



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.07

文章编号: 2095-1264(2022)03-0331-06

自噬与肿瘤化疗耐药的研究进展

李双辉^{1,2}, 陈艳华^{1*}, 吕莹²

(¹南华大学附属第二医院 肿瘤内科, 湖南 衡阳, 421001; ²南华大学第二临床学院, 湖南 衡阳, 421001)

摘要: 恶性肿瘤是导致人类死亡的主要原因之一。放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗是临床肿瘤治疗的常用方法,其中化疗在控制肿瘤生长方面发挥着重要作用,但化疗耐药严重影响着肿瘤患者的预后。自噬是细胞通过溶酶体降解其大分子并破坏细胞器的一种生物自我消化过程,可维持细胞稳定并保护细胞,大量证据证明,自噬与肿瘤的发生、转移、靶向治疗和耐药密不可分。本文通过分析部分基础实验及临床试验,分析自噬与肿瘤耐药之间的关联,探讨自噬在肿瘤化疗耐药中的相关分子机制,以期研发特异性靶向阻滞自噬抗肿瘤药物提供新的思路。

关键词: 自噬; 化疗; 肿瘤耐药

中图分类号: R730.53 **文献标识码:** A

Research progress on autophagy and chemotherapy resistance of cancer

LI Shuanghui^{1,2}, CHEN Yanhua^{1*}, LÜ Ying²

(¹Department of Medical Oncology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, 421001, Hunan, China; ²the Second Clinical College of South China University, Hengyang, 421001, Hunan, China)

Abstract: Malignant tumor is one of the main causes of human death. Radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy are common options for clinical tumor treatment. Although chemotherapy plays an important role in controlling tumor growth, its drug resistance seriously affects the prognosis of tumor patients. Autophagy is a biological self-digestion process in which cells degrade their macromolecules and destroy organelles through lysosomes. It plays a role in maintaining cell stability and protecting cells. At the same time, a large amount of evidence has proved that autophagy is closely related to tumor development, metastasis, targeted therapy and drug resistance. This article mainly analyzed the relationship between autophagy and drug resistance, and discussed the related molecular mechanism of autophagy in tumor chemoresistance, so as to provide new ideas for the development of specific autophagy-targeted anti-tumor drugs.

Keywords: Autophagy; Chemotherapy; Drug resistance of tumor

前言

恶性肿瘤是一种严重危害人类健康的世界性疾病,其发病率仍在逐年上升^[1]。医疗技术的快速发展使得某些类型肿瘤患者的整体生存率得到了显著提高,然而由于恶性肿瘤具有无限增殖、浸润转移、代谢异常、免疫逃逸等特性^[2],使得长期暴露于化疗药物所致应激环境中的肿瘤细胞逐渐产生耐药,从而导致治疗失败,化疗耐药已成为抗肿瘤

治疗中不容忽视的一个重大问题。肿瘤耐药机制复杂,大量研究表明,其主要通过以下途径逃避化疗药物损伤:第一,凋亡机制的缺陷及凋亡相关调控蛋白的平衡被打破;第二,细胞膜药物转运蛋白的表达明显上调;第三,药物靶点的改变和脱氧核糖核酸的修复;第四,氧化还原稳态的破坏;第五,化疗药物诱导肿瘤细胞产生保护性自噬^[3]。近期多项研究表明,自噬在喉癌^[4-5]、乳腺癌^[6]、胃癌^[7-8]、卵巢癌^[9]、子宫内膜癌^[10-11]、脑胶质瘤^[12-13]、黑色素

作者简介:李双辉,女,硕士研究生,研究方向:肿瘤临床。

*通信作者:陈艳华,女,硕士,副教授,研究方向:多种实体肿瘤的诊断及治疗。

瘤^[14]等多种肿瘤细胞的耐药中发挥着重要作用,而抗肿瘤药物联合自噬阻滞剂可降低肿瘤细胞的存活率^[15-17]。

1 自噬的定义及其相关信号通路

自噬即细胞的自我消化过程,是溶酶体介导的降解胞内物质的细胞代谢途径,在细胞应激、维持细胞稳态等方面起到不可或缺的作用。自噬包括巨自噬、微自噬及分子伴侣介导的自噬,其中,巨自噬是目前研究最为广泛且最重要的细胞质降解方式^[18]。自噬在肿瘤化疗中的作用是双向的。一方面,自噬能抵抗化疗药物引起的应激环境,维持细胞稳定,起到保护性作用;另一方面,自噬过度可导致细胞凋亡,这种凋亡又被称为 I 型细胞死亡,是化疗药物治疗肿瘤的重要机制。自噬的双重作用在肿瘤治疗过程中相互矛盾,如何把握其中的平衡点仍然值得深入探讨^[3]。目前较为经典的自噬诱导通路主要包括 PI3K/AKT/mTOR、AMPK/mTOR、Ras/Raf/

ERK、Ras/MAPK/ERK、ROS、内质网应激等(图 1),肿瘤细胞受到化疗环境的冲击后,可通过上述途径激活自噬。研究显示,自噬激活的第一步需要组装 ULK1 复合体,该复合体包括 ULK1(一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,酵母 ATG1 同源物)、自噬相关蛋白 13 (autophagy-related protein 13, ATG13)、ATG101 和 FIP200 (focal adhesion kinase family-interacting protein of 200 kD, 酵母 ATG17 同源物)^[19], ULK1 及其复合体与自噬体的形成极为重要,原因在于其可通过激活下游靶点 Beclin1,与 PI3KC3/VPS34、PI3KR4/VPS15 形成复合体,调控自噬,通过磷酸化 Beclin1 的 Ser14、Ser30 位点,使得 Beclin1-VPS34-Atg14L 复合体及 ATG14-VPS34 复合体的活性大大增强,从而诱导自噬的发生^[20-21]。此外,ULK1 还可通过 AMBRA1、ATG14 的磷酸化参与自噬^[22-23]。自噬被激活后,肿瘤细胞的抗应激能力增强,导致其化疗敏感性下降。这种保护性自噬通路的机制十分复杂,其中还有部分机制未被阐明,尚需进一步研究。

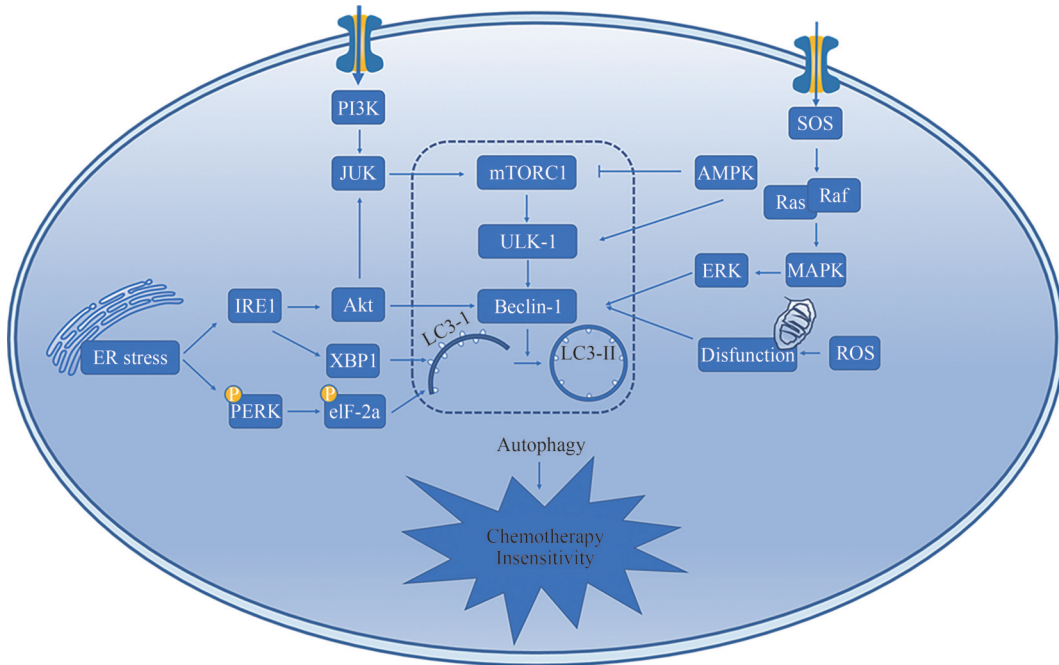


图 1 保护性自噬的经典激活通路

Fig. 1 The canonical activation pathways of protective autophagy

2 自噬与肿瘤耐药

2.1 自噬与结直肠癌 结直肠癌的发病率逐年上升,其化疗耐药问题备受人们关注。有研究发现,牛蒡子苷元可通过上调自噬相关基因的表达提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,在多重耐药结直肠

癌的治疗中发挥重要作用^[24]。遗憾的是,该研究未进一步阐明牛蒡子苷元的相关信号通路及具体作用机制;尽管其结果显示促进自噬可提高化疗疗效,但大量实验证明,抑制自噬可增强结直肠癌细胞对化疗药物的敏感性,而促进保护性自噬则可导致患者的总生存时间缩短^[25-28]。Yan 等^[27]研究证

实,奥沙利铂可上调磷酸化 ULK1 和 Beclin1 的表达,将奥沙利铂作为自噬诱导剂作用于结肠癌细胞系 SW480 可上调细胞中 ATG 的表达,然而采用 PFKFB3 抑制剂下调 ATG 表达后,奥沙利铂对 SW480 细胞的毒性反而增加,表明奥沙利铂可诱导结肠癌发生保护性自噬,而抑制这种保护性自噬可增强其对结肠癌的杀伤作用。

2.2 自噬与骨肉瘤 骨肉瘤是最为常见的原发性骨恶性肿瘤,好发于青少年。手术联合化疗是骨肉瘤的标准治疗方案,故化疗在骨肉瘤治疗中的地位可想而知,而化疗耐药是影响骨肉瘤患者生存预后的一大重要因素。Liao 等^[29]通过研究大量骨肉瘤耐药相关文献,发现自噬可通过清除自身受损的细胞器及蛋白质,帮助骨肉瘤细胞在化疗环境下存活,但另一方面,过度自噬最终可导致细胞死亡。近期一篇文章中提到,一种热休克蛋白(HSP90AA1)可分别独立作用于 PI3K/AKT/mTOR 及 JNK/P38 通路,从而促进骨肉瘤细胞自噬,而敲除 HSP90AA1 基因可降低自噬水平,使骨肉瘤细胞的增殖被抑制,并且基因敲除组对顺铂、多西他赛、甲氨蝶呤化疗的反应相对于对照组明显增强^[30]。无独有偶,另一项实验发现,上调自噬相关基因表达后,骨肉瘤中自噬水平升高,最终导致骨肉瘤细胞对顺铂产生抵抗^[31]。

2.3 自噬与前列腺癌 目前,多西他赛介导的化疗是去势抵抗转移性前列腺癌的一线治疗方案,但化疗耐药限制了其获益人群。有研究发现,多西他赛是通过 AMPK/mTOR 介导的自噬通路导致前列腺癌化疗耐药,Western blotting 结果证实,多西他赛并未改变前列腺癌细胞中 AMPK、mTOR 的总表达量,而是通过促进 AMPK 磷酸化、抑制 mTOR 磷酸化来抑制 mTOR 信号通路^[32]。西罗莫司又名雷帕霉素,早期作为大环内酯类免疫抑制剂广泛应用于肾移植患者,目前作为 mTOR 特异性阻滞剂广泛应用于自噬相关研究。日本学者使用西罗莫司作为自噬抑制剂联合小剂量多西他赛处理前列腺癌细胞,结果显示,无论是体内或体外试验,多西他赛联合西罗莫司组相较于多西他赛单药组及西罗莫司单药组更能充分展现其在治疗中的优越性,说明自噬抑制剂在肿瘤化疗中具有协同作用^[33]。Zhang 等^[34]研究发现,应用自噬抑制剂及敲除部分自噬相关基因可通过 ATG3/AKT/mTOR 通路增加盐霉素诱导的前列腺癌细胞凋亡,并通过细胞生存分析、流式细胞术、免疫荧光等方法证实,抗肿瘤药物联合自噬抑制剂

对肿瘤细胞的生长抑制作用较单用抗肿瘤药物更为显著。

2.4 自噬与非小细胞肺癌 据 2019 年最新统计数据,肺癌的发病率及死亡率仍居高不下^[35],其中非小细胞肺癌占肺癌总发病人数的 80% 以上。为研究自噬在非小细胞肺癌的治疗中充当何种角色,新泽西州罗格斯肿瘤研究所入组了 40 例晚期非小细胞肺癌患者进行 I b/II 期临床试验,结果显示,自噬抑制剂羟氯喹的加入虽然未能改善患者的无进展生存期,但在新诊断的转移性非小细胞肺癌亚组分析中,化疗联合羟氯喹组较单纯化疗组在治疗反应率上略占优势^[36]。随着精准治疗时代的到来,靶向药物的地位越来越高,而肿瘤细胞对靶向药物的耐药性研究也逐渐增加。如表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epithelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)吉非替尼可导致肿瘤内活性氧水平升高,从而激活细胞自噬,导致线粒体功能失调和肿瘤耐药^[37-38]。儿茶素作为一种天然提取物,具有抑制肿瘤细胞自噬的作用。在吉非替尼的基础上联合应用儿茶素可部分逆转肿瘤细胞对吉非替尼的耐药性,促进细胞凋亡,这一作用是通过 Ras/Raf/ERK 自噬通路实现的^[39]。

2.5 自噬与肾癌 索拉非尼在临床广泛应用于转移性肾癌患者。相关文献表明,肿瘤干细胞与肿瘤化疗耐药密不可分,而 CD133 被认为是一种肿瘤干细胞标志物。Gao 等^[40-41]检测到,经索拉非尼处理的肾癌细胞 CD133 蛋白表达增加,通过构建 PH1/pHGFK1 纳米颗粒抑制自噬,并联合索拉非尼处理后,肾癌细胞中 CD133 蛋白表达水平明显下降,说明在体外细胞实验中抑制自噬可使索拉非尼对肾癌细胞的杀伤作用明显增强,且同样的阳性结果也出现在小鼠模型中。

2.6 自噬与慢性髓系白血病 自噬不仅与实体瘤化疗耐药密切相关,大量研究数据显示,自噬与血液系统恶性肿瘤化疗耐药也有着不可分割的关系。TKIs 是慢性髓系白血病的经典治疗药物,但由于化疗耐药及淋巴干细胞的存在,使得 TKIs 的抗肿瘤效果并未达到预期。BCR-ABL 融合基因是慢性髓系白血病的标志性突变基因,在肿瘤发生、发展、复发中起到重要作用。Huang 等^[42]采用携带自噬基因 Beclin1 的溶瘤病毒感染慢性粒细胞白血病细胞,成功构建了 Beclin1 稳定过表达细胞株,并证实增强自噬可提高 BCR-ABL 融合基因的蛋白表达水平,提

示自噬可促进慢性髓系白血病的发生和发展。这一结论与大部分实体瘤均不同,而类似的结论也出现在急性髓系白血病中^[43]。

以上研究均为自噬抑制剂在部分实体瘤及血液系统恶性肿瘤中的临床试验。尽管部分研究结果提示增强自噬有助于恢复肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,但就目前来看,绝大部分研究均表明自噬与肿瘤耐药存在正相关,即增强自噬可促进肿瘤细胞耐药。综合上述研究结果,自噬抑制剂联合化疗较单纯化疗的疗效更好,二者在抗肿瘤治疗中具有协同作用,其原因在于自噬抑制剂可抑制肿瘤化疗耐药的产生,甚至部分逆转肿瘤耐药,这一结论将为耐药性肿瘤的治疗提供新的方向。

3 自噬抑制剂与肿瘤临床治疗

基于自噬与肿瘤耐药的高度相关性,自噬抑制剂成为临床研究的热点。目前研究最为广泛的自噬抑制剂包括氯喹(chloroquine, CQ)、3-甲基腺苷(3-methyladenosine, 3-MA)、羟氯喹、毒胡萝卜素(thapsigargin, TG)、巴佛洛霉素 A1(Bafilomycin A1, BAFA1)。CQ 及其衍生物长期以来作为抗疟药物广泛应用于临床,但其作为自噬抑制剂的疗效及不良反应仍处于临床试验阶段^[44-45]。CQ 具有弱碱性以及趋溶酶体的特性,进入溶酶体后可破坏其酸性环境,并可提高溶酶体膜的通透性,促进自噬小体聚集^[46]。Xu 等^[44]通过对 7 项临床试验进行荟萃分析,

探讨自噬抑制剂在脑胶质瘤、乳腺癌及非小细胞肺癌合并脑转移、胰腺癌、非霍奇金淋巴瘤中的抗肿瘤效果,治疗方案包括羟氯喹联合吉西他滨(2 项)、羟氯喹联合阿霉素(1 项)、CQ 联合放疗(1 项)、CQ 联合替莫唑胺及放疗(2 项)、羟氯喹单药(1 项),总样本量达 293 例,以总缓解率(overall response rate, ORR)、6 个月无进展生存(progression-free survival, PFS)率、1 年总生存(overall survival, OS)率评价疗效。结果显示,基于自噬抑制剂的治疗方案获得了更高的 ORR($RR=1.33, 95\% CI: 0.95 \sim 1.86, P<0.001$)、PFS($RR=1.72, 95\% CI: 1.05 \sim 2.82, P<0.001$)和 OS($RR=1.39, 95\% CI: 1.11 \sim 1.75, P<0.001$),表明相对于单用化疗或放疗,联合自噬抑制剂可获得更好的治疗反应。表 1 列举了近 10 余年来 CQ 及其衍生物的临床研究,为未来自噬抑制剂广泛应用于临床奠定了基础。此外,还有部分自噬抑制剂相关临床试验正在进行中,其结果值得期待。这些研究也涉及了自噬抑制剂的常见不良反应,治疗相关 III/IV 级不良反应主要包括粒细胞减少、贫血、疲劳、恶心、周围神经病变、视觉改变、神经及精神性症状等,但绝大部分患者可耐受^[47]。

自噬在肿瘤的发生、转移、复发及治疗中具有“双刃剑”作用,故而自噬诱导的化疗耐药与过度自噬导致的细胞凋亡之间的矛盾是抗肿瘤治疗过程中无法逃避的问题。如何把握保护性自噬与细胞凋亡的平衡点,抑制肿瘤细胞耐药,促进其向 I 型

表 1 自噬抑制剂在肿瘤治疗中的临床试验
 Tab. 1 Clinical trials of autophagy inhibitions in treatment of cancer

NCT 编号	开始日期	结束日期	样本量	研究阶段	自噬抑制剂	肿瘤类型	治疗方案
NCT01506973	2013.03	2017.11	112	II	羟氯喹	胰腺癌	吉西他滨、紫杉醇、羟氯喹
NCT01687179	2012.09	2015.08	14	I/II	羟氯喹	淋巴管平滑肌瘤病	西罗莫司、羟氯喹
NCT01510119	2011.09	2014.01	40	I/II	羟氯喹	转移性肾透明细胞癌	依维莫司、羟氯喹
NCT00962845	2010.09	2013.03	20	0/I	羟氯喹	可手术的 III-IV 黑色素瘤	氯喹预处理
NCT01023477	2009.12	2016.10	12	I/II	氯喹	乳腺导管原位癌和非浸润性导管内癌	氯喹(500 mg/周、250 mg/周)
NCT01978184	2009.03	2018.02	39	II	羟氯喹	肠癌	吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇、氯喹
NCT00909831	2008.10	2012.03	40	I	羟氯喹	成人实体瘤	替西罗莫司、羟氯喹
NCT00486603	2007.10	2014.01	92	I/II	羟氯喹	脑部及中枢神经系统肿瘤	放疗、替莫唑胺、羟氯喹(200 mg、400 mg、600 mg、800 mg、最大耐受剂量)
NCT00568880	2010.09	2012.04	25	I/II	羟氯喹	多发性骨髓瘤及浆细胞肿瘤	硼替佐米、羟氯喹
NCT01634893	2012.06	2015.12	28	I	羟氯喹	难治复发实体瘤	索拉非尼、羟氯喹

细胞死亡发展,是自噬相关研究的重要目的之一。目前,部分经典的自噬抑制剂正处于临床试验阶段,同时新型自噬抑制剂也在积极研发中,自噬抑制剂在抗肿瘤治疗中具有极大的发展前景,未来或将成为抗肿瘤临床治疗的有力武器。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [3] AN X, SARMIENTO C, TAN T, et al. Regulation of multidrug resistance by microRNAs in anti-cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(1): 38-51. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.09.002.
- [4] ARTERO-CASTRO A, PEREZ-ALEA M, FELICIANO A, et al. Disruption of the ribosomal P complex leads to stress-induced autophagy [J]. *Autophagy*, 2015, 11(9): 1499-1519. DOI: 10.1080/15548627.2015.1063764.
- [5] GARCIA-MAYEA Y, MIR C, MUÑOZ L, et al. Autophagy inhibition as a promising therapeutic target for laryngeal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(12): 1525-1534. DOI: 10.1093/carcin/bgz080.
- [6] ABAD E, GARCÍA-MAYEA Y, MIR C, et al. Common metabolic pathways implicated in resistance to chemotherapy point to a key mitochondrial role in breast cancer [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2019, 18(2): 231-244. DOI: 10.1074/mcp.ra118.001102.
- [7] XIN L, ZHOU Q, YUAN Y W, et al. METase/lncRNA HULC/FoxM1 reduced cisplatin resistance in gastric cancer by suppressing autophagy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(10): 2507-2517. DOI: 10.1007/s00432-019-03015-w.
- [8] SUN X, ZHANG X, ZHAI H, et al. Chicoric acid (CA) induces autophagy in gastric cancer through promoting endoplasmic reticulum (ER) stress regulated by AMPK [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109144. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109144.
- [9] WANG J, GARBUTT C, MA H, et al. Expression and role of autophagy-associated p62 (SQSTM1) in multidrug resistant ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(1): 143-150. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.557.
- [10] SUN M Y, ZHU J Y, ZHANG C Y, et al. Autophagy regulated by lncRNA HOTAIR contributes to the cisplatin-induced resistance in endometrial cancer cells [J]. *Biotechnol Lett*, 2017, 39(10): 1477-1484. DOI: 10.1007/s10529-017-2392-4.
- [11] ZHUO Z H, YU H M. miR-205 inhibits cell growth by targeting AKT-mTOR signaling in progesterone-resistant endometrial cancer Ishikawa cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28042-28051. DOI: 10.18632/oncotarget.15886.
- [12] ZOU Y, CHEN M, ZHANG S, et al. TRPC5-induced autophagy promotes the TMZ-resistance of glioma cells via the CAMMK β /AMPK α /mTOR pathway [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(6): 3413-3423. DOI: 10.3892/or.2019.7095.
- [13] TALUKDAR S, PRADHAN A K, BHOOPATHI P, et al. MDA-9/Syntenin regulates protective autophagy in anoikis-resistant glioma stem cells [J]. *PNAS*, 2018, 115(22): 5768-5773. DOI: 10.1073/pnas.1721650115.
- [14] YU Y, XIANG N, LIN M, et al. miR-26a sensitizes melanoma cells to dabrafenib via targeting HMGB1-dependent autophagy pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3717-3726. DOI: 10.2147/dddt.s225671.
- [15] SHI C S, SHENDEROV K, HUANG N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3): 255-263. DOI: 10.1038/ni.2215.
- [16] LEVY J M, THOMPSON J C, GRIESINGER A M, et al. Autophagy inhibition improves chemosensitivity in BRAF(V600E) brain tumors [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(7): 773-780. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-0049.
- [17] ABEDIN M J, WANG D, MCDONNELL M A, et al. Autophagy delays apoptotic death in breast cancer cells following DNA damage [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(3): 500-510. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402039.
- [18] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42. DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018.
- [19] LEVINE B, KLIONSKY D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy [J]. *Dev Cell*, 2004, 6(4): 463-477. DOI: 10.1016/s1534-5807(04)00099-1.
- [20] PARK J M, SEO M, JUNG C H, et al. ULK1 phosphorylates Ser30 of BECN1 in association with ATG14 to stimulate autophagy induction [J]. *Autophagy*, 2018, 14(4): 584-597. DOI: 10.1080/15548627.2017.1422851.
- [21] RUSSELL R C, TIAN Y, YUAN H, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(7): 741-750. DOI: 10.1038/ncb2757.
- [22] WOLD M S, LIM J, LACHANCE V, et al. ULK1-mediated phosphorylation of ATG14 promotes autophagy and is impaired in Huntington's disease models [J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11(1): 76. DOI: 10.1186/s13024-016-0141-0.
- [23] DI BARTOLOMEO S, CORAZZARI M, NAZIO F, et al. The dynamic interaction of AMBRA1 with the dynein motor complex regulates mammalian autophagy [J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(1): 155-168. DOI: 10.1083/jcb.201002100.
- [24] WANG Y, LINA L, XU L, et al. Arctigenin enhances the sensitivity of cisplatin resistant colorectal cancer cell by activating autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(1): 20-26. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.086.
- [25] WANG M, HAN D, YUAN Z, et al. Long non-coding RNA H19 confers 5-Fu resistance in colorectal cancer by promoting SIRT1-mediated autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1149. DOI: 10.1038/s41419-018-1187-4.
- [26] BERMÚDEZ M, AGUILAR-MEDINA M, LIZÁRRAGA-VERDUGO E, et al. LncRNAs as regulators of autophagy and drug resistance in colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1008. DOI: 10.3389/fonc.2019.01008.
- [27] YAN S, ZHOU N, ZHANG D, et al. PFKFB3 inhibition attenuates oxaliplatin-induced autophagy and enhances its cytotoxicity in colon cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21). DOI: 10.3390/ijms20215415. DOI:10.3390/ijms20215415.
- [28] WANG X, LAN Z, HE J, et al. LncRNA SNHG6 promotes che-

- moreistance through ULK1-induced autophagy by sponging miR-26a-5p in colorectal cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 234. DOI: 10.1186/s12935-019-0951-6.
- [29] LIAO Y X, YU H Y, LV J Y, et al. Targeting autophagy is a promising therapeutic strategy to overcome chemoresistance and reduce metastasis in osteosarcoma [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(6): 1213-1222. DOI: 10.3892/ijo.2019.4902.
- [30] XIAO X, WANG W, LI Y, et al. HSP90AA1-mediated autophagy promotes drug resistance in osteosarcoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 201. DOI: 10.1186/s13046-018-0880-6.
- [31] LIU Y, GU S, LI H, et al. SNHG16 promotes osteosarcoma progression and enhances cisplatin resistance by sponging miR-16 to upregulate ATG4B expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(1): 127-133. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.08.019.
- [32] LIN J Z, WANG W W, HU T T, et al. FOXM1 contributes to docetaxel resistance in castration-resistant prostate cancer by inducing AMPK/mTOR-mediated autophagy [J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 481-489. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.014.
- [33] INAMURA S O, ITO H, TAGA M, et al. Low-dose docetaxel enhanced the anticancer effect of temsirolimus by overcoming autophagy in prostate cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(10): 5417-5425. DOI: 10.21873/anticancer.13735.
- [34] ZHANG Y, LI F, LIU L, et al. Salinomycin-induced autophagy blocks apoptosis via the ATG3/AKT/mTOR signaling axis in PC-3 cells [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 451-460. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.06.034.
- [35] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [36] MALHOTRA J, JABBOUR S, ORLICK M, et al. Phase Ib/II study of hydroxychloroquine in combination with chemotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2019, 21: 100158. DOI: 10.1016/j.ctarc.2019.100158.
- [37] ALJOHANI H, KONCAR R F, ZARZOUR A, et al. ROS₁ amplification mediates resistance to gefitinib in glioblastoma cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20388-20395. DOI: 10.18632/oncotarget.3981.
- [38] OKON I S, COUGHLAN K A, ZHANG M, et al. Gefitinib-mediated reactive oxygen specie (ROS) instigates mitochondrial dysfunction and drug resistance in lung cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(14): 9101-9110. DOI: 10.1074/jbc.M114.631580.
- [39] MENG J, CHANG C, CHEN Y, et al. EGCG overcomes gefitinib resistance by inhibiting autophagy and augmenting cell death through targeting ERK phosphorylation in NSCLC [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6033-6043. DOI: 10.2147/ott.s209441.
- [40] NAJAFI M, MORTEZAEE K, MAJIDPOOR J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers [J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116781. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116781.
- [41] GAO X, JIANG P, ZHANG Q, et al. Peglated-H1/pHGFK1 nanoparticles enhance anti-tumor effects of sorafenib by inhibition of drug-induced autophagy and stemness in renal cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 362. DOI: 10.1186/s13046-019-1348-z.
- [42] HUANG X, LI Y, SHOU L, et al. The molecular mechanisms underlying BCR/ABL degradation in chronic myeloid leukemia cells promoted by Beclin1-mediated autophagy [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5197-5208. DOI: 10.2147/cmar.s202442.
- [43] SPINELLO I, SAULLE E, QUARANTA M T, et al. The small-molecule compound AC-73 targeting CD147 inhibits leukemic cell proliferation, induces autophagy and increases the chemotherapeutic sensitivity of acute myeloid leukemia cells [J]. *Haematologica*, 2019, 104(5): 973-985. DOI: 10.3324/haematol.2018.199661.
- [44] XU R, JI Z, XU C, et al. The clinical value of using chloroquine or hydroxychloroquine as autophagy inhibitors in the treatment of cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(46): e12912. DOI: 10.1097/md.00000000000012912.
- [45] ZHANG Y, LIAO Z, ZHANG L J, et al. The utility of chloroquine in cancer therapy [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(5): 1009-1013. DOI: 10.1185/03007995.2015.1025731.
- [46] YANG Z J, CHEE C E, HUANG S, et al. The role of autophagy in cancer: therapeutic implications [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(9): 1533-1541. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-11-0047.
- [47] KARASIC T B, O'HARA M H, LOAIZA-BONILLA A, et al. Effect of gemcitabine and nab-paclitaxel with or without hydroxychloroquine on patients with advanced pancreatic cancer: a phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 993-998. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0684.

收稿日期: 2020-02-21 校稿: 李征 于静

本文引用格式: 李双辉, 陈艳华, 吕莹. 自噬与肿瘤化疗耐药的研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(3): 331-336. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.07.

Cite this article as: LI Shuanghui, CHEN Yanhua, LÜ Ying. Research progress on autophagy and chemotherapy resistance of cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(3): 331-336. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.07.