

## 自噬在胆管癌中的相关研究进展

王胤达, 朱李璐, 陈钟

王胤达, 朱李璐, 陈钟, 南通大学附属医院肝胆外科 江苏省南通市 226001

王胤达, 硕士, 主要从事肝胆肿瘤的临床与基础研究。

江苏省“科教兴卫工程”医学领军人才和创新团队基金资助项目, No. LJ201134

作者贡献分布: 本文综述由王胤达与朱李璐完成; 文献查找及汇总由王胤达与朱李璐完成; 陈钟审校。

通讯作者: 陈钟, 教授, 主任医师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院肝胆外科. [chenz9806@163.com](mailto:chenz9806@163.com)

收稿日期: 2015-05-25 修回日期: 2015-06-05

接受日期: 2015-06-15 在线出版日期: 2015-07-18

### Autophagy in cholangiocarcinoma

Yin-Da Wang, Li-Rong Zhu, Zhong Chen

Yin-Da Wang, Li-Rong Zhu, Zhong Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China  
Supported by: Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. LJ201134

Correspondence to: Zhong Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. [chenz9806@163.com](mailto:chenz9806@163.com)

Received: 2015-05-25 Revised: 2015-06-05

Accepted: 2015-06-15 Published online: 2015-07-18

### Abstract

Autophagy is a process through which cells utilize lysosomal hydrolases to degrade abnormal proteins and damaged organelles. This process allows cells to reuse degradation products and degrade harmful substances to maintain intracellular stability. Autophagy is normally maintained at a low level. Cells under unfavorable conditions activate autophagy to cope with unfavorable adverse factors. Autophagy participates in many physiological

and pathological processes, such as cell aging, bacterial invasion, neurodegenerative diseases, apoptosis and tumor development. Autophagy also plays important roles in tumorigenesis, tumor progression, metastasis, relapse, and drug resistance of a variety of tumors including cholangiocarcinoma. However, the detailed mechanisms remain unclear. Analysis of the mechanism and regulation of autophagy in the genesis and development of cholangiocarcinoma has important significance and application value. This review summarizes the advances in research of autophagy in cholangiocarcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholangiocarcinoma; Autophagy; Therapy

Wang YD, Zhu LR, Chen Z. Autophagy in cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(20): 3241-3246  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3241.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i20.3241>

### 摘要

自噬是细胞利用溶酶体降解细胞质异常蛋白质及受损细胞器等以重新利用胞内的降解物质、降解胞内有害物质的过程, 以维持细胞内环境稳定。正常情况下, 自噬维持在较低水平, 但当细胞处在不利因素条件下时, 自身自噬也会被激活应对不利因素。自噬参与许多生理和病理过程, 如细胞老化、细菌入侵、神经退行性疾病、细胞凋亡以及肿瘤的发生发展。自噬与包括胆管癌在内的多种肿瘤的发生、发展、转移、复发、耐药等方面有着重要作用, 但自噬在这些方面的详细机制仍不清楚。探讨分析自噬在胆管癌

### 背景资料

介于胆管癌的生物学特性, 目前除了手术, 放化疗效果都不如人意, 尤其其中晚期胆管癌患者的疗效及预后很差, 尽管不少新的治疗方案被证实有效, 但其总体预后仍无明显改善。自噬可以维持内环境稳定并参与许多生理和病理过程。自噬在胆管癌中的角色很复杂, 不同时期作用不尽相同。因此, 如何调控自噬治疗胆管癌是将是目前研究的一个热点。

### 同行评议者

韩天权, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

## ■ 研发前沿

近年来, 人们研究发现自噬参与包括肿瘤的发生发展和肿瘤耐药在内的许多生理和病理过程, 而其具体机制和具体作用十分复杂, 如何通过调控自噬作用并应用于相关疾病的治疗值得深入研究。

中的发生、发展中的作用机制和调控途径, 具有重要的意义和应用价值。本文对自噬在胆管癌中的研究进展进行综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胆管癌; 自噬; 治疗

**核心提示:** 胆管癌恶性程度高, 预后差, 且对放化疗均不敏感。自噬在多种肿瘤中的作用研究已较多, 有望成为肿瘤辅助治疗的重要手段, 但在胆管癌中的研究仍十分有限。本文对自噬在胆管癌中的研究进展进行综述。

王胤达, 朱李璐, 陈钟. 自噬在胆管癌中的相关研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(20): 3241-3246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3241.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i20.3241>

## 0 引言

胆管癌是一类起源于胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 约占所有胃肠道恶性肿瘤的3%, 其发病率正在世界范围内不断增加, 并且恶性程度高, 症状隐匿, 预后很差<sup>[1]</sup>。胆管癌根据其解剖部位可分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门部胆管癌和远端胆管癌<sup>[2]</sup>。目前, 手术仍然是治疗胆管癌的首选方式; 对于晚期胆管癌, 通常使用吉西他滨+顺铂的联合化疗方案<sup>[1,3]</sup>。然而胆管癌高度促结缔组织增生能力、丰富的肿瘤微环境及异质性决定了其对化疗药物的耐药性<sup>[1]</sup>。目前, 也没有针对胆管癌十分有效的靶向治疗方法<sup>[4]</sup>。近年来研究发现, 自噬与包括胆管癌在内的多种肿瘤的发生、发展密切相关, 并且自噬在肿瘤治疗、耐药中发挥着重要作用, 有望成为肿瘤辅助治疗的重要手段。已经有一些报告关于在胆管癌中自噬的作用<sup>[5-11]</sup>。然而, 其作用目前尚未明确, 探讨分析自噬在胆管癌中的发生、发展中的作用机制和调控途径, 具有重要的意义和应用价值。本文对自噬在胆管癌中的研究进展进行综述。

## 1 自噬及分型

细胞自噬(autophagy)是一种高度保守并且广泛存在于真核生物细胞中的过程<sup>[12]</sup>, 其主要功能为通过溶酶体降解系统, 对细胞内受损、变性或衰老的蛋白质及细胞器进行降解和再循

环利用, 避免大量有害物质蓄积对细胞造成伤害, 以维持正常细胞的内环境<sup>[13-15]</sup>。除了细胞的维护, 自噬参与许多生理和病理过程, 如细胞老化, 细菌入侵, 神经退行性疾病, 细胞凋亡以及肿瘤的发生发展<sup>[13,16]</sup>。

自噬分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)3种类型<sup>[17]</sup>。(1)巨自噬: 即通常所说的自噬, 是细胞质中可溶性蛋白及受损细胞器等被非溶酶体来源的双层膜结构所包裹形成自噬体, 再被运送至溶酶体与之融合形成自噬溶酶体并降解其内成分; (2)微自噬: 降解物直接被自身溶酶体膜包裹形成一个内在的囊泡并降解; (3)CMA: 仅存在于哺乳动物细胞中, 是指分子伴侣蛋白识别并与要被降解的可溶性蛋白质结合形成复合物转运入溶酶体进行降解。

## 2 自噬与肿瘤

随着自噬的深入研究, 人们发现自噬活性的调节与mTOR(mammalian target of rapamycin)信号途径、RAS-RAF-1-MEKERK1/2信号转导通路、磷酸肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt(PKB)途径、内质网压力应激反应及死亡相关蛋白激酶(the death-associated protein kinase, DAPK)等信号通路有关<sup>[18-20]</sup>, 而这些通路及蛋白应激反应也与肿瘤形成密切相关。这充分表明了在肿瘤的形成、发展、浸润转移和耐药中, 自噬扮演了十分重要的角色。一方面, 肿瘤细胞通过自噬以适应各种存活压力, 如癌基因、缺氧、内质网应激、肿瘤微环境、药物作用等; 另一方面自噬过度激活也会引起细胞发生程序性死亡, 不同于凋亡, 这种死亡方式被称为II型程序性细胞死亡<sup>[21,22]</sup>。

**2.1 自噬对肿瘤发生的双重作用** 自噬在肿瘤形成的早期起着抑制的作用, 而在肿瘤形成之后, 又转变为促进肿瘤的生长, 特别是在实体肿瘤中, 肿瘤细胞大量快速增长, 大量增生的肿瘤细胞会导致营养和生长因子缺乏以及氧气供应减少, 尤其是在肿瘤自身血管网还未建立完善之前, 特别是肿瘤组织的中央区域, 而自噬可为肿瘤细胞提供必要的生长所需物质<sup>[12-15]</sup>。因此, 自噬既可以抑制肿瘤的形成, 也可以保护肿瘤细胞免遭各种有害因素的损伤<sup>[23,24]</sup>。自噬的这种双面作用必须根据具体的肿瘤具体情况而言。

2.1.1 自噬可保护肿瘤: 肿瘤细胞具有代谢快以及对营养和能量的需求高等特点, 从肿瘤初发时期自身血管网还未建立完善, 到肿瘤不断快速增殖致使新生血管供不应求, 再到肿瘤细胞脱离原发灶游走等都会出现营养不足或供应中断, 而肿瘤得以度过这一危机的最大原因是其高自噬活性<sup>[12-15]</sup>。此外, 当进行化放疗时, 大量肿瘤细胞发生坏死或凋亡, 而受损的细胞也会受药物及射线的影响, 产生大量的受损细胞器和蛋白质等有害物质, 这时, 高自噬活性可使肿瘤细胞及时清除这些有害物质以避免触发程序性死亡通路, 同时还能提供应急代谢物质和能量, 为受损细胞器和DNA的修复提供物质条件并争取一定时间, 从而使处于凋亡性细胞死亡的肿瘤细胞得以存活<sup>[12-15]</sup>。“失巢凋亡”是细胞与胞外基质或者毗邻细胞脱离接触而诱发的特殊细胞程序性死亡, 然而肿瘤细胞能够克服这种程序性死亡, 使其在血管缺失的情况下得以继续存活, 其中自噬发挥了关键性的作用<sup>[25,26]</sup>。活性氧(reactive oxygen species, ROS)系统通过各种途径激活自噬, 其中包括自噬相关基因(autophagy-related gene, *ATG*)4的直接修饰, 高迁移率族蛋白B1(human high-mobility group box-1, HMGB1)表达增加, 同时胞外释放量也增加。而当自噬过程被ROS激活后, 自噬可通过降解受损的线粒体和氧化蛋白, 反而减轻ROS引起的损伤, 从而起到对肿瘤细胞的保护性作用<sup>[27]</sup>。所以, 在晚期肿瘤化疗过程中, 抑制肿瘤细胞自噬对其治疗有着重要意义。

2.1.2 自噬可抑制肿瘤发生: 自噬作用虽然可以缓解细胞的代谢压力, 并且保持细胞活性, 可以认为, 自噬作用是肿瘤细胞的生存机制。然而自噬在肿瘤发生初期可以抑制肿瘤细胞恶性转化。在乳腺癌和卵巢癌患者中都发现Beclin1(*BECN1*)基因拷贝丢失, 提示自噬抑制肿瘤发生。*BECN1*是酵母ATG6蛋白的哺乳类同源体。而Yue等<sup>[28]</sup>的研究发现*BECN1*基因敲除的杂合小鼠多种肿瘤发生率都明显上升。而Mizushima等<sup>[29]</sup>建立了ATG5敲除的小鼠模型, 这种杂合小鼠更易被诱导发生肝癌, 并且敲低ATG7在肝脏中的表达后可以诱发肝脏良性肿瘤。Inami等<sup>[30]</sup>研究也得到相似的结果。Degenhardt等<sup>[31]</sup>研究进一步证实了自噬抑制肿瘤的机制, 他们发现在自噬和凋亡缺失的细胞中, 肿瘤发生率更高; 坏死和炎症可以形成促

进肿瘤生长的微环境, 而研究表明自噬降低容易导致不稳定基因组和非整倍体的形成, 从而促使肿瘤发生。另外, 抑制自噬可使p62蛋白表达增加, 进而下调细胞核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B), 使ROS增加, 从而使DNA损伤增加<sup>[32]</sup>。p62能与泛素化蛋白结合并将目标蛋白输送至自噬溶酶体进行降解。此外, p62蛋白还能与Keap1结合, 下调核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, NRF2), 从而促进肿瘤发生, 但其具体机制目前仍不清楚<sup>[33,34]</sup>。总之, 自噬通路下游分子p62过表达导致NRF2蛋白持续激活对肿瘤的发生有着十分重要的作用<sup>[30]</sup>。

2.2 自噬在肿瘤治疗中的作用 目前临床有些药物如广泛应用于M3型急性非淋巴细胞白血病的三氧化二砷( $As_2O_3$ )被证明可能是通过自噬作用抑制肿瘤增殖。Goussetis等<sup>[35,36]</sup>研究表明 $As_2O_3$ 主要是通过激活自噬作用, 从而诱导白血病细胞自噬性细胞死亡; 而抑制自噬均可阻止 $As_2O_3$ 诱导的细胞死亡。然而在肿瘤化疗过程中, 大量肿瘤细胞的死亡促进其发生自噬以度过危机, 进而使一部分肿瘤细胞得以存活<sup>[21,37]</sup>。Ajabnoor等<sup>[38]</sup>研究发现, 紫杉类药物可诱导细胞凋亡因子的缺失从而造成肿瘤细胞凋亡作用减弱, 同时自噬水平得到增强, 说明自噬过程是肿瘤耐药的原因之一。Huang等<sup>[39,40]</sup>进一步阐述了自噬促进耐药的机制, 研究显示HMGB1通过与BECN1结合干扰BECN1-PI3KC3复合物的形成从而促进自噬发生, 造成骨肉瘤耐药的发生。而近期研究<sup>[41,42]</sup>发现顺铂、奥沙利铂以及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)等化疗药物各自都可以诱导胃癌细胞保护性自噬, 而化疗药物联合自噬抑制剂氯喹应用, 可以提高胃癌细胞凋亡率。同样抑制自噬, 对肿瘤化放疗的增敏作用也在神经胶质瘤<sup>[43-45]</sup>、结肠癌<sup>[46-48]</sup>、乳腺癌<sup>[49-51]</sup>等肿瘤的相关研究中得到证实。上述研究表明在辅助治疗过程中抑制自噬的发生, 可以起到增敏作用, 提高辅助治疗的疗效, 可能是一种新的肿瘤治疗方式。然而由于肿瘤细胞的组织类型和所受的刺激类型不同, 故当同一化疗药物或放疗作用于不同肿瘤细胞、化放疗作用于同一肿瘤细胞, 以及同一肿瘤不同时期时, 自噬的作用可能都不同<sup>[52]</sup>。因此, 自噬在肿瘤治疗中的作用仍需进一步研究。

#### ■ 相关报道

Hong等研究发现抑制自噬可以增加胆管癌细胞对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)化疗的敏感性。



## ■应用要点

通过研究不同方法调控不同时期胆管癌中自噬的水平, 可能成为胆管癌的治疗一种新策略。

## 3 自噬与胆管癌

虽然自噬在许多肿瘤中的作用及机制研究较多, 但其在胆管癌中的研究目前仍十分有限。

**3.1 自噬在胆管癌中作用** 在同一肿瘤的不同时期, 自噬的作用也不相同, 胆管癌也一样。Sasaki等<sup>[11]</sup>研究发现在肝内胆管结石伴多发胆管上皮癌变早期阶段, 自噬作用是显著增加的; 如果这一阶段下调自噬水平, 则可能导致胆管上皮癌变早期阶段进一步向胆管癌发展。上述研究表明, 在胆管癌发生初期, 自噬水平的增加可能是机体对肿瘤发生后的一个反应; 机体通过增加自噬水平, 促进早期肿瘤细胞程序性死亡, 从而起到抑制肿瘤进一步发展的作用。Dong等<sup>[5]</sup>研究发现自噬基因*BECN1*在78%的ICC患者标本表达, *BECN1*低表达患者无病生存率和总生存率均比高表达患者要低, 其可能成为ICC的新型预后标志物; 60.9%的患者原发肿瘤中*BECN1*呈高表达而转移灶中则呈低表达, 30.4%的患者原发肿瘤和转移灶中均呈低表达, 只有8.7%的患者表现为原发肿瘤中低表达而转移灶中高表达, 说明*BECN1*蛋白的表达ICC与侵袭和转移相关。而Wang等<sup>[6]</sup>在对*BECN1*表达与肝内胆管细胞癌和肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC)临床病理及预后的影响的研究中进一步证实了这一结果。Nitta等<sup>[7]</sup>对自噬相关蛋白Ambra1的研究中发现, Ambra1表达增加, 胆管癌细胞的侵袭活性显著升高, 抑制自噬则能降低其侵袭性; 同时发现抑制自噬还能显著降低转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 1诱导的细胞侵袭; 此外Ambra1与Snail[上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)的主要转录因子]的表达呈正相关, 进一步证明了自噬可能参与EMT相关的胆管癌细胞侵袭。而Thongchot等<sup>[8]</sup>研究发现, 低氧诱导的自噬能提高胆管癌细胞的迁移能力, 并且提示其预后不佳。结合以上所有相关研究, 我们可以得出这样一个结论: 在肿瘤发生初期, 机体通过增加自噬作用来抑制肿瘤的进一步演化; 而在肿瘤形成后, 肿瘤细胞则能通过调控自身的自噬水平来应对外界各种压力以保持部分肿瘤细胞得以存活。然而上述对自噬在胆管癌中作用和机制研究仍处于较浅层的方面, 仍需更深入的研究。

**3.2 抑制自噬对胆管癌化疗的增敏作用** 众所周

知, 目前仍无针对胆管癌的有效化放疗方案, 虽然吉西他滨+顺铂的联合化疗方案被证明能够一定程度上提高患者的存活期<sup>[1,3]</sup>, 但其总体效果仍十分有限。目前, 已经有很多报道提示调控自噬可以增加肿瘤对放化疗的敏感性, 同样情况也适用于胆管癌。近期, Hou等<sup>[9]</sup>研究发现, 使用自噬抑制剂或敲除*BECN1*基因可以抑制肿瘤的生长, 同时能增加ICC细胞对化疗药物的敏感性, 从而进一步诱导肿瘤细胞的死亡。而最近Hong等<sup>[10]</sup>的研究发现辣椒素(capsaicin)可以抑制5-Fu诱导的胆管癌细胞自噬, 并且增加了化疗敏感性。这些研究给胆管癌的辅助治疗带来了新的希望, 有望改善目前化疗方案的疗效以及提供新的靶向治疗方向。但是, 目前相关的研究很少, 且多停留在针对晚期或术后胆管癌患者方面, 通过抑制自噬对化疗增敏; 而针对早期肿瘤发生方面调控自噬的研究更少, 故各方面仍需更要进一步研究。

## 4 结论

自噬在肿瘤细胞中的作用虽与正常细胞相似, 但肿瘤细胞在发生发展或干预过程中面临着自身或外界的压力较大, 并且在不同肿瘤或同一肿瘤的不同时期, 或在肿瘤的治疗期间, 自噬的作用都不尽相同。因而要根据各个肿瘤的特异性来认识利用自噬, 这同样适用于胆管癌。然而目前, 自噬在胆管癌中的研究十分有限, 其具体机制和作用仍然需要进一步研究。虽然已有抑制自噬可增加胆管癌化疗敏感性的报道, 但在治疗过程中到底应该促进自噬的发生进而提高对肿瘤产生杀伤性作用, 还是抑制自噬以增加化疗药物的敏感性, 还是两者可以兼得, 仍需进一步的临床研究。总之, 随着对胆管癌中自噬的研究深入, 相信调控自噬这一方式将给胆管癌的治疗带来新的希望。

## 5 参考文献

- 1 Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 383: 2168-2179 [PMID: 24581682 DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61903-0]
- 2 Ghouri YA, Mian I, Blechacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog* 2015; 14: 1 [PMID: 25788866 DOI: 10.4103/1477-3163.151940]
- 3 Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 13-21.e1; quiz e3-e4 [PMID: 22982100 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.009]
- 4 Huang Y, Li X, Zhao Y. Progression of targeted therapy in advanced cholangiocarcinoma. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 122-127 [PMID: 25937773 DOI: 10.1016/j.ccr.2015.03.001]

- 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.01]
- 5 Dong LW, Hou YJ, Tan YX, Tang L, Pan YF, Wang M, Wang HY. Prognostic significance of Beclin 1 in intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Autophagy* 2011; 7: 1222-1229 [PMID: 21654208 DOI: 10.4161/auto.7.10.16610]
  - 6 Wang TT, Cao QH, Chen MY, Xia Q, Fan XJ, Ma XK, Lin Q, Jia CC, Dong M, Ruan DY, Lin ZX, Wen JY, Wei L, Li X, Chen ZH, Wang L, Wu XY, Wan XB. Beclin 1 deficiency correlated with lymph node metastasis, predicts a distinct outcome in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e80317 [PMID: 24303007 DOI: 10.1371/journal.pone.0080317]
  - 7 Nitta T, Sato Y, Ren XS, Harada K, Sasaki M, Hirano S, Nakanuma Y. Autophagy may promote carcinoma cell invasion and correlate with poor prognosis in cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4913-4921 [PMID: 25197362]
  - 8 Thongchot S, Yongvanit P, Loilome W, Seubwai W, Phunichom K, Tassaneeyakul W, Pairojkl C, Promkottra W, Techasen A, Namwat N. High expression of HIF-1 $\alpha$ , BNIP3 and PI3KC3: hypoxia-induced autophagy predicts cholangiocarcinoma survival and metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5873-5878 [PMID: 25081716]
  - 9 Hou YJ, Dong LW, Tan YX, Yang GZ, Pan YF, Li Z, Tang L, Wang M, Wang Q, Wang HY. Inhibition of active autophagy induces apoptosis and increases chemosensitivity in cholangiocarcinoma. *Lab Invest* 2011; 91: 1146-1157 [PMID: 21647092 DOI: 10.1038/labinvest.2011.97]
  - 10 Hong ZF, Zhao WX, Yin ZY, Xie CR, Xu YP, Chi XQ, Zhang S, Wang XM. Capsaicin enhances the drug sensitivity of cholangiocarcinoma through the inhibition of chemotherapeutic-induced autophagy. *PLoS One* 2015; 10: e0121538 [PMID: 25933112 DOI: 10.1371/journal.pone.0121538]
  - 11 Sasaki M, Nitta T, Sato Y, Nakanuma Y. Autophagy may occur at an early stage of cholangiocarcinogenesis via biliary intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 2015; 46: 202-209 [PMID: 25466963 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.09.016]
  - 12 Kuma A, Hatano M, Matsui M, Yamamoto A, Nakaya H, Yoshimori T, Ohsumi Y, Tokuhisa T, Mizushima N. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* 2004; 432: 1032-1036 [PMID: 15525940 DOI: 10.1038/nature03029]
  - 13 Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell* 2011; 147: 728-741 [PMID: 22078875 DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.026]
  - 14 He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009; 43: 67-93 [PMID: 19653858 DOI: 10.1146/annurev-genet-102808-114910]
  - 15 Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Mishima K, Saito I, Okano H, Mizushima N. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature* 2006; 441: 885-889 [PMID: 16625204 DOI: 10.1038/nature04724]
  - 16 Li X, Xu HL, Liu YX, An N, Zhao S, Bao JK. Autophagy modulation as a target for anticancer drug discovery. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 612-624 [PMID: 23564085 DOI: 10.1038/aps.2013.23]
  - 17 Yoshimori T. Autophagy: a regulated bulk degradation process inside cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 453-458 [PMID: 14684184]
  - 18 Poornima P, Weng CF, Padma VV. Neferine from *Nelumbo nucifera* induces autophagy through the inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway and ROS hyper generation in A549 cells. *Food Chem* 2013; 141: 3598-3605 [PMID: 23993526 DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.05.138]
  - 19 Wang RC, Wei Y, An Z, Zou Z, Xiao G, Bhagat G, White M, Reichelt J, Levine B. Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation. *Science* 2012; 338: 956-959 [PMID: 23112296 DOI: 10.1126/science.1225967]
  - 20 Zhou S, Zhao L, Kuang M, Zhang B, Liang Z, Yi T, Wei Y, Zhao X. Autophagy in tumorigenesis and cancer therapy: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Cancer Lett* 2012; 323: 115-127 [PMID: 22542808 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.017]
  - 21 Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008; 451: 1069-1075 [PMID: 18305538 DOI: 10.1038/nature06639]
  - 22 Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? *J Clin Invest* 2005; 115: 2679-2688 [PMID: 16200202 DOI: 10.1172/jci26390]
  - 23 Chen S, Rehman SK, Zhang W, Wen A, Yao L, Zhang J. Autophagy is a therapeutic target in anticancer drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1806: 220-229 [PMID: 20637264 DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.07.003]
  - 24 Chen N, Debnath J. Autophagy and tumorigenesis. *FEBS Lett* 2010; 584: 1427-1435 [PMID: 20035753 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.12.034]
  - 25 Kenific CM, Thorburn A, Debnath J. Autophagy and metastasis: another double-edged sword. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 241-245 [PMID: 19945838 DOI: 10.1016/j.ceb.2009.10.008]
  - 26 Horbinski C, Mojesky C, Kyprianou N. Live free or die: tales of homeless (cells) in cancer. *Am J Pathol* 2010; 177: 1044-1052 [PMID: 20639456 DOI: 10.2353/ajpath.2010.091270]
  - 27 Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends Biochem Sci* 2011; 36: 30-38 [PMID: 20728362 DOI: 10.1016/j.tibs.2010.07.007]
  - 28 Yue Z, Jin S, Yang C, Levine AJ, Heintz N. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 15077-15082 [PMID: 14657337 DOI: 10.1073/pnas.2436255100]
  - 29 Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 2010; 140: 313-326 [PMID: 20144757 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.028]
  - 30 Inami Y, Waguri S, Sakamoto A, Kouno T, Nakada K, Hino O, Watanabe S, Ando J, Iwadata M, Yamamoto M, Lee MS, Tanaka K, Komatsu M. Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Biol* 2011; 193: 275-284 [PMID: 21482715 DOI: 10.1083/jcb.201102031]
  - 31 Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, Mukherjee C, Shi Y, Gélinas

## ■名词解释

细胞自噬(auto-phagy): 一种高度保守且广泛存在于真核生物细胞中的过程, 主要利用溶酶体降解细胞质中异常蛋白质及受损细胞器等, 同时重新利用胞内的降解物质、降解胞内有害物质, 以维持细胞内环境稳定, 并参与许多生理和病理过程。

# 同行评价

自噬对肿瘤的作用尚不完全清楚, 有促进作用和抑制作用, 以及对肿瘤的治疗也有一定影响, 而自噬在胆管癌中研究较少, 因此, 有较积极的研究意义。

- C, Fan Y, Nelson DA, Jin S, White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10: 51-64 [PMID: 16843265 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.06.001]
- 32 Liu L, McKeenhan WL, Wang F, Xie R. MAP1S enhances autophagy to suppress tumorigenesis. *Autophagy* 2012; 8: 278-280 [PMID: 22301994 DOI: 10.4161/auto.8.2.18939]
- 33 Kwon J, Han E, Bui CB, Shin W, Lee J, Lee S, Choi YB, Lee AH, Lee KH, Park C, Obin MS, Park SK, Seo YJ, Oh GT, Lee HW, Shin J. Assurance of mitochondrial integrity and mammalian longevity by the p62-Keap1-Nrf2-Nqo1 cascade. *EMBO Rep* 2012; 13: 150-156 [PMID: 22222206 DOI: 10.1038/embor.2011.246]
- 34 Stępkowski TM, Kruszkowski MK. Molecular cross-talk between the NRF2/KEAP1 signaling pathway, autophagy, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 1186-1195 [PMID: 21295136 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.033]
- 35 Goussetis DJ, Altman JK, Glaser H, McNeer JL, Tallman MS, Platanias LC. Autophagy is a critical mechanism for the induction of the antileukemic effects of arsenic trioxide. *J Biol Chem* 2010; 285: 29989-29997 [PMID: 20656687 DOI: 10.1074/jbc.M109.090530]
- 36 Goussetis DJ, Gounaris E, Wu EJ, Vakana E, Sharma B, Bogoy M, Altman JK, Platanias LC. Autophagic degradation of the BCR-ABL oncoprotein and generation of antileukemic responses by arsenic trioxide. *Blood* 2012; 120: 3555-3562 [PMID: 22898604 DOI: 10.1182/blood-2012-01-402578]
- 37 Liang C, Feng P, Ku B, Dotan I, Canaani D, Oh BH, Jung JU. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 688-699 [PMID: 16799551 DOI: 10.1038/ncb1426]
- 38 Ajabnoor GM, Crook T, Coley HM. Paclitaxel resistance is associated with switch from apoptotic to autophagic cell death in MCF-7 breast cancer cells. *Cell Death Dis* 2012; 3: e260 [PMID: 22278287 DOI: 10.1038/cddis.2011.139]
- 39 Huang J, Ni J, Liu K, Yu Y, Xie M, Kang R, Vernon P, Cao L, Tang D. HMGB1 promotes drug resistance in osteosarcoma. *Cancer Res* 2012; 72: 230-238 [PMID: 22102692 DOI: 10.1158/0008-5472.can-11-2001]
- 40 Huang J, Liu K, Yu Y, Xie M, Kang R, Vernon P, Cao L, Tang D, Ni J. Targeting HMGB1-mediated autophagy as a novel therapeutic strategy for osteosarcoma. *Autophagy* 2012; 8: 275-277 [PMID: 22301993 DOI: 10.4161/auto.8.2.18940]
- 41 Zhang HQ, He B, Fang N, Lu S, Liao YQ, Wan YY. Autophagy inhibition sensitizes cisplatin cytotoxicity in human gastric cancer cell line SGC7901. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 4685-4688 [PMID: 24083726]
- 42 Xu L, Qu XJ, Liu YP, Xu YY, Liu J, Hou KZ, Zhang Y. Protective autophagy antagonizes oxaliplatin-induced apoptosis in gastric cancer cells. *Chin J Cancer* 2011; 30: 490-496 [PMID: 21718595 DOI: 10.5732/cjc.010.10518]
- 43 Ito H, Daido S, Kanzawa T, Kondo S, Kondo Y. Radiation-induced autophagy is associated with LC3 and its inhibition sensitizes malignant glioma cells. *Int J Oncol* 2005; 26: 1401-1410 [PMID: 15809734 DOI: 10.3892/ijo.26.5.1401]
- 44 Lomonaco SL, Finniss S, Xiang C, Decarvalho A, Umansky F, Kalkanis SN, Mikkelsen T, Brodie C. The induction of autophagy by gamma-radiation contributes to the radioresistance of glioma stem cells. *Int J Cancer* 2009; 125: 717-722 [PMID: 19431142 DOI: 10.1002/ijc.24402]
- 45 Shingu T, Fujiwara K, Böglér O, Akiyama Y, Moritake K, Shinojima N, Tamada Y, Yokoyama T, Kondo S. Stage-specific effect of inhibition of autophagy on chemotherapy-induced cytotoxicity. *Autophagy* 2009; 5: 537-539 [PMID: 19270491 DOI: 10.4161/auto.5.4.8164]
- 46 Carew JS, Medina EC, Esquivel JA, Mahalingam D, Swords R, Kelly K, Zhang H, Huang P, Mita AC, Mita MM, Giles FJ, Nawrocki ST. Autophagy inhibition enhances vorinostat-induced apoptosis via ubiquitinated protein accumulation. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 2448-2459 [PMID: 19583815 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00832.x]
- 47 Apel A, Herr I, Schwarz H, Rodemann HP, Mayer A. Blocked autophagy sensitizes resistant carcinoma cells to radiation therapy. *Cancer Res* 2008; 68: 1485-1494 [PMID: 18316613 DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-0562]
- 48 Selvakumaran M, Amaravadi RK, Vasilevskaya IA, O'Dwyer PJ. Autophagy inhibition sensitizes colon cancer cells to antiangiogenic and cytotoxic therapy. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2995-3007 [PMID: 23461901 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-1542]
- 49 Abedin MJ, Wang D, McDonnell MA, Lehmann U, Kelekar A. Autophagy delays apoptotic death in breast cancer cells following DNA damage. *Cell Death Differ* 2007; 14: 500-510 [PMID: 16990848 DOI: 10.1038/sj.cdd.4402039]
- 50 Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Autophagy facilitates the development of breast cancer resistance to the anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab. *PLoS One* 2009; 4: e6251 [PMID: 19606230 DOI: 10.1371/journal.pone.0006251]
- 51 Lv S, Wang X, Zhang N, Sun M, Qi W, Li Y, Yang Q. Autophagy facilitates the development of resistance to the tumor necrosis factor superfamily member TRAIL in breast cancer. *Int J Oncol* 2015; 46: 1286-1294 [PMID: 25572822 DOI: 10.3892/ijo.2014.2812]
- 52 Wang Y, Singh R, Massey AC, Kane SS, Kaushik S, Grant T, Xiang Y, Cuervo AM, Czaja MJ. Loss of macroautophagy promotes or prevents fibroblast apoptosis depending on the death stimulus. *J Biol Chem* 2008; 283: 4766-4777 [PMID: 18073215 DOI: 10.1074/jbc.M706666200]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

