback loop. This review aims to systematically elucidate the mechanistic basis of MP, summarize recent advances in its regulation via relevant signaling pathways during HCC progression, and discuss the potential value of targeting MP as a therapeutic strategy for HCC, thereby providing insights for future clinical research.

Key words macropinocytosis; hepatocellular carcinoma; inflammation-cancer transformation; hypoxia; nutrient deprivation; treatment

Found programs National Natural Science Foundation of China (No. 82505480); Doctoral Start-up Foundation of Henan University of Chinese Medicine (No. 2023BSJJ035)

Corresponding author ZHAO Wenxia, E-mail: zhao-wenxia@163.com

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）是全球癌症相关死亡的主要原因之一，由于其高转移性和耐药性，在临床治疗中仍面临巨大挑战^[1]。肝脏的炎癌转化是一个多步骤、多因素的漫长过程，在多种慢性肝病如慢性乙型病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎经历肝纤维化、肝硬化，最终发展为 HCC 的过程中，持续的炎症反应是核心驱动力。通过释放大量的细胞因子、趋化因子和活性氧，造成肝细胞反复损伤、异常再生以及 DNA 突变，最终导致 HCC 的发生^[2]。

炎癌转化过程中,细胞为满足快速增殖所需的能量和生物合成需求,必须改变其代谢途径^[3]。巨胞饮 (macropinocytosis, MP) 是由富含肌动蛋白的细胞膜突起延伸介导的非选择性的细胞外液大量摄取,最终形成称为巨胞饮体的囊泡,这些囊泡通过内体系统转运至溶酶体融合后降解^[4]。研究^[5]表明,癌细胞有着较高的 MP 活性,可迅速内化相当于自身体积的细胞外液,从而有效获取维持其快速增殖和活跃代谢所必需的营养物质。MP 成为肿瘤细胞在营养匮乏环境中适应性存活的关键机制,并促进肿瘤发展。鉴于癌细胞表现出高水平的 MP 活性,选择性抑制该过程可降低其能量代谢并抑制生长和增殖。该文探讨了 MP 的作用机制,分析了其在肝脏炎癌转化中的功能和调控网络靶点,癌细胞对 MP 作用的依赖不仅揭示了其代谢的潜在弱点,也为开发新抗癌治疗策略提供了新的视角。

1 MP 简介

MP 是一种由细胞外信号、炎症信号或其他信号通路激活的、依赖于肌动蛋白的非选择性内吞作用。MP 与肌动蛋白细胞骨架动力学密切相关,肌动蛋白聚合形成质膜的突起,称为膜褶皱,当这些膜褶皱自发形成闭合的杯状褶皱边时,新生的巨胞饮体出现在细胞表面,从质膜裂变并内化细胞外液^[6]。其主要步骤包括:细胞质膜收缩、巨胞饮体的形成、巨胞饮体的成熟、巨胞饮体-溶酶体融合、回收和降解^[7]。在 MP 过程中,细胞首先延伸出大的膜褶皱,p21 活化激酶 1 (p21-activated kinase, PAK1) 及其下游效应分子 Ras 相关 C3 肉毒素底物 1 (ras-related C3 botulinum toxin substrate1, RAC1)、细胞分裂周期蛋白 42 在肌动蛋白细胞骨架重构形成膜褶皱中发挥关键调控作用^[8]。这些褶皱回折并与细胞表面融合,形成从质膜上凸出的“口袋”状结构,最终产生巨胞饮体^[9]。与传统的吞噬和受体介导的内吞作用不同,MP 不依赖于特定受体,可批量内吞细胞外液及其中的所有可溶性大分子,形成较少但体积巨大的囊泡,直径可达 5 μm ,体积是包被囊泡或者其他内吞途径产生微小囊泡的 10 000 倍以上^[10]。之后巨胞饮体进入成熟阶段,首先发生管状化和收缩,使囊泡内容物更加集中^[11]。接下来巨胞饮体酸化、与溶酶体融合、被水解酶降解,最终将释放出的营养物质用于细胞的生物大分子合成或能量代谢^[12]。在酸化过程中,质子泵如液泡型 H^+ 转运 ATP 酶被募集到巨胞饮体膜上,将巨胞饮体内部 pH 值从中性降至酸性,激活水解酶,为后续与溶酶体融合以降解底物做准备^[13]。

2 肝脏炎癌转化激活 MP 促进 HCC 发展

2.1 炎癌转化过程中细胞缺氧激活 MP

肝损伤早期即出现血管紊乱和局部组织缺氧，缺氧不仅会加重肝细胞损伤和炎症，还会加速肝脏炎癌转化^[14]。缺氧普遍存在于所有癌症细胞中，缺氧因子是一种氧敏感转录因子，主要用于调节细胞对缺氧的适应性反应^[15]。缺氧因子诱导含有 EH 结构域的蛋白 2 的转录，驱动缺氧癌细胞中肌动蛋白依赖性膜褶皱的形成和 MP。研究^[16]显示，缺氧癌细胞比常氧癌细胞更依赖细胞外营养、有更强的 MP 能力，MP 作用支持缺氧 HCC 细胞的存活，动物实验也进一步验证了 EH 结构域的蛋白 2 敲除的小鼠表现出 MP 的抑制、延缓了 HCC 的发展。

2.2 炎癌转化过程中营养匮乏驱动 MP

快速增殖的肿瘤细胞和基质细胞消耗了大量的葡萄糖和氨基酸，导致肿瘤核心区域常处于饥饿状态，癌细胞通过 MP 获取葡萄糖、三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）、谷氨酰胺（glutamine, Gln）和氨基酸等营养物质，从而在营养贫乏的肿瘤中生长^[17]。一项细胞实验证明，HCC 肿瘤微环境中细胞外部高血糖和内部低血糖，驱动活化自解蛋白-溶磷脂酸信号轴，进一步激活核糖基化因子 6 并协调 RAC1、细胞分裂周期蛋白 42 启动 MP，促进细胞外囊泡（extracellular vesicles, EV）摄取，加速 HCC 进展^[18]。癌细胞为争夺微环境资源，会上调糖酵解，以加速 ATP 合成为自身供能，实验观察到癌细胞还能通过 MP 作用摄取细胞外 ATP，增加细胞内 ATP 水平，从而提高 HCC 细胞生存率，增加靶向药物和化疗药物的耐药性^[19]。炎症导致组织破坏和血管通透性增加，使得大量的血浆蛋白如白蛋白（albumin, ALB）渗出到组织间隙，MP 对 ALB 的摄取可以增加致癌 Ras 细胞中 Gln 和 α -酮戊二酸的水平，Gln 是癌细胞生长和增殖的关键氨基酸，是合成蛋白质、核苷酸和 ATP 的主要来源，许多癌细胞（如 Ras 驱动的癌细胞）对其有特殊的“成瘾性”^[20]。

2.3 炎癌转化调节相关信号通路激活

MP 细胞外信号如表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）等作为 MP 的有效激活剂，可通过激活其受体直接诱导该过程的启动。一项癌症基因组图谱分析了多种癌症的关键致癌信号通路改变的机制和模式，在肝脏炎癌转化过程中，肿瘤蛋白 p53、 β -连环蛋白（ β -catenin, CTNNB1）、端粒酶逆转录酶启动子等高频基因突变与该进程相关^[21]。但目前与 MP 相关的研究集中在经典 CTNNB1，关于肿瘤蛋白 p53、端粒酶逆转录酶的研究较少，经典 Wnt/CTNNB1 信号通路的突变不仅驱动肿瘤细胞的增殖与转移，同时也是 MP 的核心

上游调控者^[22]。研究^[23]显示，CTNNB1 过表达 HCC 细胞中葡聚糖的内摄取是正常细胞的 2.05 倍，MP 抑制剂可以显著减弱其摄取，表明 CTNNB1 激活癌细胞中的 MP 过程。Wnt 信号还可通过内吞作用介导的 Wnt-低密度脂蛋白受体相关蛋白 6-卷曲受体复合物内化，触发多囊泡体内糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 对轴蛋白 1 的磷酸化，使其维持于活性“开放”构象，能够结合 CTNNB1 磷酸化，并将 GSK3 隔离^[22]。胞质中 GSK3 水平下降会激活 PAK1 依赖性肌动蛋白重组，增强 HCC 细胞中 MP，观察到细胞内葡萄糖、乳酸、外源性氨基酸（如赖氨酸、亮氨酸等）的水平显著增加^[24]。AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 作为细胞中维持能量稳态的关键能量传感器，缺氧及能量应激情况下均会激活 AMPK，并促进分解代谢过程产生 ATP，同时抑制消耗 ATP 的合成代谢过程^[25]。研究显示，AMPK 可以直接激活丝切蛋白 1 (cofilin 1, CFL1) 促进其对肌动蛋白丝的切割，促进 MP 所必需的肌动蛋白细胞骨架重塑，增强细胞形成巨胞饮体吸收细胞外液和营养物质的能力^[26]。AMPK 介导的 MP 激活有助于细胞摄取细胞外营养物质，维持癌细胞在代谢压力下的生存与适应。

3 靶向 MP 治疗 HCC

鉴于 MP 在肝脏炎癌转化中的关键作用，靶向 MP 治疗已成为一个有前景的治疗方向。实验研究提供了多种方法，剥夺癌细胞的营养、抑制 MP 上游信号通路、通过 MP 作用递送抗癌药物，以及诱导过度 MP 驱动癌细胞死亡等，开发高选择性、低毒性的 MP 特异性抑制剂是当前的研究热点。

3.1 营养剥夺抑制 MP 治疗 HCC

当营养供应有限时，癌细胞通过 MP 回收蛋白质等作为营养来源，使用 MP 抑制剂来限制蛋白质或能量供应，可以对肿瘤造成代谢打击，从而抑制肿瘤生长^[27]。一项细胞实验表明，4 次跨膜蛋白超家族成员 5 动态参与调节肌动蛋白形态变化，在 HCC 细胞中，4 次跨膜蛋白超家族成员 5 通过 MP 帮助癌细胞摄取 ALB，然后分解 ALB 增加线粒体 ATP 合成，增强癌细胞迁移能力，促进 HCC 肝内转移^[28]。另有一项研究^[29]显示，ATP 酶磷脂转运蛋白 9A 可以增加质膜胆固醇积累从而驱动 RAC1 依赖性 MP，其水平升高预示着 HCC 患者的不良预后，是 HCC 细胞克服营养匮乏的新机制。以上研究证实了抑制 MP 过程阻断 HCC 细胞营养供应及能量代谢过程是治疗 HCC 的一个重要靶点。

3.2 调控 MP 上游信号通路抑制 HCC

使用 MP 上游信号靶点抑制剂,可以从源头上减弱 MP 以抑制 HCC 发展。多项研究^[30-31]发现 GTP 酶激活蛋白增强 MP 作用促进 HCC 的增殖过程。实验观察到,肌动蛋白纤维相关蛋白 1-反义 RNA1 调控肌动蛋白重塑,其可以靶向降低 miR-139-5p 水平来间接增加 EGFR 表达,从而增强 MP 并促进 HCC 射频消融不足后残留肿瘤的进展^[30]。另有一项研究^[31]表明,GTP 酶激活蛋白 ARAP1 的异常表达引发 HCC 细胞中与恶性肿瘤相关的 MP,EGF 刺激触发其从线粒体易位到膜褶皱形成巨胞饮体,调节线粒体功能诱导 MP,导致营养物质的过度摄取,从而促进 HCC 的发展。

3.3 通过 MP 递送药物治疗 HCC

通过靶向 MP 递送药物可以增强抗癌疗效,降低全身毒性,克服耐药性。一项研究^[32]成功制备了具有增强抗癌效率的载蒽环类药物的细菌磁小体,通过小窝介导的内吞作用和 MP 作用内化到细胞中,并将药物释放到细胞核精准发挥抗 HCC 作用。近年来纳米颗粒制剂作为药物及小分子的递送系统,在优化药物的封藏和控释、降低全身毒性、提高疗效方面效果显著,而 MP 帮助纳米颗粒进入细胞内发挥作用。小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 以序列特异性方式沉默致病基因的表达,研究设计了基于 siRNA 递送的脂质纳米颗粒,主要通过 MP 作用将 siRNA 转运到胞质溶胶中,具有极高的 siRNA 表达效率,在 HCC 小鼠体内表现出优先摄取,提高了 siRNA 沉默致病基因的能力^[33]。由于肿瘤微环境呈酸性,正常组织呈中性,具有 pH 响应性的细胞穿透膜肽可以优先靶向酸性肿瘤环境从而增强纳米颗粒的摄取。姜黄素在多种人类癌细胞系中表现出抗肿瘤和凋亡活性,研究合成了载有姜黄素并具有细胞穿透能力的 pH 响应性纳米颗粒,通过 MP 作用介导的内吞作用内化到细胞中改善细胞摄取,体内实验也表明,HCC 小鼠口服该载药颗粒具有优异的抗癌效果,且未对其他器官造成显著影响^[34]。茴香霉素已被证明可以在体外显著抑制癌细胞增殖,负载茴香霉素的功能型硒纳米颗粒通过 MP 和网格蛋白介导的内吞途径进入 HCC 细胞,并呈现出剂量依赖性限制细胞运动和迁移、抑制 HCC 细胞增殖^[35]。三氧化二砷对多种实体瘤发挥治疗作用,青蒿琥酯与抗肿瘤药物协同作用,研究将青蒿琥酯和三氧化二砷结合在 pH 响应和肝脏靶向脂质体中,脂质体通过 MP 作用和小窝蛋白介导的内吞作用进入细胞,并通过脂质过氧化、降低线粒体膜电位和阻断细胞周期促进肿瘤细胞的凋亡,有效抑制 HCC 细胞增殖^[36]。以上均表明,MP 可有效优化药物递送系统,以达到基因编辑、抗癌药物精准释放的目的。

3.4 过度 MP 促进 methuosis 样细胞死亡治疗 HCC

过度激活的 MP 诱导一种新型的非程序性细胞死亡，称为 methuosis 样死亡，在癌症治疗领域为克服肿瘤的凋亡抗性提供了新思路^[37]。研究^[38]显示，CTNNB1 增强了 MP 关键因子 CFL1 的转录，并直接与 CFL1 相互作用以保护其免受磷酸化来促进 MP，过度 MP 作用导致的 methuosis 样细胞死亡和通过 CFL1 耗竭抑制 MP 作用均抑制了 HCC 模型小鼠中 CTNNB1 驱动的肿瘤生长。一项体内外实验观察到，螺旋腺花冬青碱 A 处理的 HCC 细胞及其异种移植肿瘤中，通过诱导细胞质 MP 作用导致的 methuosis 样细胞死亡，在体外和体内有效抑制 HCC 生长^[39]。但 Methuosis 作为一种非程序性细胞死亡方式，虽在体外研究中显示出抗肿瘤潜力，但其在人类 HCC 中的具体诱导机制与安全性尚未明确。

3.5 抑制 MP 减少 EV 的摄取治疗 HCC

HCC 细胞分泌的小型细胞外囊泡 (small extracellular vesicles, sEV) 已被证明可以明显增强细胞的生长和侵袭性促进 HCC^[40]。研究^[41]证明，高水平的钠氢交换蛋白 7 酸化巨胞饮体 pH 值从而促进巨胞饮体的成熟，增强 MP 作用提高 sEV 摄取效率以增强 HCC 细胞恶性程度，使用 MP 抑制剂 5-(N-乙基-N-异丙基)-阿米洛利处理抑制 MP 活性后，sEV 进入细胞受阻，癌细胞侵袭和转移能力也随之减弱，研究进一步验证了索拉非尼在已建立的肿瘤中破坏钠氢交换蛋白 7 表达抑制肿瘤发展。抑制 MP 从而阻止癌细胞摄取 sEV，减少肿瘤细胞获取增殖信号，降低晚期 HCC 侵袭性。

3.6 抑制 MP 降低 HCC 细胞耐药性治疗 HCC

索拉非尼是酪氨酸和下游丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂，可触发细胞死亡并防止癌细胞增殖，是全球第一个获批的 HCC 靶向药物^[42]。MP 被证明是铁死亡的负调节因子，也是 HCC 中索拉非尼耐药的促成因素，索拉非尼诱导的线粒体功能障碍通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶-RAC1-PAK1 信号传导来驱动 HCC 组织和 HCC 细胞中的 MP，MP 通过补充索拉非尼治疗耗尽的半胱氨酸来抑制索拉非尼诱导的铁死亡，这使得 HCC 细胞对索拉非尼产生耐药性，靶向抑制索拉非尼诱导的 MP 作用使肿瘤对索拉非尼敏感^[43]。

4 局限性及展望

肝脏慢性炎症提供的环境持续强化 HCC 细胞利用 MP 将外部炎症压力转化为内部生存

条件的能力。通过大规模、非特异地吞噬细胞外分子，不仅提供持续的营养支持，更巧妙地激活了强大的促生长信号，从而成功地完成了从炎症到癌症的致命转化。当前，针对 MP 在 HCC 治疗中的干预策略已提出多种研究方向，主要包括营养剥夺、信号通路抑制以及药物递送系统等，然而，这些研究目前仍主要局限于细胞及动物实验层面，缺乏来自人类患者的临床数据支持。营养剥夺策略通过限制蛋白质或氨基酸供给以抑制肿瘤生长，但该手段可能引起患者全身性代谢紊乱，且缺乏对癌细胞的特异性靶向能力，因而其临床适用性存疑。另一方面，MP 抑制被认为可部分逆转索拉非尼耐药性，但由于 HCC 耐药机制高度复杂，涉及肿瘤异质性、免疫逃逸等多重因素，MP 在其中所占的权重及其核心作用机制仍不明确，在人体内的安全性、靶向特异性以及治疗效果均有待系统验证。未来的研究应深入关注：① 在肝脏炎癌转化过程中，探索更多激活 MP 发生的精确分子调控机制，寻找其特异性的生物标志物阻断 MP，并致力于开发出高效、低毒的靶向策略；② 将 MP 抑制剂与现有的代谢疗法、化疗、靶向治疗和免疫治疗相结合，有望为 HCC 患者，特别是那些处于炎癌转化过程中的高危患者，提供全新的联合治疗模式；③ 如何利用 MP 将药物直接输送到肿瘤细胞，从而减少对正常细胞的损伤，提高治疗效果；④ 促进靶向 MP 作用的过度激活，导致特异性细胞死亡，也为肿瘤细胞选择性杀伤方法的发展提供了新思路。

参考文献

[1] 孙倍成. 肝癌免疫治疗的挑战与机遇[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(8): 1295-301. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.001.

[1] Sun B C. Challenges and opportunities in liver cancer immunotherapy[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(8): 1295-301. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.001.

[2] Liang Y, Zhang R, Biswas S, et al. Integrated single-cell transcriptomics reveals the hypoxia-induced inflammation-cancer transformation in NASH-derived hepatocellular carcinoma[J]. Cell Prolif, 2024, 57(4): e13576. doi:10.1111/cpr.13576.

[3] Tan S L W, Israeli E, Ericksen R E, et al. The altered lipidome of hepatocellular carcinoma[J].

Semin Cancer Biol, 2022, 86: 445-56. doi:10.1016/j.semcancer.2022.02.004.

[4] Salloum G, Bresnick A R, Backer J M. Macropinocytosis: mechanisms and regulation[J]. Biochem J, 2023, 480(5): 335-62. doi:10.1042/bcj20210584.

[5] Mylvaganam S, Freeman S A, Grinstein S. The cytoskeleton in phagocytosis and macropinocytosis[J]. Curr Biol, 2021, 31(10): R619-32. doi:10.1016/j.cub.2021.01.036.

[6] Swanson J A. Macropinocytosis: blowing bubbles[J]. Curr Biol, 2023, 33(15): R812-4. doi:10.1016/j.cub.2023.06.053.

[7] Kay R R, Lutton J E, King J S, et al. Making cups and rings: the ‘stalled-wave’ model for macropinocytosis[J]. Biochem Soc Trans, 2024, 52(4): 1785-94. doi:10.1042/bst20231426.

[8] Egami Y, Taguchi T, Maekawa M, et al. Small GTPases and phosphoinositides in the regulatory mechanisms of macropinosome formation and maturation[J]. Front Physiol, 2014, 5: 374. doi:10.3389/fphys.2014.00374.

[9] Wu Y, Hu X, Wei Z, et al. Cellular regulation of macropinocytosis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 6963. doi:10.3390/ijms25136963.

[10] Hu M, Feng X, Liu Q, et al. The ion channels of endomembranes[J]. Physiol Rev, 2024, 104(3): 1335-85. doi:10.1152/physrev.00025.2023.

[11] Dai A, et al. Multiple interactions recruit BLTP2 to ER-PM contacts to control plasma membrane dynamics[J]. J Cell Biol, 2025, 224(11): e202504027. doi:10.1083/jcb.202504027.

[12] Xu G, Zhang Q, Cheng R, et al. Survival strategies of cancer cells: the role of macropinocytosis in nutrient acquisition, metabolic reprogramming, and therapeutic targeting[J]. Autophagy, 2025, 21(4): 693-718. doi:10.1080/15548627.2025.2452149.

[13] Chen F, Kang R, Liu J, et al. The V-ATPases in cancer and cell death[J]. Cancer Gene Ther, 2022, 29(11): 1529-41. doi:10.1038/s41417-022-00477-y.

[14] Fu Y, Mackowiak B, Feng D, et al. microRNA-223 attenuates hepatocarcinogenesis by blocking hypoxia-driven angiogenesis and immunosuppression[J]. Gut, 2023, 72(10): 1942-58.

doi:10.1136/gutjnl-2022-327924.

[15] Taneja N, Chauhan A, Kulshreshtha R, et al. HIF-1 mediated metabolic reprogramming in cancer: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Life Sci*, 2024, 352: 122890.

doi:10.1016/j.lfs.2024.122890.

[16] Zhang M S, Di Cui J, Lee D, et al. Hypoxia-induced macropinocytosis represents a metabolic route for liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 954. doi:10.1038/s41467-022-28618-9.

[17] Pechincha C, Groessl S, Kalis R, et al. Lysosomal enzyme trafficking factor LYSET enables nutritional usage of extracellular proteins[J]. *Science*, 2022, 378(6615): eabn5637.

doi:10.1126/science.abn5637.

[18] Qian L, Fu Z, Chen P, et al. Lysophosphatidic acid-induced Arf6-driven macropinocytosis of CD147⁺extracellular vesicles promotes sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2026, 22(1): 220-38. doi:10.7150/ijbs.125483.

doi:10.7150/ijbs.125483.

[19] Evers M, Song J W, Chen X Z. Extracellular ATP and macropinocytosis: their interactive and mutually supportive roles in cell growth, drug resistance, and EMT in cancer [J]. *Subcell Biochem*, 2022, 98: 61-83. doi: 10.1007/978-3-030-94004-1_4.

doi: 10.1007/978-3-030-94004-1_4.

[20] Tambay V, Raymond V A, Bilodeau M. MYC rules: leading glutamine metabolism toward a distinct cancer cell phenotype[J]. *Cancers*, 2021, 13(17): 4484. doi:10.3390/cancers13174484.

doi:10.3390/cancers13174484.

[21] Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, et al. Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas[J]. *Cell*, 2018, 173(2): 321-37. doi:10.1016/j.cell.2018.03.035.

[22] Tejada-Muñoz N, De Robertis E M. Wnt, GSK3, and macropinocytosis[M]//Macropinocytosis. ChamSpringer International Publishing2022: 169-87.

doi:10.1007/978-3-030-94004-1_9.

[23] Yan J, Liu H, Yang W, et al. Small-molecule-induced liquid-liquid phase separation suppresses the carcinogenesis of β -catenin[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 5997.

doi:10.1038/s41467-025-61112-6.

- [24] Albrecht L V, Tejeda-Muñoz N, Bui M H, et al. GSK3 inhibits macropinocytosis and lysosomal activity through the Wnt destruction complex machinery[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(4): 107973. doi:10.1016/j.celrep.2020.107973.
- [25] Chen G. Will AMPK be a potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma?[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(7): 3241-58. doi:10.62347/yavk1315.
- [26] Chun Y, Kim J. AMPK - mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9765. doi:10.3390/ijms22189765.
- [27] Hanada K, Kawada K, Nishikawa G, et al. Dual blockade of macropinocytosis and asparagine bioavailability shows synergistic anti-tumor effects on KRAS-mutant colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 129-41. doi:10.1016/j.canlet.2021.09.023.
- [28] Lee H, Kim J E, Shin E A, et al. Hepatocyte TM4SF5-mediated cytosolic NCOA3 stabilization and macropinocytosis support albumin uptake and bioenergetics for hepatocellular carcinoma progression[J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(4): 836-55. doi:10.1038/s12276-025-01438-9.
- [29] Wang X, Li Y, Xiao Y, et al. The phospholipid flippase ATP9A enhances macropinocytosis to promote nutrient starvation tolerance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Pathol*, 2023, 260(1): 17-31. doi:10.1002/path.6059.
- [30] Wei Q, Xiong S, Luo W, et al. LncRNA AFAP1-AS1 promoting residual tumor progression after insufficient radiofrequency ablation by up-regulating macropinocytosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Signal*, 2025, 135: 112031. doi:10.1016/j.cellsig.2025.112031.
- [31] Sun X, Li Y, He Y, et al. Aberrant expression of GTPase-activating protein ARAP1 triggers circular dorsal ruffles associated with malignancy in hepatocellular carcinoma Hep3B cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 75. doi:10.1186/s12964-025-02084-4.
- [32] Geng Y, Wang J, Wang X, et al. Growth-inhibitory effects of anthracycline-loaded bacterial magnetosomes against hepatic Cancer In Vitro and In vivo[J]. *Nanomedicine*, 2019, 14(13): 1663-80. doi:10.2217/nmm-2018-0296.
- [33] Yu B, Hsu S H, Zhou C, et al. Lipid nanoparticles for hepatic delivery of small interfering

RNA[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(25): 5924-34. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.05.002.

[34] Wei T, Zhang Y, Lei M, et al. Development of oral curcumin based on pH-responsive transmembrane peptide-cyclodextrin derivative nanoparticles for hepatoma[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 277: 118892. doi:10.1016/j.carbpol.2021.118892.

[35] Xia Y, You P, Xu F, et al. Novel functionalized selenium nanoparticles for enhanced anti-hepatocarcinoma activity *in vitro*[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10(1): 349. doi:10.1186/s11671-015-1051-8.

[36] Pan X, Huang J, Liu S, et al. pH-Responsive and liver-targeting drug delivery system for combination delivery of artesunate with arsenic trioxide prodrug against hepatocellular carcinoma[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2023, 49(8): 485-96. doi:10.1080/03639045.2023.2239342.

[37] Ritter M, Bresgen N, Kerschbaum H H. From pinocytosis to methuosis—fluid consumption as a risk factor for cell death[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 651982. doi:10.3389/fcell.2021.651982.

[38] Zhang B, Gai X, Tang B, et al. Oncogenic β -catenin stimulation of cofilin 1-mediated macropinocytosis is druggable for cancer[J]. *Theranostics*, 2025, 15(9): 4176-87. doi:10.7150/thno.104283.

[39] Fang Y, Zhong T, Yang L, et al. Spiropachysine A suppresses hepatocellular carcinoma proliferation by inducing methuosis *in vitro* and *in vivo*[J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154151. doi:10.1016/j.phymed.2022.154151.

[40] Mao X, Tey S K, Yeung C L S, et al. Nidogen 1-enriched extracellular vesicles facilitate extrahepatic metastasis of liver cancer by activating pulmonary fibroblasts to secrete tumor necrosis factor receptor 1[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(21): 2002157. doi:10.1002/advs.202002157.

[41] Yao Y, Xu Y, Yu L, et al. NHE7 upregulation potentiates the uptake of small extracellular vesicles by enhancing maturation of macropinosomes in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(2): 251-72. doi:10.1002/cac2.12515.

[42] Zhang W, Hong X, Xiao Y, et al. Sorafenib resistance and therapeutic strategies in

hepatocellular carcinoma[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2025, 1880(3): 189310. doi:10.1016/j.bbcan.2025.189310.

[43] Byun J K, Lee S, Kang G W, et al. Macropinocytosis is an alternative pathway of cysteine acquisition and mitigates sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 98. doi:10.1186/s13046-022-02296-3.

