

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2023.01.014

自噬与非小细胞肺癌耐药

吕莹¹ 综述 相龙全² 审校

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; ² 济宁市第一人民医院病理科, 济宁 272011)

摘要 耐药是非小细胞肺癌临床治疗中面临的一个巨大难题,与肿瘤复发和转移密切相关。自噬是一个进化保守的分子生物过程,通过与溶酶体结合降解细胞器和蛋白质以维持细胞稳态。自噬与非小细胞肺癌发展过程及耐药密切相关,并且靶向调节非小细胞肺癌的自噬相关基因可影响药物敏感性,改变非小细胞肺癌的治疗效果。

关键词 自噬;非小细胞肺癌;耐药

中图分类号:R734.2,R453.9 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2024)02-065-04

Autophagy and drug resistance in non-small cell lung cancer

LV Ying¹, XIANG Longquan²

(¹ School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

² Department of Pathology, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China)

Abstract: Drug resistance is a huge challenge in the clinical treatment of non-small cell lung cancer, which is closely related to tumor recurrence and metastasis. Autophagy is an evolutionarily conserved metabolic process in eukaryotes. It maintains cell homeostasis by regulating organelles and protein degradation. Autophagy is tightly correlated with the development process and drug resistance of non-small cell lung cancer, and targeting autophagy-related genes of non-small cell lung cancer can affect drug sensitivity and alter the therapeutic effect of non-small cell lung culture.

Keywords: Autophagy; Non-small cell lung cancer; Drug resistance

在恶性肿瘤中,肺癌的发病率及死亡率位居首位,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为其主要类型,约占 85%。目前,NSCLC 的治疗方式主要包括手术、传统放化疗、靶向治疗等,然而传统化疗和靶向治疗应用一段时间后,较多患者出现药物耐受,极大地降低了药物的治疗效果。另外,耐药与肿瘤复发和转移密切相关,这又急剧降低了患者的总体生存期。因而研究 NSCLC 耐药机制并寻找分子靶点及干预策略将具有重要的临床意义。目前,NSCLC 耐药与细胞自噬密切相关^[1-3],本文将对自噬与 NSCLC 耐药研究进展做一综述。

1 自噬

自噬通过自噬小体将某些细胞成分运输到溶酶体进行降解,以维持细胞生物合成和能量需求。自噬分为 3 种类型,即巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬,我们通常所指的自噬即为巨自噬^[4]。巨自噬通过自噬体与溶酶体融合,在溶酶体内分解蛋白、细胞器,从而使胞内的生物大分

子能够循环利用,对维持细胞内稳态有着重要作用^[5]。自噬主要分为 5 个阶段:诱导、囊泡成核、囊泡伸长、融合和降解^[6]。

2 自噬与 NSCLC 耐药

自噬与 NSCLC 发生发展过程以及 NSCLC 耐药密切相关。自噬在 NSCLC 形成早期阶段可以抑制肿瘤发生,清除受损细胞器;而在 NSCLC 生长的后期阶段,由于受到缺氧、药物杀伤、营养素缺乏等应激刺激,肿瘤细胞自噬得到增强并通过多种机制诱导肿瘤产生获得性耐药^[7]。但一些具有高基础自噬通量的肿瘤细胞存在内在耐药性,持续或过度的自噬反而会诱导细胞死亡^[8]。因此,自噬在 NSCLC 发生发展过程中发挥了复杂的调控作用,且参与了 NSCLC 药物耐受过程。

2.1 自噬与 NSCLC 传统化疗药物耐药

化疗是 NSCLC 的主要治疗方法之一,而 NSCLC 的化疗药物耐药性与保护性自噬密切相关。在顺铂治疗后,NSCLC 中自噬相关基因表达增加,与敏感细胞系相比,耐药细胞系在血清饥饿和电离辐射处理后 LC3-II 表达水平升高,自噬水平增高表明自噬参与诱导 A549 细胞对顺铂产生

[基金项目] 国家自然科学基金(81803097)

[通信作者] 相龙全, E-mail: xianglongquan@126.com

耐受。CUR5g 是一种新型自噬抑制剂,能够增强 A549 细胞顺铂敏感性,有效抑制体内肿瘤组织中的自噬^[9]。然而化疗药物不仅诱导产生保护性自噬,还会引起自噬性细胞死亡。如埃索美拉唑通过抑制 V-ATPase 的表达来诱导自噬,降解一些药物转运蛋白如 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)。埃索美拉唑处理后,导致紫杉醇在 A549/Taxol 耐药细胞中积累,细胞增殖速度及耐药指数大幅度降低^[10]。可见自噬可以通过清除化疗药物引起的细胞内毒性物质,帮助肿瘤细胞逃避药物的杀伤,从而导致耐药性的产生。此外,自噬还可以通过影响肿瘤微环境、细胞凋亡等途径,进一步加强肿瘤的耐药性。外泌体 SNHG7 和外泌体 LOC85009 分别通过诱导和抑制自噬来增强多西紫杉醇耐药性^[11-12]。可见自噬在肺癌细胞化疗耐药中发挥的作用是不同的,这可能与药物的类型或肿瘤细胞的类型相关。

在 NSCLC 中,自噬可能通过多种机制影响化疗药物的耐药性,但自噬的作用在不同的肿瘤类型和不同的治疗阶段可能有所不同,因此,在将自噬作为治疗靶点时需要谨慎。

2.2 自噬与 NSCLC 分子靶向药物耐药

受益于 NSCLC 发生发展中驱动基因突变的发现,分子靶向药物已广泛应用于 NSCLC 的临床治疗。这些分子靶向药物主要是针对 EGFR、ALK、ROS1 等,抑制突变基因的酪氨酸激酶活性,被称为酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)。相对标准化疗,TKIs 可显著抑制肿瘤生长,延长患者无进展生存期,改善生活质量。然而,患者对这些药物的反应通常是短期的,多数患者在治疗一年后出现耐受。患者产生耐药有多种原因,自噬便是其中一个重要因素。

EGFR-TKIs 靶向药目前已发展到第 3 代,第 1 代吉非替尼可诱导 NSCLC 细胞自噬,其与自噬抑制剂氯喹合用后,治疗效果更明显。HIF-1 α 抑制剂 YC-1 也可以通过破坏自噬体和溶酶体的融合来显著抑制吉非替尼诱导的自噬,从而增强吉非替尼的促凋亡作用^[13]。第 3 代 EGFR-TKIs 药物奥希替尼(Osimertinib, OSI)增加了细胞自噬小泡,促进肿瘤细胞中 LC3-I 向 LC3-II 转化,增加 GFP-LC3 自噬流,表明 OSI 能够促进肿瘤细胞发生自噬,继而抵抗 OSI 的杀伤作用^[14]。而采用自噬抑制剂能够增加 OSI 杀伤肿瘤细胞作用^[14]。由此可见,自噬抑制可以作为克服 EGFR-TKIs 分子靶向药耐受一种方法。

ALK 是 NSCLC 常见的一种驱动基因,ALK 包含多种 LC3 相互作用区基序,和自噬之间存在直接相互作用,参与调节自噬。自噬的激活参与 ALK-TKIs 类药物获得性耐药的产生,在 YOU 的研究中^[15]发现第 1 代 ALK-TKIs 克唑替尼通过抑制 STAT3 磷酸化诱导 NSCLC 细胞自噬而产生耐药,而合用氯喹后,细胞死亡显著增加。可见自噬在 ALK-TKIs 耐受的 NSCLC 细胞中能够被有效诱导,而抑制自噬能够克服 ALK-TKIs 耐药性。劳拉替尼是一种很有前途的第三代 ALK-TKIs,已被批准用于治疗既往 ALK-TKI 治疗失败的 ALK 阳性 NSCLC 患者。劳拉替尼能够诱导 ALK 阳性 NSCLC 细胞的凋亡和保护性自噬,逐渐导致细胞毒性降低。

同时,劳拉替尼和自噬抑制剂 CQ 的组合可以抑制自噬并促进细胞凋亡,通过 Foxo3a 的去磷酸化使细胞对劳拉替尼敏感^[16]。

综上所述,在分子靶向药物的作用下,肿瘤细胞会通过多条信号通路增加自噬的水平来抵抗药物的毒性,从而获得生存优势。因此,针对自噬的干预可能成为克服 NSCLC 分子靶向药物耐药性的一种策略。然而,自噬的调控机制复杂,如何精确地调控自噬以达到治疗目的,仍需要进一步的研究。

3 作用机制

3.1 自噬相关 RNA 和药物耐受

RNA 是参与细胞基因表达调控的重要分子,包括 mRNA、miRNA、lncRNA 等。自噬相关的 RNA 在癌症药物耐受中发挥了重要作用。miRNA 可以调节自噬相关蛋白的表达,继而调节肺癌耐药。例如 miR-101-3p 可以通过抑制 ATG4D 介导的自噬来增强 NSCLC 细胞对顺铂的敏感性^[17]。MiR-30a 可以靶向调节 Beclin-1 的 3'-UTR 而降低 Beclin-1 表达,抑制自噬,增敏新辅助化疗杀伤肺癌细胞^[18]。以上研究发现 miRNAs 可通过调节 Beclin-1、ATG 来影响 NSCLC 耐药,还有研究发现了其他相关自噬基因和信号通路,如 ERK^[19]、ULK1^[20]、EGFR 信号通路^[21]及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路^[22]等。

除了 miRNA 外,作为 miRNA 的内源性竞争性抑制因子的 lncRNA 也可通过调节自噬而影响药物耐受。浆细胞瘤可变易位基因 1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)是一种致癌的长链非编码 RNA 基因,沉默 PVT1 表达可通过 miR-216b/Beclin-1 通路抑制自噬并增敏顺铂杀伤 A549/DDP 细胞。除 Beclin-1 外,PVT1 还可通过 miR-140-3p/ATG5 轴调节自噬,诱导化疗耐药^[23]。HOTAIR, ACTA2-AS1 也是一种 lncRNA,沉默肿瘤细胞内 HOTAIR 表达能够抑制 ULK1 磷酸化介导的自噬,继而降低 NSCLC 细胞的耐药性,使顺铂在 A549 细胞中的 IC50 降低大约 4 倍,但是采用雷帕霉素激活自噬后能抵消该作用^[24]。而 ACTA2-AS1 可以通过抑制 TSC2 抑制自噬,抑制 NSCLC 细胞的顺铂耐药性^[25]。

这些数据表明 RNA-自噬轴在肺癌耐药中起着相当复杂的作用,如上调 MiR-30a 等表达可以通过多种机制抑制自噬,从而降低 NSCLC 耐药;而上调 miR-3127-5p 表达来抑制自噬,却导致 NSCLC 耐药增强;此外,miRNAs 上调可以增强自噬来克服 NSCLC 耐药,说明 miRNA 对自噬具有复杂的双向调节作用,自噬途径的这些调节元件是发展自噬诱导剂和抑制剂的关键靶点。总的来说,自噬相关的 RNA 在 NSCLC 的药物耐受中发挥了重要作用,通过研究这些 RNA,可能为克服 NSCLC 的药物耐受提供新的策略。然而,这些研究还处于初级阶段,未来还需要进一步的研究来明确这些 RNA 的具体作用机制和临床应用潜力。

3.2 其他相关因子与自噬相关性耐药

NSCLC 耐药与自噬的相关性在国内外引起了广泛关

注,除了被广泛研究的 miRNA-自噬轴调控耐药的机制,作用于自噬轴的其他相关因子也有了一定的进展。如 Hippo 通路效应子 Yes 相关蛋白(YAP),可在肺癌中促进癌细胞转移,并诱导耐药性。YAP 通过激活自噬和抑制 AKT/mTOR 信号通路,还可以调控 p62、ULK1 等关键自噬因子在肺腺癌中的表达,调节肺腺癌细胞增殖^[26]。因此,YAP 有望成为治疗肺癌耐药的靶点。PAQR3 是一种新发现的肿瘤抑制因子,通过 AMPK 和 MTORC1 信号通路调节营养饥饿诱导的自噬。PAQR3 通过阻断 Beclin-1 与 EGFR 活化形式的相互作用并抑制 Beclin-1 的酪氨酸磷酸化,增强 EGFR-TKIs 诱导的自噬来抑制 NSCLC 生长,通过敲除 ATG7 可以消除 PAQR3 的肿瘤抑制作用^[27]。通过干预 PAQR3 与自噬,有助于开发抑制肺癌耐药和转移的新策略。

自噬相关基因的单核苷酸多态性(SNP)与晚期 NSCLC 含铂化疗疗效之间密切相关。含铂化疗疗效包括临床获益、无疾病进展时间和总生存时间。目前发现的主要有 ULK1、ATG14、ATG3 和 DRAM 等基因,如 DRAM 的 rs7955890 和 ATG3 的 rs13082005 位点与 NSCLC 含铂化疗的无疾病进展时间相关,携带有 SNP 位点的患者的中位无疾病进展时间明显短于野生型^[28]。自噬引起的 NSCLC 化疗耐药还和 p53 的突变状态有关。p53 基因 R273H-突变细胞对顺铂和 5-FU 的敏感性显著降低,且与自噬抑制剂联合治疗不能充分促进细胞死亡,相反,激活自噬能够增强细胞杀伤力^[29]。p53 野生型 H460 细胞在顺铂处理后表现出非保护性自噬,而敲除 p53 基因后表现出保护性自噬,此外,抑制自噬能够增敏顺铂治疗 p53 基因敲除 H460 细胞并诱导细胞死亡^[30]。

综合以上研究,自噬轴上的相关基因位点突变与 NSCLC 耐药密切相关,ATG 家族、p53 及 DRAM 等基因突变的患者治疗疗效大幅降低,因此,可尝试通过基因测序技术等确定突变位点,根据具体情况联合用药预防耐药。

3.3 中药单体与自噬相关性耐药

在 NSCLC 的临床治疗中,中医药可作为一种治疗手段。许多中药来源的活性单体可通过诱发死亡性自噬抑制 NSCLC 进展,如白藜芦醇^[31]、姜黄素^[32]以及黄芩素^[33]等可通过自噬信号通路发挥抑癌作用。当然还有一些中药单体可以抑制自噬从而抑制肿瘤细胞发展,如姜黄素^[20]、方济黄祺^[34]和银杏酚 C17:1 等^[35]。

白藜芦醇处理 A549 细胞后,Beclin-1、LC3 II/I、Caspase-3 等蛋白表达升高,p62 及 Bcl-2 表达下降,细胞过度自噬,发挥抗肿瘤作用^[31]。姜黄素通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 轴抑制肺癌细胞的迁移,增强药物的抗肿瘤作用,姜黄素及其衍生物能够刺激肺癌细胞的凋亡和自噬性细胞死亡,降低其活力和增殖^[36]。相反,也有研究发现姜黄素能够通过调节 miR-142-5p 及其靶标 Ulk1 使自噬失活,从而使 NSCLC 细胞对克唑替尼敏感^[20]。银杏酚 C17:1 和顺铂合用可通过 Nrf2/Keap1 信号通路,抑制 Beclin1 表达及 LC3II/II 蛋白的转化,促进 P62 的表达,进一步抑制 MRP1、BCRP 等耐药蛋白的表达,抑制肺癌耐药细胞增殖等,使顺铂敏感性增加^[35]。

结合这些研究发现,中药单体通过调节自噬来改善 NSCLC 的耐药性是一种有前景的治疗策略。然而,这一领域的研究还处于初级阶段,需要进一步的实验和临床研究来验证这些发现的有效性和安全性。

4 小结和展望

NSCLC 耐药仍是人类尚未攻克的医学难题,自噬和 NSCLC 细胞耐药的发生发展有着密切的关系,一方面,自噬可以通过清除损坏的蛋白质和细胞器,防止肿瘤细胞的恶性转化,从而抑制肿瘤的发展。另一方面,自噬也可以帮助肿瘤细胞在药物压力下存活下来,从而导致药物耐药性的产生。自噬受一些癌基因、肿瘤抑制因子及非编码 RNA 的调节,进一步影响 NSCLC 临床治疗效果,联合应用肺癌治疗药物与自噬调节药物有望减缓或克服 NSCLC 的耐药,增强 NSCLC 的临床治疗效果。因此,如何在抑制或者促进自噬的同时避免其副作用,是当前研究的一个重要问题。总的来说,自噬与 NSCLC 的耐药性之间的关系是复杂的,需要进一步的研究来阐明。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Don Wai Luu L, Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N. The role of ATG16L2 in autophagy and disease[J]. *Autophagy*, 2022; 1-10. DOI: 10.1080/15548627.2022.2042783.
- [2] Guo W, Du K, Luo S, et al. Recent advances of autophagy in non-small cell lung cancer: From basic mechanisms to clinical application[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 861959. DOI: 10.3389/fonc.2022.861959.
- [3] Liao X, Cai R, Li G, et al. GPR78 regulates autophagy and drug resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(1): 130-136.
- [4] Cao W, Li J, Yang K, et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress[J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3): 304-322. DOI: 10.1016/j.bulcan.2020.11.004.
- [5] 张鲁, 靳峰. 自噬在胶质母细胞瘤发生发展中的作用[J]. *济宁医学院学报*, 2022, 45(2): 131-134. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2022.02.014.
- [6] Miller DR, Thorburn A. Autophagy and organelle homeostasis in cancer[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 906-918. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.02.010.
- [7] Leonardi L, Siberil S, Alifano M, et al. Autophagy-related gene signature highlights metabolic and immunogenic status of malignant cells in non-small cell lung cancer adenocarcinoma[J]. *Cancers*, 2022, 14(14): 3462. DOI: 10.3390/cancers14143462.
- [8] 唐心蔚, 高天敏, 张君国. 自噬在非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药中作用的研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2021, 14(2): 250-252.
- [9] Chen J, Shen Y, Wu B, et al. CUR5g, a novel autophagy inhibitor, exhibits potent synergistic anticancer effects with cisplatin against non-small-cell lung cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 435. DOI: 10.1038/s41420-022-01217-9.
- [10] Bai Z, Ding N, Ge J, et al. Esomeprazole overcomes paclitaxel-re-

- sistance and enhances anticancer effects of paclitaxel by inducing autophagy in A549/Taxol cells [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45 (1): 177-187. DOI: 10. 1002/cbin. 11481.
- [11] Zhang K, Chen J, Li C, et al. Exosome-mediated transfer of SNHG7 enhances docetaxel resistance in lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 142-154. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2021. 10. 029.
- [12] Yu Z, Tang H, Chen S, et al. Exosomal LOC85009 inhibits docetaxel resistance in lung adenocarcinoma through regulating ATG5-induced autophagy [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 67: 100915. DOI: 10. 1016/j. drup. 2022. 100915.
- [13] Hu H, Zhang X, Li L, et al. Inhibition of autophagy by YC-1 promotes gefitinib induced apoptosis by targeting FOXO1 in gefitinib-resistant NSCLC cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908: 174346. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2021. 174346.
- [14] 陈兰, 刘晓, 陈小菊, 等. 自噬在肺癌靶向治疗耐药中作用的研究进展 [J]. *现代医学*, 2021, 49 (4): 470-474.
- [15] You L, Shou J, Deng D, et al. Crizotinib induces autophagy through inhibition of the STAT3 pathway in multiple lung cancer cell lines [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (37): 40268-40282. DOI: 10. 18632/oncotarget. 5592.
- [16] Lu C, Yu R, Zhang C, et al. Protective autophagy decreases lorlatinib cytotoxicity through Foxo3a-dependent inhibition of apoptosis in NSCLC [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1): 221. DOI: 10. 1038/s41420-022-01027-z.
- [17] Cui D, Feng Y, Qian R. Up-regulation of microRNA miR-101-3p enhances sensitivity to cisplatin via regulation of small interfering RNA (siRNA) Anti-human AGT4D and autophagy in non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 8435-8446. DOI: 10. 1080/21655979. 2021. 1982274.
- [18] Lin X, Lai X, Feng W, et al. MiR-30a sensitized lung cancer against neoadjuvant chemotherapy by depressing autophagy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51 (5): 675-684. DOI: 10. 1093/jcco/hyaa272.
- [19] Zhao L, Wu X, Zhang Z, et al. ELF1 suppresses autophagy to reduce cisplatin resistance via the miR-152-3p/NCAM1/ERK axis in lung cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114 (6): 2650-2663. DOI: 10. 1111/cas. 15770.
- [20] He Y, Yu S, Li X, et al. Curcumin increases crizotinib sensitivity through the inactivation of autophagy via epigenetic modulation of the miR-142-5p/Ulk1 axis in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2022, 34 (2): 297-307. DOI: 10. 3233/CBM-210282.
- [21] Xiao Z, Li M, Zhang X, et al. TRIP13 overexpression promotes gefitinib resistance in non-small cell lung cancer via regulating autophagy and phosphorylation of the EGFR signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2023, 49 (5): 1. DOI: 10. 3892/or. 2023. 8521.
- [22] Liu J, Xing Y, Rong L. miR-181 regulates cisplatin-resistant non-small cell lung cancer via downregulation of autophagy through the PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39 (4): 1631-1639. DOI: 10. 3892/or. 2018. 6268.
- [23] Wang J, Dong Z, Sheng Z, et al. Hypoxia-induced PVT1 promotes lung cancer chemoresistance to cisplatin by autophagy via PVT1/miR-140-3p/ATG5 axis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1): 104. DOI: 10. 1038/s41420-022-00886-w.
- [24] Yang Y, Jiang C, Yang Y, et al. Silencing of lncRNA-HOTAIR decreases drug resistance of non-small cell lung cancer cells by inactivating autophagy via suppressing the phosphorylation of ULK1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497 (4): 1003-1010. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2018. 02. 141.
- [25] Liu X, Zhang X, Du S. Long non-coding RNA ACTA2-AS1 inhibits the cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cells through inhibiting autophagy by suppressing TSC2 [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21 (4): 368-378. DOI: 10. 1080/15384101. 2021. 2020433.
- [26] Xu W, Zhang M, Li Y, et al. YAP manipulates proliferation via PTEN/AKT/mTOR-mediated autophagy in lung adenocarcinomas [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21 (1): 30. DOI: 10. 1186/s12935-020-01688-9.
- [27] Cao Q, You X, Xu L, et al. PAQR3 suppresses the growth of non-small cell lung cancer cells via modulation of EGFR-mediated autophagy [J]. *Autophagy*, 2020, 16 (7): 1236-1247. DOI: 10. 1080/15548627. 2019. 1659654.
- [28] 王诗铭, 宋晓, 赵雪莹, 等. 自噬通路基因多态性与晚期非小细胞肺癌含铂化疗疗效的相关性分析 [J]. *遗传*, 2017, 39 (3): 250-265.
- [29] Saini H, Hakeem I, Mukherjee S, et al. Autophagy regulated by gain of function mutant p53 enhances proteasomal inhibitor-mediated cell death through induction of ROS and ERK in lung cancer cells [J]. *J Oncol*, 2019, 2019 (1): 6164807. DOI: 10. 1155/2019/6164807.
- [30] Patel NH, Xu J, Saleh T, et al. Influence of nonprotective autophagy and the autophagic switch on sensitivity to cisplatin in non-small cell lung cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175 (2): 113896. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2020. 113896.
- [31] 张云珍, 邵松军, 余红, 等. 白藜芦醇对非小细胞肺癌细胞自噬和凋亡的影响 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2018, 10 (6): 439-443.
- [32] Klingseisen V, Slanovc J, Regouc M, et al. Bisdemethoxycurcumin sensitizes the response of cisplatin resistant non-small cell lung carcinoma cell lines by activating apoptosis and autophagy [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 106: 109003. DOI: 10. 1016/j. jnutbio. 2022. 109003.
- [33] Li J, Yan L, Luo J, et al. Baicalein suppresses growth of non-small cell lung carcinoma by targeting MAP4K3 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110965. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2020. 110965.
- [34] Chen Q, Liao Y, Liu Y, et al. Identification of Fangjihuangqi Decoction as a late-stage autophagy inhibitor with an adjuvant anti-tumor effect against non-small cell lung cancer [J]. *Chin Med*, 2023, 18 (1): 68. DOI: 10. 1186/s13020-023-00770-4.
- [35] 董燕, 银杏酚 C17: 1 通过自噬调节 Nrf2/Keap1 信号通路逆转肺癌耐药细胞对顺铂的耐药性 [D]. 镇江: 江苏大学, 2018.
- [36] Ashrafzadeh M, Najafi M, Makvandi P, et al. Versatile role of curcumin and its derivatives in lung cancer therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (12): 9241-9268. DOI: 10. 1002/jcp. 29819.

(收稿日期 2022-08-04)

(本文编辑:石俊强)