

- in vitro and in vivo through regulating ERK/JNK signaling pathway via targeting miR-203 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(5): 2491-2504.
- [21] ZHONG Q, CHEN Y, CHEN Z. LncRNA MINCR regulates irradiation resistance in nasopharyngeal carcinoma cells via the microRNA-223/ZEB1 axis [J]. Cell Cycle, 2020, 19(1): 53-66.
- [22] REN S, LI G, LIU C, et al. Next generation deep sequencing identified a novel lncRNA n375709 associated with paclitaxel resistance in nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncol Rep, 2016, 36(4): 1861-1867.
- [23] ZHU Y, HE D, BO H, et al. The MRV11-AS1/ATF3 signaling loop sensitizes nasopharyngeal cancer cells to paclitaxel by regulating the Hippo-TAZ pathway [J]. Oncogene, 2019, 38(32): 6065-6081.
- [24] GUO Z, WANG Y, ZHAO Y, et al. Genetic polymorphisms of long non-coding RNA GAS5 predict platinum-based concurrent chemoradiotherapy response in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 62286-62297.
- [25] WANG Y, GUO Z, ZHAO Y, et al. Genetic polymorphisms of lncRNA-p53 regulatory network genes are associated with concurrent chemoradiotherapy toxicities and efficacy in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8320.
- [26] GUO Z, WANG Y J, HE B S, et al. Linc00312 Single nucleotide polymorphism as biomarker for chemoradiotherapy induced hematotoxicity in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 6707821.
- [27] NIE Y, LIU X, QU S, et al. Long non-coding RNA HO-TAIR is an independent prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma progression and survival [J]. Cancer Sci, 2013, 104(4): 458-464.
- [28] LIU Z B, TANG C, JIN X, et al. Increased expression of lncRNA SNHG12 predicts a poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma and regulates cell proliferation and metastasis by modulating Notch signal pathway [J]. Cancer Biomark, 2018, 23(4): 603-613.
- [29] GAO W, CHAN J Y, WONG T S. Differential expression of long noncoding RNA in primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 404567.
- [30] WANG Y Q, CHEN Y P, ZHANG Y, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in non-disseminated nasopharyngeal carcinoma; a large-scale cohort study [J]. Int J Cancer, 2018, 142(12): 2558-2566.
- [31] CHEN Y P, YIN J H, LI W F, et al. Single-cell transcriptomics reveals regulators underlying immune cell diversity and immune subtypes associated with prognosis in nasopharyngeal carcinoma [J]. Cell Res, 2020, 30(11): 1024-1042.
- [32] LIANG Y L, ZHANG Y, TAN X R, et al. A lncRNA signature associated with tumor immune heterogeneity predicts distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2996.

(收稿日期: 2022-11-06 修回日期: 2023-03-10)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.15.028

自噬在非小细胞肺癌中的研究进展*

景学芬 综述, 王翠峰[△] 审校

包头医学院第一附属医院检验科, 内蒙古包头 014010

摘要: 非小细胞肺癌以其较高的发病率和病死率逐渐引起人们的重视。而自噬作为一种重要的细胞程序性死亡途径, 可在肿瘤早期起到抑制作用, 晚期又起到促进作用, 与肿瘤的进展、转移及耐药性息息相关。明确自噬与非小细胞肺癌发展间的关系, 可为探寻非小细胞肺癌的发病机制、早期诊断及制订精准的治疗方式提供新的方向。

关键词: 自噬; 非小细胞肺癌; 研究进展; 耐药性

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)15-2263-05

Research progress of autophagy in non-small cell lung cancer*

JING Xuefen, WANG Cuifeng[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Baotou

Medical College, Baotou, InnerMongolia 014010, China

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) has attracted more and more attention due to its high inci-

* 基金项目: 内蒙古自然科学基金项目(2021MS08004); 包头医学院科学研究基金项目(BYJJ-QWB 202230)。

[△] 通信作者, E-mail: wangcuifeng1973@vip.sina.com。

dence and mortality. As an important programmed cell death pathway, autophagy can act as a tumor suppressor in the early stage and a promoter in the late stage, and it is closely related to tumor progression, metastasis and drug resistance. Understanding the relationship between autophagy and the development of NSCLC can provide a new direction for exploring the pathogenesis, early diagnosis and accurate treatment of NSCLC.

Key words: autophagy; non-small cell lung cancer; research progress; drug resistance

非小细胞肺癌(NSCLC)是人类最常见的癌症,近年来 NSCLC 虽在诊断及治疗方面有了更进一步的提升,但对于实现肿瘤的早期诊断和精准治疗仍有不足,致使患者的 5 年生存率不超过 20.00%^[1]。因此探讨 NSCLC 发病的分子机制,提高 NSCLC 的早期诊断率及制订有效的治疗方式势在必行。

自噬是一种重要的能量代谢途径,它可接受自噬相关分子及基因的调控来维持真核细胞的稳态。有研究发现自噬在 NSCLC 发展的各阶段表现不同,不同阶段发生的自噬也会导致肿瘤治疗耐药性的产生^[2]。因此探究自噬在 NSCLC 中的表现,对 NSCLC 的诊断和治疗尤为重要。本文通过查阅相关资料探讨自噬在 NSCLC 进展过程中可能存在的分子调节机制,为 NSCLC 早期诊断提供新见解,同时归纳总结其在 NSCLC 治疗中的实际应用价值,为 NSCLC 的精准治疗提供新方向。

1 自噬在 NSCLC 诊断中的价值

1.1 自噬与肿瘤的发生相关 自噬通常被认为是一种重要的程序性细胞死亡^[3],通过多种调节因子的共同作用来维持真核细胞的稳态,其中巨自噬作为自噬的代表被研究得最广,它一般是由成核、延伸、自噬-溶酶体的形成及降解 4 部分组成。由多个分子复合物执行自噬每个阶段的关键过程,包括 ULK1 复合物(ULK1、FIP 00、ATG13L 和 ATG101)、VPS34 复合物(VPS15、VPS34、Beclin-1、ATG14 或 UVRAG)、泛素样偶联系统(ATG5、ATG1、ATG16L)及 LC3 偶联系统^[4]。王婧喆等^[5]研究表明 mTOR、Beclin-1 及 LC3-II 在 NSCLC 的发生及发展过程中发挥着重要的作用,其中 mTOR 作为自噬现象中最重要上游负向调控信号分子,主要作用于自噬诱导阶段;Beclin-1 和 LC3 分别是 Atg8 家族和 PI3K 复合物中的重要组成部分,Beclin-1 是自噬体成核的关键,LC3-II 主要参与自噬的最后阶段。由于 LC3-II 型与成熟后的自噬小体数量呈正相关^[6],故 LC3-II 可间接反映细胞的自噬程度,现已被用作自噬现象的特异性标志物。Beclin-1 可通过抑制肿瘤坏死后炎症的增殖及减少炎症细胞分泌的特殊生化成分进而使肿瘤血管生成减少,最终降低肿瘤扩散的风险。有研究证实 Beclin-1 对 NSCLC 有抑制作用,且其低表达与肿瘤患者较短生存期显著相关^[7]。在肺癌细胞中 mTOR 表达通常

被上调,起到抑制自噬的作用^[8]。也有相关研究表明,若 mTOR 信号传导下调,会激活 AMPK,从而导致 ULK1 的活化^[9]。活化后的 ULK1 与 ATG13、ATG101 和 FIP200 相结合组成复合物。ULK1 的活化状态能够促进自噬起始靶蛋白 Beclin-1 和 VPS34 的磷酸化。而 VPS34 可以进一步促催化 LC3-I 向 LC3-II 的转化,进而促进自噬小体的形成,最终会导致 Beclin-1 和 LC3 的表达水平增加,也就是自噬现象增加。因此,mTOR、Beclin-1 及 LC3-II 在自噬中均发挥着重要作用。

1.2 细胞自噬抑制 NSCLC 的进展 细胞自噬可通过维持基因组稳定性、促进细胞程序性死亡(PCD)、参与免疫反应等途径起到抑制 NSCLC 发生的作用^[10]。(1)自噬维持基因组稳定性:临床约 50.00% 的 NSCLC 患者发生 p53 突变^[11],而增强分子伴侣介导的自噬不仅可以帮助降解突变型 p53,还可以促进 p53 介导的细胞衰老,抑制早期癌症的发展。同时有研究发现抑制细胞自噬会导致 p62 累积,累积的 p62 可通过增加内质网应激和 DNA 损伤应激水平促进 NSCLC 发生并导致预后不佳^[6]。通过诱导自噬清除累积的 p62 则可以起到抑制肿瘤、改善预后的作用。(2)自噬促进 PCD:PCD 可以阻止癌细胞的存活和增殖,而癌细胞的高度遗传不稳定性则使其对 PCD 机制产生抗性^[12]。有研究显示,自噬可协同其他 PCD 机制通过调节细胞周期而达到抑制肿瘤细胞增殖的作用^[13]。(3)自噬参与免疫反应:细胞自噬不仅可以通过促进细胞因子的产生和吞噬作用促进天然免疫,还可以通过其抗原的呈递潜能参与适应性免疫^[14]。有研究显示,病毒(如 EB 病毒)及细菌(如肺炎支原体)的感染与 NSCLC 的发生具有相关性,机体可以通过选择性自噬机制清除这些病原体^[15-16]。但需注意的是,通过异种吞噬机制治疗病毒感染的 NSCLC 在实际应用中存在一定的局限性。

1.3 细胞自噬促进 NSCLC 的进展 虽然细胞自噬可以在 NSCLC 早期起到抗肿瘤作用,但是在 NSCLC 进展到中晚期后,自噬通常被认为可通过为癌细胞提供营养和能量、诱导癌细胞适应各种压力状态、促进癌细胞转移和侵袭及诱导癌细胞产生耐药性等方式促进 NSCLC 的发展^[17]。有研究证实,在 NSCLC 中抑制缺氧诱导的自噬主要依赖缺氧诱导因子 1 α ,其可

以破坏自噬体与溶酶体的融合来阻断自噬流,并改善化疗药物的治疗效果,该治疗策略对吉非替尼耐药的表皮生长因子受体(EGFR)突变的 NSCLC 患者有良好的治疗前景^[18]。研究发现,在中晚期 NSCLC 中,自噬水平的增加与癌细胞侵袭力增强、肿瘤分期和生存期缩短呈正相关^[19]。除此之外,自噬所产生的富含能量的代谢物(如乳酸类化合物等)也可作为癌细胞的化学诱导剂,刺激肿瘤生长和转移^[20]。自噬也可促进 NSCLC 细胞对顺铂(DDP)、吉非替尼、喜树碱、安罗替尼、厄洛替尼及奥西替尼等多种针对 NSCLC 的化疗药物和放疗的耐药性^[21-23],通过抑制自噬可降低肿瘤的耐药性和进一步发展。因此,现阶段对于中晚期的 NSCLC 患者通过抑制自噬来达到肿瘤治疗的目的正成为研究的热点,但该治疗途径的有效性还需要更多的临床研究支持。

2 自噬在 NSCLC 治疗中的价值

2.1 自噬与 NSCLC 的化疗

DDP 是晚期 NSCLC 治疗中最常见和最有效的化疗药物,DDP 的药效通常受到内在因素的限制或癌细胞对其细胞毒性的获得性耐药,对 NSCLC 的化疗疗效构成影响。由于 NSCLC 随着化疗时间的延长,耐药性呈逐渐升高的趋势,缓解和降低肿瘤耐药性的研究被越来越多的人所关注。有研究显示自噬与癌细胞的化学耐药密切相关,通过调节靶向自噬相关调节因子可能是改善 NSCLC 治疗耐药性的潜在策略^[24]。

近期越来越多的证据证实肿瘤抑制蛋白的 Ras 关联结构域家族 1(RASSF1A)可能是自噬的诱导剂^[25]。RASSF1A 通过 MAP1S 介导的 Keap1-Nrf2 通路促进自噬,从而增加 NSCLC 的化疗敏感性。RASSF1A 表达可能涉及 NSCLC 中基于 DDP 化疗耐药性的分子机制,但是确切的生物学功能仍不清楚。也有研究发现 miRNA-22 过表达可通过调控骨肉瘤细胞自噬和凋亡抑制顺铂耐药性^[26],miR-101-3p 可以通过调控 ATG4D 介导的自噬来调节肿瘤细胞对顺铂的敏感性^[27]。也有研究证实氯喹(CQ)衍生物羟氯喹(HCQ)作为一种新型的晚期自噬抑制剂与卡铂、紫杉醇联合治疗转移性 NSCLC 患者的肿瘤客观缓解率可达到 33.00%^[28]。同时目前处于临床实验阶段的 ABTL0812 作为一个新的化学实体,可抑制 Akt/mTOR 轴,也可诱导 AMPK 活化和 ROS 积累,成为提高 NSCLC 患者治疗预期的一个潜在的选择^[29]。HAO 等^[30]认为 DDP 等化疗导致了肿瘤干细胞的富集,并且发现自噬水平与 NSCLC 肿瘤干细胞的生物学特性呈正相关,这可能是产生耐药性的关键原因。CQ 抑制自噬可显著抑制 CD133⁺ 肿瘤干细胞在分选细胞中的表达。CQ 介导的抑制自噬显著降低

了 CD133⁺ 肿瘤干细胞集落形成的能力。DDP 和 CQ 联合治疗在体外可显著抑制肿瘤干细胞比例,在体内可显著抑制肿瘤生长。

近年来,NSCLC 靶向治疗取得了新进展,与传统的以铂类为主的化疗药物和以 EGFR 为代表的靶向治疗药物相比,可明显改善 EGFR-TKIs 致敏突变的 NSCLC 患者的预后^[31],已成为 NSCLC 治疗的首选。尽管如此,但由于耐药性的快速发展,以吉非替尼、达克替尼等为代表的第一代和第二代 EGFR-TKIs 的抗肿瘤药物及选择性靶向 EGFR 突变(包括 T790M)的第三代 EGFR-TKIs(如奥西替尼)随着治疗的进展不可避免地再现耐药。EGFR-TKIs 非独立抗性的多种机制已被确定,主要包括旁路信号通路(如 MET 或 HER2)的激活和组织学或表型转化及自噬相关^[32]。HATAT 等^[33]研究发现 ATG16-L1 是自噬的关键成分,它有助于吞噬团的延伸和膨胀,通过纠正 ATG16-L1 剪接和/或增加自噬与 EGFR-TKIs 联合使用的策略能改善 EGFR-TKIs 靶向耐药的 NSCLC 患者的预后,有望成为一种新的治疗手段。

当化疗药物起作用时,机体往往会产生细胞保护性自噬,这也是产生耐药性的原因之一。因此,自噬抑制与化疗药物联合使用可降低耐药性,增加药物的治疗作用。基于纳米载体的靶向性和低毒性,可以达到治疗效果并减少不良反应,构建纳米凝胶以共转移自噬抑制剂 CQ 和阿霉素(DOX)的化疗药物,可显著放大化疗药物的治疗效果。纳米载体药物和自噬调节剂的联合递送系统为改善肿瘤化疗、放疗、免疫治疗提供了一种有前景的策略。因此,优化现有的基于纳米粒子的联合给药系统,开发更有效、更优的纳米给药系统也应成为关注的焦点。

基于既往研究结果不难看出,自噬在 NSCLC 治疗中,一方面可通过抑制自噬来降低耐药性进而增加治疗效果;另一方面可通过放大自噬程度和药物的毒性作用来实现癌细胞的自噬性死亡。

2.2 自噬与 NSCLC 的放疗

放疗在 NSCLC 的治疗中发挥着重要作用。然而癌细胞对电离辐射(IR)的抵抗是放疗失败导致肿瘤复发和转移的主要原因,IR 后 DNA 双链断裂(DSB)修复是放疗耐药的主要机制。有研究表明,雷帕霉素(RAPA)联合异羟肟酸(SAHA)治疗通过诱导 NSCLC 的乙酰化水平和自噬来减少 DSB 修复和增强 DNA 损伤,可显著提高放疗的抑制效果^[34]。也有研究表明,Beclin-1 表达阴性的患者行 γ -分次立体定向放射(FSRT)疗效更好^[35],因此,治疗前可通过检测 Beclin-1 的表达来选择合适的治疗方案。旷华香^[36]发现重组人血管内皮抑制素能够进一步增强放疗对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的移植

作用,同时放疗联合重组人血管内皮抑制素会增加移植瘤的自噬活性,通过抑制自噬活性可进一步增强放疗联合重组人血管内皮抑制素的抗肿瘤效应。有研究显示,自噬相关蛋白 LC3-II 与 NSCLC 肿瘤的大小、有无坏死、肿瘤临床病理分期及肿瘤的发生发展密切相关,在肿瘤中通常表达下调,当其高表达时会影响放疗敏感性^[37]。FAN 等^[38]研究发现在放疗敏感组和放疗耐受组的晚期,内小体微自噬是不同的,首次提出内小体微自噬在 NSCLC 患者放疗敏感性中具有重要的意义,但其内在机制仍需进一步探讨。JIN 等^[39]通过整合 circRNA-miRNA-mRNA 网络分析,揭示了 X 射线和碳离子放疗可作为 NSCLC 的潜在预后生物标志物。同时也有研究证实 GSK-3 β 可抑制自噬进而增加 NSCLC 的放射敏感性^[40]。上述研究结果为 NSCLC 的放射敏感性和相应的临床治疗提供了新的见解。因此,对于接受放疗的 NSCLC 患者,要根据实际情况选择合适的放疗方案和联合自噬相关因子检测及与自噬抑制剂的联合使用以提高放疗的敏感性和有效性。

3 总结与展望

基于以上研究显示,自噬与 NSCLC 的发生、发展密切相关,所以自噬相关因子不仅有作为一种筛查 NSCLC 高危人群指标的潜力,甚至可能有望成为一种 NSCLC 的早期筛查指标。但自噬与 NSCLC 关系是复杂多变的,在肿瘤不同的时期自噬的表达和作用也不尽相同。所以在 NSCLC 治疗上,需结合肿瘤的进展情况及相关因子的表达水平等,有针对性地选择激活或抑制自噬的治疗策略。与此同时,进一步的研究应着重梳理自噬与 NSCLC 之间的联系以指导 NSCLC 在不同阶段治疗方式的选择,同时要开发自噬相关的早期肿瘤筛查指标,为 NSCLC 的早期诊断和治疗提供新的分子生物学依据。

参考文献

- [1] HU Q, MA H, CHEN H, et al. LncRNA in tumorigenesis of non-small-cell lung cancer: from bench to bedside[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 359.
- [2] WANG H, ZHANG Y, WU Q, et al. miR-16 mimics inhibit TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition via activation of autophagy in non-small cell lung carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(1): 247-254.
- [3] ONORATI A V, DYCZYNSKI M, OJHA R, et al. Targeting autophagy in cancer[J]. Cancer, 2018, 124(16): 3307-3318.
- [4] 孟娜娜. PDB-1 对 A549 人肺腺癌细胞增殖, 凋亡和自噬的作用及分子机制研究[D]. 济南: 山东师范大学, 2020.
- [5] 王婧喆, 王翠峰. Beclin-1、LC3 和 mTOR 在肺癌中的表达及意义[J]. 包头医学院学报, 2022, 38(1): 45-49.
- [6] ELBIALY A. In vivo autophagy quantification: measuring LC3 and P62 puncta in 3D image system from zebrafish larvae[J]. J Cell Biochem, 2021, 122(10): 1435-1444.
- [7] GUO M, LIU Z, SI J, et al. Cediranib induces apoptosis, G1 phase cell cycle arrest, and autophagy in non-small-cell lung cancer cell A549 in vitro[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 5582648.
- [8] RONG L, LI Z, LENG X, et al. Salidroside induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer AGS cells through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109726.
- [9] 郝艳梅, 殷红梅, 朱超莽, 等. 苦参碱通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路促进非小细胞肺癌 A549 细胞的自噬和凋亡[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(7): 760-765.
- [10] LIU Z, LI B, CAO M, et al. Norcantharidin triggers apoptotic cell death in non-small cell lung cancer via a mitophagy-mediated autophagy pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(12): 971.
- [11] NENKOV M, MA Y, HAASE D, et al. Growth inhibitory role of the p53 activator SCH 529074 in non small cell lung cancer cells expressing mutant p53[J]. Oncol Rep, 2020, 43(6): 2073-2082.
- [12] XIE C, ZHOU X, LIANG C, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 266.
- [13] LIU K, REN T, HUANG Y, et al. Apatinib promotes autophagy and apoptosis through VEGFR2/STAT3/BCL-2 signaling in osteosarcoma[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(8): e3015.
- [14] CHOI J Y, SEOK H J, KIM R K, et al. miR-519d-3p suppresses tumorigenicity and metastasis by inhibiting Bcl-w and HIF-1 α in NSCLC[J]. Mol Ther Oncolytics, 2021, 22: 368-379.
- [15] FOUKAS P G, TSIODRAS S, ECONOMOPOULOU P, et al. Concomitant human herpes virus 6 and nivolumab-related pneumonitis: potential pathogenetic insights[J]. IDCases, 2018, 11: 101-103.
- [16] CHU D J, YAO D E, ZHUANG Y F, et al. Azithromycin enhances the favorable results of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(2): 2796-2805.
- [17] HU H, ZHANG X W, 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.
- [18] LIANG L, HUI K, HU C, et al. Autophagy inhibition potentiates the anti-angiogenic property of multikinase inhibitor anlotinib through JAK2/STAT3/VEGFA signaling in non-small cell lung cancer cells[J]. J Exp Clin

- Cancer Res, 2019, 38(1):71.
- [19] REN Y, CAO L, WANG L, et al. Autophagic secretion of HMGB1 from cancer-associated fibroblasts promotes metastatic potential of non-small cell lung cancer cells via NF κ B signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10):858.
- [20] LYPOVA N, DOUGHERTY S M, LANCETA L, et al. Imbert-Fernandez Y, PFKFB3 inhibition impairs Erlotinib-induced autophagy in NSCLCs[J]. Cells, 2021, 10(7):1679.
- [21] LI C, CHEN L, SONG W, et al. DICER activates autophagy and promotes cisplatin resistance in non-small cell lung cancer by binding with let-7i-5p[J]. Acta Histochem, 2021, 123(7):151788.
- [22] HU H, ZHANG X W, 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.
- [23] LYPOVA N, DOUGHERTY S M, LANCETA L, et al. PFKFB3 inhibition impairs Erlotinib-induced autophagy in NSCLCs[J]. Cells, 2021, 10(7):1679.
- [24] LIMAGNE E, NUTTIN L, THIBAUDIN M, et al. MEK inhibition overcomes chemoimmunotherapy resistance by inducing CXCL10 in cancer cells[J]. Cancer Cel, 2022, 40(2):136-152.
- [25] WANG J, ZHANG X, YANG F, et al. RASSF1A enhances chemosensitivity of NSCLC cells through activating autophagy by regulating MAP1S to inactivate Keap1-Nrf2 pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15:21-35.
- [26] MENG C Y, ZHAO Z Q, BAI R, et al. MicroRNA 22 regulates autophagy and apoptosis in cisplatin resistance of osteosarcoma[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(5):3911-3921.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] LÓPEZ-PLANA A, FERNÁNDEZ-NOGUEIRA P, MUÑOZ-GUARDIOLA P, et al. The novel proautophagy anticancer drug ABTL0812 potentiates chemotherapy in adenocarcinoma and squamous nonsmall cell lung cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 147(4):1163-1179.
- [30] HAO C C, LIU G P, TIAN G L. Autophagy inhibition of cancer stem cells promotes the efficacy of cisplatin against non-small cell lung carcinoma[J]. Ther Adv Respir Dis, 2019, 13:1753466619866097.
- [31] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2):113-125.
- [32] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2019, 121(9):725-737.
- [33] HATAT A S, BENOIT-PILVEN C, PUCCIARELLI A, et al. Altered splicing of ATG16-L1 mediates acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors of EGFR by blocking autophagy in non-small cell lung cancer[J]. Mol Oncol, 2022, 16(19):3490-3508.
- [34] WANG Y, LIU F, FANG C, et al. Combination of rapamycin and SAHA enhanced radiosensitization by inducing autophagy and acetylation in NSCLC[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(14):18223-18237.
- [35] 韩世强, 张子倩, 郭海霞, 等. Beclin-1 水平与替莫唑胺联合 γ -分次立体定向放射治疗非小细胞肺癌脑转移瘤疗效的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(21):5219-5222.
- [36] 旷华香. 自噬对放疗联合重组人血管内皮抑制素治疗 Lewis 肺癌移植瘤疗效影响的初步研究[D]. 遵义: 贵州医科大学, 2020.
- [37] 高宗毅, 何双, 李扬扬, 等. 自噬相关蛋白 LC3-II 在非小细胞肺癌中的表达及其与放射治疗敏感性的相关性[J]. 滨州医学院学报, 2019, 42(4):267-270.
- [38] FAN L, LI B, LI Z, et al. Identification of autophagy related circRNA-miRNA-mRNA-subtypes network with radiotherapy responses and tumor immune microenvironment in non-small cell lung cancer[J]. Front Genet, 2021, 12:730003.
- [39] JIN X, YUAN L, LIU B, et al. Integrated analysis of circRNA-miRNA-mRNA network reveals potential prognostic biomarkers for radiotherapies with X-rays and carbon ions in non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(21):1373.
- [40] REN J, LIU T, HAN Y, et al. GSK-3 β inhibits autophagy and enhances radiosensitivity in non-small cell lung cancer [J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1):33.