

· 综述 ·

自噬在三阴性乳腺癌中的研究进展

王露玉^{1,2} 狄琳娜³ 吕明明¹ 朱维培² 殷虹¹

【摘要】 细胞自噬是真核细胞对细胞内物质进行周转的重要过程,对于维持细胞内环境的稳定和营养物质的循环利用至关重要。自噬在肿瘤细胞的治疗中起到双重的作用,既可引起癌细胞自噬性死亡,提高细胞对放化疗的敏感性,有助于肿瘤的治疗,又可在不良环境中保护细胞,增加癌细胞的耐药性及提高癌细胞的生存率。在目前的报道中,调控自噬活性的信号分子将可能成为三阴性乳腺癌潜在的诊治靶点。笔者针对细胞自噬与三阴性乳腺癌的增殖、迁移、侵袭等功能,放射治疗、药物治疗及预后等方面的研究进展进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 自噬; 药物疗法; 抗药性,肿瘤; 放射疗法,计算机辅助; 细胞死亡

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

细胞自噬是近年来的研究热点。细胞自噬可能有很多诱发因素,如饥饿、生长因子缺乏、微生物感染、细胞器损伤、蛋白折叠错误或者聚集、DNA 损伤、放射治疗、化疗等。近年来,研究表明,自噬在机体的免疫、感染、炎症、肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病等过程中具有十分重要的作用^[1-2]。有关肿瘤的研究发现,自噬既可通过引起癌细胞自噬性死亡,提高肿瘤的治疗效果,又可在营养缺乏、缺氧等环境中保护癌细胞,增加癌细胞的耐药性,提高癌细胞生存率。Debnath^[3]和 White^[4]则认为自噬在肿瘤的发生阶段以限制炎症、器官损伤和稳定基因来起到抑瘤作用,而在肿瘤的进展和晚期阶段,肿瘤进行增殖、转移或予以治疗干预后,自噬有利于肿瘤细胞的存活。

乳腺癌是目前世界范围内女性发病率和病死率较高的恶性肿瘤之一,一直威胁着妇女生命健康^[5]。随着预防和治疗技术的进步,乳腺癌的病死率相应下降,然而在不发达地区乳腺癌仍然是导致女性死亡最常见的癌症,在发达地区其女性患者的病死率也仅次于肺癌^[6]。在临床治疗中,针对ER/PR/HER-2 阳性的乳腺癌患者,内分泌治疗或曲妥珠单抗克隆抗体治疗已经能够显著提高患者的生存率,减少复发^[7]。对于三阴性乳腺癌患者,却并没有有效的治疗手段。三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌比较,转移能力不变,复发和死亡时间更短,在年轻女性特别是 BRCA1 突变或非亚洲种系人群中发病率更高^[8]。虽然目前临床上已采用放化疗作为三阴性乳腺癌全身治疗的手段,但预后依然无显著改

善^[9]。因此,研究自噬调节与三阴性乳腺癌的发生、进展及耐药的关系,将有助于探讨三阴性乳腺癌治疗靶点,对于指导三阴性乳腺癌的临床治疗具有重要的研究价值。

一、自噬的概述

细胞自噬是通过溶酶体降解消化自身受损的细胞器,循环营养成分从而维持细胞内环境的稳定,是一种保守的细胞内代谢过程,普遍存在于从酵母到哺乳动物等所有真核细胞体内^[10-11]。目前,已知的自噬主要分为3类:大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。大自噬是由脂质膜结构包绕待降解物形成自噬体,与溶酶体融合并降解其内容物。大自噬是机体降解受损细胞器的主要途径,目前研究得比较深入,一般没有特殊注明的自噬方式都是指大自噬。小自噬是溶酶体的膜直接包裹蛋白等,并在溶酶体内降解。这2种形式的自噬能快速降解底物并释放出裂解物,保证了细胞对于营养物质的充分再利用。CMA是细胞质内特定蛋白结合到分子伴侣 Hsc70 形成分子伴侣-底物复合物,转运至溶酶体,与溶酶体相关膜蛋白 2 结合,然后被溶酶体酶消化^[12]。因此,自噬被认为是真核细胞中广泛存在的降解/再循环系统。在正常的情况下,细胞自噬保持在一个相对低水平来维持细胞的动态平衡^[13],而在机体处于应激状态,如营养缺乏、缺氧,细胞增加自噬来改善细胞生存内环境^[14]。

自噬的调节通过多种信号通路和自噬相关基因的共同作用实现,是一个非常复杂的过程^[15]。关于自噬信号通路,目前比较肯定的有抑制类通路和激活类通路。抑制类通路包括:(1)Class I PI3K 通路,PI3K 与胰岛素受体底物结合,接受胰岛素受体传来的信号(血糖水平高抑制自噬);(2)mTOR 通路,雷帕霉素(rapamycin)是经典的自噬诱导剂,通过抑制 mTOR 活性来诱导细胞自噬。后者包括 Class III PI3K 通路,第3类磷酸肌醇 3 激酶 Vps34(Class III PI3K 的催化亚单位)参与自噬,3-甲基腺嘌呤对 Vps34 有很强的抑制作用,是常用的自噬抑制剂。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2018.03.009

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81402172);江苏省科技计划资助项目(BK20130074)

作者单位:210004 南京医科大学附属南京市妇幼保健院乳腺病科¹; 215000 苏州大学附属第二医院妇产科²;215002 苏州市立医院本部甲乳外科³

通信作者:殷虹,Email: hongyinnjmu@163.com

二、自噬与肿瘤

自噬与多种疾病的发生和发展有关,其中,自噬在肿瘤进展中的作用一直存在争议。细胞自噬被称为 II 型程序性细胞死亡,在生理及病理应激下的自噬激活能引起细胞死亡,起到杀伤肿瘤细胞的作用。但是,自噬也可通过帮助肿瘤细胞抵抗营养缺乏、缺氧等恶劣环境,从而促进癌细胞生存。Yang 等^[16]发现胰腺癌细胞自噬水平提高,在基因水平和药物作用下抑制自噬活性能提高活性氧,加大 DNA 损伤和减少细胞代谢,线粒体氧化磷酸化的减少,最终抑制胰腺癌细胞的生长。该研究在胰腺癌移植瘤模型中抑制自噬同样能抑制肿瘤生长,延长移植瘤小鼠生存期。缺氧介导的氧化应激则能在胰腺癌细胞中抑制 pAkt/mTORC1 通路从而促进细胞自噬,引起黏蛋白 4 降解,增强癌细胞生存活性,其可能机制是通过自噬提供癌细胞需要的代谢产物,强化癌细胞^[17]。茶树菇凝集素(agrocybe aegerita lectin, AAL)处理的细胞出现微管相关蛋白轻链 3(light chain 3, LC3)-II 的募集,导致增强型绿色荧光蛋白-LC3 和酸性自噬囊泡的形成及自噬体的产生^[18]。抑制自噬能加强 AAL 引起的肝癌细胞凋亡,AAL 和自噬抑制剂氯喹应用于鼠的原位肝癌模型也可加强药物的抗肿瘤作用,在肝癌中抑制自噬水平与 AAL 存在协同抗肿瘤作用。Liu 等^[19]研究发现,诱导肝癌细胞自噬能提高组蛋白去乙酰化酶抑制剂的抗肿瘤作用。这种相悖的结论在乳腺癌中同样存在相关研究报道。Vazquez-Martin 等^[20]的研究表明,HER-2 高表达的乳腺癌细胞长期暴露于曲妥珠单抗克隆抗体后存在自噬上调的现象,对癌细胞起保护作用,而以自噬体的形成/为靶点的治疗方案可能降低乳腺癌细胞对于曲妥珠单抗克隆抗体的耐药性。而 Kuo 等^[21]则认为白花丹素(plumbagin)通过阻断细胞 G₂~M 期,能引起细胞自噬死亡,从而抑制癌细胞增殖,添加自噬抑制剂能减少白花丹素引起的细胞死亡。这种作用在裸鼠模型中也同样有效。

三、自噬与三阴性乳腺癌

1. 自噬改变三阴性乳腺癌细胞的生物学功能

自噬与三阴性乳腺癌细胞的凋亡、增殖、侵袭及转移等生物学功能有关。Sinha 等^[22]发现阳离子脂质体结合的雌激素衍生物通过上调 B 淋巴细胞瘤-2 相关蛋白 X 与 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白的比值,激活 caspase-9 和 caspase-3,提高雷帕霉素靶蛋白的活性,可以调节 PI3K/Akt/mTOR 通路,从而诱导 MDA-MB-231 细胞的自噬和凋亡。这种抑制作用在体内实验也得到了进一步验证。干扰素调节因子 4-结合蛋白(interferon regulatory factor 4-binding protein, IBP)在乳腺癌组织中异常高表达,IBP 通过抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞和 MDA-MB-468 细胞自噬,促进癌细胞的增殖和转移。该研究在细胞水平和动物模型中均验证了该作用机制与 mTORC2 信号通路的激活有关^[23]。在 beclin1 等位基因缺失的三阴性乳腺癌 BT549 细胞中过表达自噬相关基因 beclin1,癌细胞自噬水平提高,但其增殖、迁移能力减弱^[24]。靶向激活自噬基因 LC3 和 beclin1 同样能抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖、存活、迁移和侵袭等功能^[25]。以上研究表明,促进自噬有益

于抑制三阴性乳腺癌细胞。但是,韩起等^[26]认为 CMA 促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖和转移,其分子机制与抑制自噬相关基因 5 介导的大自噬信号通路有关。Wen 等^[27]的研究表明,抑制囊泡的 ATP α 2-亚基同工酶能通过阻断自噬和溶酶体的酸化,加强 NOTCH 信号通路,降低三阴性乳腺癌细胞的侵袭能力。蛋白激酶 D3(protein kinase D3, PKD3)在三阴性乳腺癌中加强了 mTORC1-S6K1 信号,为细胞内高尔基体和溶酶体提供分子联系,而 PKD3 的缺失通过减弱细胞自噬抑制肿瘤细胞的增殖和转移^[28]。Wang 等^[29]的研究也表明,肿瘤相关成纤维细胞的自噬可以提高三阴性乳腺癌细胞的迁移、侵袭和增殖能力。目前,有关自噬对于三阴性乳腺癌生物学功能影响的研究尚无一致性结论。

2. 自噬在三阴性乳腺癌放射治疗中的应用

在三阴性乳腺癌中,调节癌细胞的自噬水平能改变癌细胞对于放射治疗的敏感性,对癌症的控制和治疗有一定的指导作用。易贺庆等^[30]发现 miR-199a-5p 在 MDA-MB-231 细胞中过表达,能与 3'-非翻译区结合,直接上调自噬相关基因 DRAM1 和 BECN1 的表达,激活细胞自噬,从而增强电离辐射对癌细胞的杀伤作用。孙权权等^[31]发现自噬对于放射治疗中的癌细胞具有保护作用:三阴性乳腺癌细胞过表达 miR-200c 后,在自噬的起始阶段抑制了自噬小体的形成,通过直接靶向抑制泛醌蛋白 1,增强了辐射诱导的凋亡相关蛋白解聚腺苷二磷酸核糖聚合酶和 c-caspase 3 的表达,使辐射后细胞自噬的活性下降,减弱了自噬对于癌细胞的保护作用,从而提高乳腺癌细胞对辐射的敏感性。应用细胞周期检测点激酶 1 抑制剂 MK-8776 能抑制自噬,从而增加三阴性乳腺癌细胞对放射治疗的敏感性^[32]。

3. 自噬在三阴性乳腺癌药物治疗中的应用

某些药物是通过改变肿瘤细胞的自噬水平来达到缓解或者治疗癌症的作用,例如,富含多元酚的多香树浆果提取物(allspice)有利于抑制三阴性乳腺癌,并提高其化疗疗效,其可能的机制是 mTOR 抑制通路调节自噬^[33]。YW3-56 是一种肽酰基精氨酸去亚胺酶抑制剂,通过活化 p53 靶基因抑制三阴性乳腺癌细胞的生长,这种抑制作用也是以线粒体耗竭和自噬体受损为特征的^[34]。卡诺醇也是通过活性氧介导的 beclin1 引起三阴性乳腺癌细胞的自噬和凋亡^[35]。氟苯达唑(flubendazole)可以作用于自噬相关蛋白,在 MDA-MB-231 细胞中增强自噬^[36]。隐丹参酮也可诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞自噬,从而抑制其增殖和侵袭、迁移的潜能^[37]。斑蝥素在体内外实验研究中也是通过抑制细胞自噬、诱导细胞凋亡从而抑制三阴性乳腺癌细胞的生长^[38]。p53 siRNA 和表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechingallate)联合应用影响三阴性乳腺癌细胞的自噬水平^[39]。莲心碱也能抑制自噬小体成熟,阻断乳腺癌 MDA-MB-231 细胞自噬降解作用^[40]。重组人精氨酸酶(recombinant human arginase, rhArg)能抑制三阴性乳腺癌生长,而抑制自噬能显著增强 rhArg 的细胞毒性,该研究为在三阴性乳腺癌中的 rhArg 引起的细胞毒性与自噬相关的分子机制提供了新的视野^[41]。

研究表明,细胞的自噬水平能影响肿瘤细胞对化疗药物

的耐药性,应用自噬激动剂 rapamycin 激活自噬,能抑制乳腺癌细胞对紫杉醇的耐药性,增强乳腺癌细胞的化疗敏感性,而抑制细胞自噬活性则能增强癌细胞紫杉醇化疗耐药性,降低化疗疗效^[23]。抑制三阴性乳腺癌细胞的自噬作用也能增强多柔比星的细胞毒性^[42]。陈莎等^[43]也验证了增强细胞自噬能明显降低三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 细胞对紫杉醇的耐药性。同样有研究证明,下调 MTDH 基因可以抑制 LC3 的表达,抑制表柔比星诱导的三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞自噬表达增高,从而降低表柔比星获得性耐药的发生^[44]。吉西他滨 (gemcitabine) 处理 MDA-MB-231 细胞导致的凋亡抑制也可能是通过自噬的细胞保护作用,自噬抑制剂和吉西他滨联合应用有望成为三阴性乳腺癌的有效临床治疗措施^[45]。在高表达微管相关蛋白 LC3B 的三阴性乳腺癌中抑制自噬同样能提高化疗的敏感性^[46]。在三阴性乳腺癌细胞中敲除类 E26 特异性转录因子 3 能抑制细胞自噬,提高癌细胞对于化疗药物多西他赛的敏感性^[47]。Fan 等^[48]的研究发现耐紫杉醇的三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞相较于紫杉醇敏感的 MDA-MB-231 细胞具有更高的 miR-18a 表达量和基础自噬水平,在三阴性乳腺癌细胞中上调 miR-18a 能抑制 mTOR 信号通路,提高细胞自噬,这种机制可能与化疗药物紫杉醇耐药相关。研究自噬与耐药的相关性可降低三阴性乳腺癌耐药的产生,为有效治疗三阴性乳腺癌提供指导。

药物也可以通过与自噬的联合作用影响三阴性乳腺癌细胞的生存。去泛素化酶抑制剂能显著影响三阴性乳腺癌的自噬活性,并在泛素化-蛋白酶体系统应激条件下以自噬的活化作为一种补偿机制,与自噬联合能协同杀伤乳腺癌细胞^[49]。桑黄提取物引起自噬,并能与 5-氟尿嘧啶协同作用抑制三阴性乳腺癌细胞的生长^[50]。自噬抑制剂和 pan-组蛋白去乙酰化酶抑制剂或药理性的内质网应激剂联合应用能提高三阴性乳腺癌的治疗有效性^[51-52]。自噬抑制剂可能通过活化 PTEN/PI3K/Akt 通路,提高三阴性乳腺癌 MDA-MB-468 和 MDA-MB-231 细胞对于药物吉非替尼的敏感性^[53]。

4. 自噬与三阴性乳腺癌患者的预后

与自噬体形成相关,并能作为自噬标志物的 LC3B 高表达与三阴性乳腺癌患者的淋巴转移、远处转移和低生存率有关^[54]。Choi 等^[55]根据免疫组织化学染色结果将 489 例乳腺癌患者分为不同的分子亚型:三阴性乳腺癌、HER-2 过表达型、luminal A 和 luminal B 型,进行乳腺组织芯片检测后发现,自噬相关标志物在乳腺癌细胞的不同分子亚型中表达不同,其中在三阴性乳腺癌细胞中 LC3A、LC3B 和 beclin1 表达最高,而在其基质中 LC3A 和 LC3B 含量最低。beclin1 的表达在三阴性乳腺癌细胞质中最高,细胞核中最低。p62 在 HER-2 过表达型的细胞质和细胞核中表达均最高,肿瘤中的 LC3A 和 LC3B 的表达与高组织学分级有关,细胞核的 p62 表达水平与低组织学分级有关。该研究主要探讨了侵袭性乳腺癌中自噬相关蛋白 (beclin1、LC3A、LC3B 和 p62) 的表达和预后的相关性。在未来进一步明确自噬与三阴性乳腺

癌的患者预后的关系后,癌细胞的自噬水平可作为检测预后的指标。

研究表明,自噬相关基因 beclin1 在 MDA-MB-231 细胞中有双重作用:过表达 beclin1 基因能增强细胞自噬,在正常培养条件下抑制细胞的增殖,而在营养缺失、缺氧或多柔比星刺激下则会提高细胞的生存率,细胞处于饥饿状态时减少凋亡,使细胞处于 G₀/G₁ 阶段并通过 Wnt/ β -catenin 通路促进上皮-间质转化^[56]。表柔比星能在三阴性乳腺癌中引发自噬流,在耐表柔比星的三阴性乳腺癌细胞中能上调其基础自噬水平。应用自噬抑制剂能显著降低癌细胞生存率,这种作用在三阴性乳腺癌耐药株和非耐药株中均有表现,表明不管是耐药细胞还是不耐药细胞,三阴性乳腺癌细胞的生存都有赖于自噬。与单药应用表柔比星相比,联合应用表柔比星和自噬抑制剂羟化氯喹能显著抑制肿瘤细胞生长^[57]。郑临海等^[58]的研究发现,在短程低氧条件下,自噬相关基因 beclin1 抑制三阴性乳腺癌 BT549 细胞的上皮-间质转化,其机制可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路有关,考虑发生转移的三阴性乳腺癌主要是由具有上皮-间质转化潜力的循环肿瘤细胞导致。该研究可能为未来控制肿瘤的转移提供依据。

四、结语

自噬在真核细胞中广泛存在,在进化上高度保守,对于肿瘤细胞起到双刃剑的作用,这种既能保护肿瘤细胞又可抑制肿瘤细胞的作用,可能与复杂的自噬调节机制有关。三阴性乳腺癌对于内分泌治疗和分子靶向治疗均不敏感,除了放疗外,缺乏特有的治疗手段,特异性治疗靶点的研究已成为三阴性乳腺癌临床治疗以及基础研究中的热点和难点。三阴性乳腺癌细胞的自噬水平发生了显著改变,但其自噬水平变化的规律以及相关分子机制仍需要进一步的深入研究。三阴性乳腺癌自噬相关机制的揭示将有望为其临床治疗提供可能的特异靶点。

参 考 文 献

- [1] Rubinstein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(9):709-730.
- [2] Jiang P, Mizushima N. Autophagy and human diseases [J]. Cell Res, 2014, 24(1): 69-79.
- [3] Debnath J. The multifaceted roles of autophagy in tumors-implications for breast cancer [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2011, 16(3): 173-187.
- [4] White E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(6):401-410.
- [5] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- [6] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5):E359-386.
- [7] Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need [J]. Oncologist, 2011, 16 Suppl 1:1-11.
- [8] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of

- human breast tumours[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 61-70.
- [9] Asaga S, Kuo C, Nguyen T, et al. Direct serum assay for microRNA-21 concentrations in early and advanced breast cancer[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(1): 84-91.
- [10] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [11] Levine B, Kroemer G. Autophagy in aging, disease and death; the true identity of a cell death impostor[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(1): 1-2.
- [12] Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 814-822.
- [13] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [14] Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 280-293.
- [15] He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy[J]. *Annu Rev Genet*, 2009, 43: 67-93.
- [16] Yang S, Wang X, Contino G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(7): 717-729.
- [17] Joshi S, Kumar S, Ponnusamy MP, et al. Hypoxia-induced oxidative stress promotes MUC4 degradation via autophagy to enhance pancreatic cancer cells survival[J]. *Oncogene*, 2016, 35(45): 5882-5892.
- [18] Liu W, Yu G, Yu W, et al. Autophagy inhibits apoptosis induced by agrocye aegerita lectin in hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(2): 221-229.
- [19] Liu YL, Yang PM, Shun CT, et al. Autophagy potentiates the anti-cancer effects of the histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2010, 6(8): 1057-1065.
- [20] Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Autophagy facilitates the development of breast cancer resistance to the anti-HER2 monoclonal antibody trastuzumab[J]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6251.
- [21] Kuo PL, Hsu YL, Cho CY. Plumbagin induces G(2)-M arrest and autophagy by inhibiting the AKT/mammalian target of rapamycin pathway in breast cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(12): 3209-3221.
- [22] Sinha S, Roy S, Reddy BS, et al. A lipid-modified estrogen derivative that treats breast cancer independent of estrogen receptor expression through simultaneous induction of autophagy and apoptosis[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(3): 364-374.
- [23] 陈莎. IBP 抑制自噬在乳腺癌增殖转移中的作用及其机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2013.
- [24] 原红军, 吴爱国, 王梦川, 等. 正常和低氧环境下转染 beclin-1 对乳腺癌细胞 BT-549 的抑制作用[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2012, 6(4): 383-393.
- [25] Hamurcu Z, Delibaşı N, Geçene S, et al. Targeting LC3 and Beclin-1 autophagy genes suppresses proliferation, survival, migration and invasion by inhibition of Cyclin-D1 and uPAR/Integrin β 1/Src signaling in triple negative breast cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(3): 415-430.
- [26] 韩起. 分子伴侣自噬(CMA)在乳腺癌增殖转移中的作用及其机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2014.
- [27] Wen J, Yeo S, Wang C, et al. Autophagy inhibition re-sensitizes pulse stimulation-selected paclitaxel-resistant triple negative breast cancer cells to chemotherapy-induced apoptosis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 149(3): 619-629.
- [28] Huck B, Duss S, Hausser A, et al. Elevated protein kinase D3 (PKD3) expression supports proliferation of triple-negative breast cancer cells and contributes to mTORC1-S6K1 pathway activation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(6): 3138-3147.
- [29] Wang M, Zhang J, Huang Y, et al. Cancer-associated fibroblasts autophagy enhances progression of triple-negative breast cancer cells[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3904-3912.
- [30] 易贺庆. miR-199a-5p 在电离辐射诱导乳腺癌细胞自噬中作用的研究[D]. 长春:吉林大学, 2013.
- [31] 孙政权. miR-200c 靶向 UBQLN1 调节自噬及乳腺癌的辐射抵抗[D]. 广州:南方医科大学, 2014.
- [32] Zhou ZR, Yang ZZ, Wang SJ, et al. The Chk1 inhibitor MK-8776 increases the radiosensitivity of human triple-negative breast cancer by inhibiting autophagy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(4): 513-523.
- [33] Zhang L, Shamaladevi N, Jayaprakasha GK, et al. Polyphenol-rich extract of Pimenta dioica berries (Allspice) kills breast cancer cells by autophagy and delays growth of triple negative breast cancer in athymic mice[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 16 379-16 395.
- [34] Wang S, Chen XA, Hu J, et al. ATF4 gene network mediates cellular response to the anticancer PAD inhibitor YW3-56 in triple-negative breast cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4): 877-888.
- [35] Al Dhaheri Y, Attoub S, Ramadan G, et al. Carnosol induces ROS-mediated beclin1-independent autophagy and apoptosis in triple negative breast cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109630.
- [36] Zhang L, Guo M, Li J, et al. Systems biology-based discovery of a potential Atg4B agonist (Flubendazole) that induces autophagy in breast cancer[J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(11): 2860-2866.
- [37] 全军利, 贺文兴, 吴斯敏, 等. 隐丹参酮对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞自噬和侵袭迁移的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2015, 32(1): 23-26.
- [38] Li HC, Xia ZH, Chen YF, et al. Cantharidin inhibits the growth of triple-negative breast cancer cells by suppressing autophagy and inducing apoptosis in vitro and in vivo[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 1829-1840.
- [39] Braicu C, Pileczki V, Pop L, et al. Dual targeted therapy with p53 siRNA and Epigallocatechingallate in a triple negative breast cancer cell model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0120936.
- [40] 周静, 李国兵, 郑怡, 等. 莲心碱对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 自噬功能的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(7): 629-633.
- [41] Wang Z, Shi X, Li Y, et al. Blocking autophagy enhanced cytotoxicity induced by recombinant human arginase in triple-negative breast cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1563.
- [42] Aydinlik S, Erkisa M, Cevatemre B, et al. Enhanced cytotoxic activity of doxorubicin through the inhibition of autophagy in triple negative breast cancer cell line[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1861(2): 49-57.
- [43] 陈莎, 韩起, 王旭辉, 等. 调节自噬对乳腺癌细胞紫杉醇耐药性影响的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2015, 37(7): 629-663.
- [44] 苏冰. 下调 MTDH 基因抑制表柔比星诱导的三阴性乳腺癌细胞自噬现象的研究[D]. 大连:大连医科大学, 2014.
- [45] Chen M, He M, Song Y, et al. The cytoprotective role of gemcitabine-induced autophagy associated with apoptosis inhibition in triple-negative MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(1): 276-282.
- [46] Lefort S, Joffre C, Kieffer Y, et al. Inhibition of autophagy as a new

- means of improving chemotherapy efficiency in high-LC3B triple-negative breast cancers[J]. *Autophagy*, 2014, 10(12):2122-2142.
- [47] Park JH, Kim KP, Ko JJ, et al. PI3K/Akt/mTOR activation by suppression of ELK3 mediates chemosensitivity of MDA-MB-231 cells to doxorubicin by inhibiting autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(2): 277-282.
- [48] Fan YX, Dai YZ, Wang XL, et al. MiR-18a upregulation enhances autophagy in triple negative cancer cells via inhibiting mTOR signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(11): 2194-2200.
- [49] Vogel RI, Coughlin K, Scotti A, et al. Simultaneous inhibition of deubiquitinating enzymes (DUBs) and autophagy synergistically kills breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4159-4170.
- [50] Lee WY, Hsu KF, Chiang TA, et al. Phellinus linteus extract induces autophagy and synergizes with 5-fluorouracil to inhibit breast cancer cell growth[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(2): 275-284.
- [51] Thomas S, Sharma N, Golden EB, et al. Preferential killing of triple-negative breast cancer cells in vitro and in vivo when pharmacological aggravators of endoplasmic reticulum stress are combined with autophagy inhibitors[J]. *Cancer Lett*, 2012, 325(1): 63-71.
- [52] Rao R, Balusu R, Fiskus W, et al. Combination of pan-histone deacetylase inhibitor and autophagy inhibitor exerts superior efficacy against triple-negative human breast cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(4): 973-983.
- [53] 刘兆芸, 贺科文, 宋兴国, 等. 自噬抑制剂可增强三阴性乳腺癌细胞系 MDA-MB-468 和 MDA-MB-231 对吉非替尼的敏感性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(6): 417-424.
- [54] Zhao H, Yang M, Zhao J, et al. High expression of LC3B is associated with progression and poor outcome in triple-negative breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 475.
- [55] Choi J, Jung W, Koo JS. Expression of autophagy-related markers beclin-1, light chain 3A, light chain 3B and p62 according to the molecular subtype of breast cancer[J]. *Histopathology*, 2013, 62(2): 275-286.
- [56] Wang MC, Wu AG, Huang YZ, et al. Autophagic regulation of cell growth by altered expression of Beclin 1 in triple-negative breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7049-7058.
- [57] Chittaranjan S, Bortnik S, Dragowska WH, et al. Autophagy inhibition augments the anticancer effects of epirubicin treatment in anthracycline-sensitive and -resistant triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(12): 3159-3173.
- [58] 郑临海, 吴爱国, 范旭龙, 等. 短程低氧条件下乳腺癌 BT549 细胞表达 beclin 1 基因对上皮间质转化的影响[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2014, 8(1):13-21.
- (收稿日期:2016-06-12)
(本文编辑:刘军兰)

王露玉, 狄琳娜, 吕明明, 等. 自噬在三阴性乳腺癌中的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2018, 12(3): 172-176.