

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.06.001

· 专家论坛 ·

肿瘤相关成纤维细胞中自噬作用的研究进展

任莹慧, 徐克(天津医科大学总医院, 天津市肺癌研究所, 天津市肺癌转移与肿瘤微环境重点实验室, 天津 300052)



徐克 博士、教授、博士生导师, 天津市肺癌研究所副所长; 于英国获细胞与分子生物学博士学位后作为“天津医科大学引进人才”回国工作, 为美国癌症协会会员、美国细胞生物学会会员、中国抗癌协会会员、中国药学会高级会员、中国细胞生物学会会员。已主持国家自然科学基金、教育部留学回国人员科研启动基金、教育部博士点基金、天津市自然科学基金重点项目、天津市高等学校科技发展基金计划重点项目及参与“重大新药创制”国家科技重大专项等多个研究项目, 在 *Cancer Res*, *Blood*, *Br J Cancer Suppl*, *Cancer Sci*, *Mol Carcinog*, *Biochem Pharmacol*, *Exp Cell Res*, *Acta Pharmacol Sin*, *B M C Cancer* 等 SCI 期刊发表多篇论文, 主编英文专著 3 部, 获国家发明专利 2 项。

[摘要] 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是组成肿瘤微环境最主要的基质细胞之一, 在肿瘤的生长、转移、耐药和调节肿瘤免疫中起着重要的作用。肿瘤细胞利用自噬来降解代谢过程中的产物, 并重新加以利用, 以应对环境的变化。自噬将细胞内稳态与影响免疫和新陈代谢的细胞外环境联系起来, 其对于癌症的发生、发展和对治疗的反应是至关重要的。本文通过介绍 CAFs 中自噬的作用和 CAFs 自噬的调控机制, 对 CAFs 自噬与肿瘤代谢、进展、转移、以及治疗抵抗的研究进展加以阐述。

[关键词] 肿瘤相关成纤维细胞; 自噬; 肿瘤代谢; 进展; 耐药

[中图分类号] R730.54; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)06-0593-09

Research progress on the role of autophagy in cancer-associated fibroblasts

REN Yinghui, XU Ke (Tianjin Key Laboratory of Lung Cancer Metastasis and Tumor Microenvironment, Tianjin Lung Cancer Institute, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

[Abstract] Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are one of the predominant stromal cells that constitute the tumor microenvironment, and play an essential role in tumor growth, metastasis, chemoresistance and tumor immunity. Autophagy is a cellular process through which cells degrade products in the metabolic process and reuse them to respond to environmental stress. Autophagy is important for tumor initiation, progression and response to therapy, as it connects cellular homeostasis with the extracellular environment that affects immunity and metabolism. This review, by introducing the role of autophagy in CAFs and its regulatory mechanism, summarizes the research progress on studies of autophagy in CAFs and tumor metabolism, progression, metastasis and resistance to therapy.

[Key words] cancer-associated fibroblasts; autophagy; tumor metabolism; progression; drug resistance

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(6): 593-601. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.06.001]

肿瘤微环境在肿瘤进展中的作用受到广泛关注。肿瘤进展不仅是肿瘤细胞自身基因突变的结果, 而且也是其与肿瘤微环境相互作用的结果。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中最丰富的细胞成分之一, 其能够通过直接接触或旁分泌的方式促进肿瘤进展; 此外, 与肿瘤细胞相比, 其基因表达比较稳定, 不易出现抗原丢失和治疗耐受, 因此成为实体肿瘤治疗的潜在靶点。细胞自噬(autophagy)是一种在进化上高度保守的细胞过程, 其可以使细胞在面对营养物质缺乏等压力时通过批量降解细胞内容物得以存

活。自噬对于肿瘤的发生发展是至关重要的, 且在

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81372519); 天津市自然科学基金重点项目资助(No.18JCZDJC98500); 教育部博士点基金资助项目(No.20131202110005)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81372519), the Key Project of the Natural Science Foundation of Tianjin (No.18JCZDJC98500), and the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No.20131202110005)

[作者简介] 任莹慧(1990-), 女, 博士生, 主要从事肿瘤微环境和肿瘤转移的研究工作。E-mail: yinghui0129@163.com

[通信作者] 徐克(XU Ke, corresponding author), E-mail: ke_xu@hotmail.com

肿瘤发展的不同阶段和不同药物治疗中具有“双刃剑”的作用^[1]。在肿瘤中对自噬的研究多集中在肿瘤细胞,但近年来研究^[2-3]发现 CAFs 的自噬在肿瘤的发生发展中也发挥重要作用。本文对近年来 CAFs 自噬的研究进展及其调控机制进行综述,以期对癌症进展的机制和治疗策略的研究提供有益的参考。

1 肿瘤相关成纤维细胞

近年来,肿瘤微环境得到了广泛关注,其在肿瘤异质性及肿瘤的发生、发展、转移和治疗抵抗等诸多过程中发挥着关键作用^[4]。肿瘤微环境(即肿瘤基质)是肿瘤细胞赖以生存的场所,包括成纤维细胞、骨髓来源的抑制性细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和由内皮细胞和周细胞组成的血管等^[4]。这些基质细胞与肿瘤细胞相互作用,因此肿瘤微环境成为肿瘤“种子”(尤其是远处转移)生长不可或缺的“土壤”。其中, CAFs 是肿瘤微环境中最丰富的基质成分之一,因此在许多实体肿瘤中成为潜在的治疗靶点^[5]。

CAFs 的来源一直众说纷纭,但一般认为它们起源于静息的星状细胞、正常成纤维细胞(通过激活成为 CAFs)、骨髓来源的纤维细胞和间充质干细胞、内皮细胞、上皮细胞以及周细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞等^[6]。CAFs 目前没有精确的定义,且未有特异的标记分子。目前鉴定 CAFs 的主要手段为联合检测多个标记分子,如 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、成纤维细胞特异性蛋白 1(fibroblast specific protein 1, FSP1; 也被称为 S100A4)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、Vimentin 和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等^[4,7]。此外, CAFs 具有异质性,包含不同的亚群,具有不同的表型和功能^[8-9]。这很大程度上取决于其不同的起源、外界环境的刺激和表观遗传学的改变^[5]。

CAFs 能够通过直接接触或旁分泌的方式分泌多种介质而促进肿瘤的进展,在肿瘤的生长、转移和耐药等方面发挥重要作用^[5]。CAFs 能够分泌 ECM 蛋白、MMPs 和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)等重塑 ECM^[10]。此外, CAFs 还能够分泌大量的细胞因子和生长因子作用于其他细胞,促进肿瘤细胞的生长和转移、肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的干性、肿瘤细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成和血管重塑以及调节肿瘤免

疫等^[11-12]。

2 细胞自噬

细胞自噬是一种在进化上高度保守的细胞内过程,依赖溶酶体批量降解胞内大分子物质发挥功能^[13]。根据将底物运送到溶酶体途径不同可将自噬分为 3 种类型:巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy)^[14]。巨自噬即通常所指的自噬,其通过形成具有双层膜结构的自噬小体(autophagosome),包裹细胞质内的待降解物,通过进一步与溶酶体融合实现对胞内物质的批量降解;自噬的降解产物,包括糖类、氨基酸、脂肪酸和核苷酸等,为细胞新陈代谢和细胞器的更新提供物质基础^[15]。一般情况下,细胞内的自噬处于较低水平,通过降解一些细胞生理过程的产物(如受损的线粒体)以维持细胞的稳态^[16]。当细胞内外微环境发生变化时(包括营养或生长因子剥夺、低氧、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、DNA 损伤、蛋白质聚集、细胞器受损或病原体入侵等),自噬则会被激活而作出快速反应^[17]。这些刺激因素诱导的自噬反应在细胞对压力的适应和存活中是至关重要的。

自噬过程是由复杂的分子机制参与调控的(图 1)。如细胞质内的 ATP 降低(和 AMP 升高)时可以激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),进一步抑制关键的自噬负调控复合物哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1),从而诱导自噬^[18]。除 AMPK 外,多条信号通路参与调控 mTORC1,如 p53 信号通路可以负调控 mTORC1,诱导自噬;而 Akt 和 MAPK 信号通路可以激活 mTORC1,抑制自噬。此外,氨基酸缺乏也可以抑制 mTORC1 进而激活自噬^[19]。mTORC1 通过失活下游 ULK1 和 ATG13 进一步发挥抑制作用^[20]。而 AMPK 还可以通过直接磷酸化 ULK1,进一步磷酸化 Beclin-1,导致 III 类 PI3K(也被称为 Vps34)的激活从而促进囊泡成核过程^[21-22]。在自噬小体的成熟过程中涉及两个 ATG7 依赖的泛素化系统,它们催化过程如下:(1) ATG5、ATG12 和 ATG16L1 的共价连接;(2) 磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)与酵母 Atg8 家族的蛋白质(包括被 ATG4 切割的 LC3)的共价连接;(3) 成熟的自噬小体与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autolysosome)。在自噬溶酶体中,降解自噬受体 SQSTM1/p62 及其靶蛋白,释放出营养物质和 ATP 供细胞再利用^[23]。尽管自噬过程中的 LC3 本身不能真正地反映自噬流的多少,其成熟和剪切通常作为体内自噬的重要检测指标^[24]。

重要的是,自噬不仅对细胞本身产生影响,还可以影响细胞外环境。肿瘤是健康细胞在与基质细胞、内皮细胞和免疫细胞等错综复杂的相互作用下

进展而来的^[25]。因此,研究肿瘤微环境中细胞,特别是CAF的自噬水平、调控机制以及其作用,对肿瘤进展的研究和治疗均有重要意义。

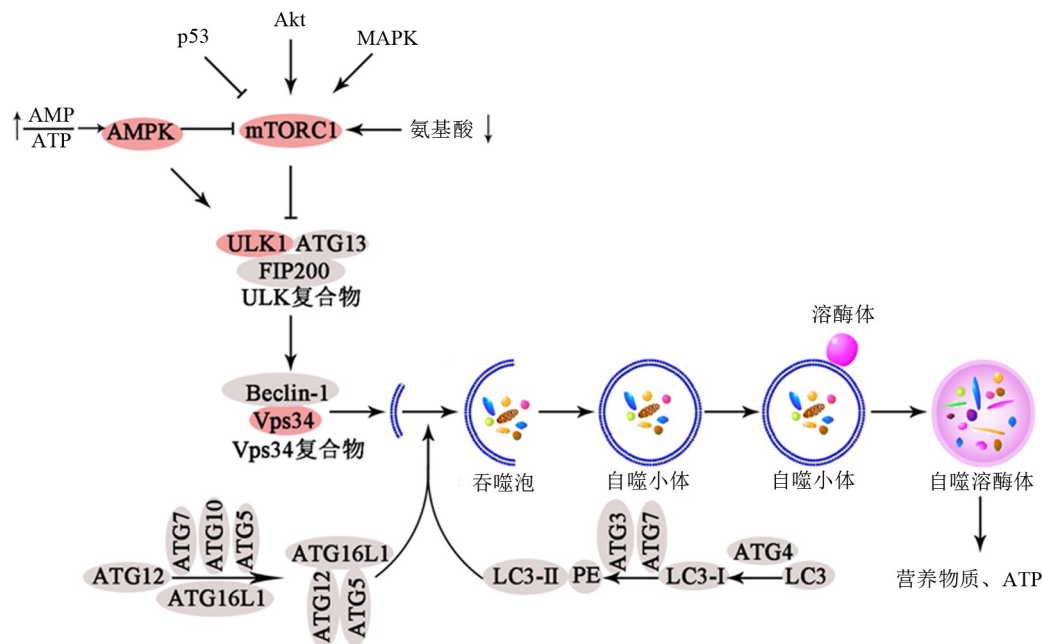


图1 细胞自噬过程及其调控机制

3 CAFs自噬在肿瘤发生发展中的作用

肿瘤与微环境形成了一个相互作用的复杂网络^[26],CAF通过向肿瘤细胞提供生长因子、抗氧化剂和代谢底物促进肿瘤进展以及治疗抵抗^[27-28];同时肿瘤细胞则通过改变肿瘤基质以创造有利于自身生长的环境。因此,CAF的自噬对CAF的状态和功能,以及对肿瘤发生发展均会发挥重要作用。

3.1 CAFs自噬与肿瘤代谢

CAF呈现高度增殖的特点,其代谢依赖有氧糖酵解^[29](肿瘤细胞即使在有氧环境下也选择糖酵解作为主要合成ATP的方式,也称为Warburg效应)。成纤维细胞激活过程中代谢变化的驱动因素包括TGF- β 、PDGF、低氧、低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α ,HIF-1 α)和ROS介导的小窝蛋白-1(caveolin-1,Cav-1)抑制等^[5,30-32]。而CAF的代谢适应可能是为了维持其增殖特点以及应对低氧环境的反应^[5]。此外,CAF中Warburg效应的增加似乎也伴随着分解代谢活性的增加和自噬水平的提高^[30-31,33]。CHAUDHRI等^[33]利用质谱对代谢途径分析比较了21例人原发性肺癌CAF和正常成纤维细胞(normal fibroblasts,NFs),发现了两者之间多个代谢途径存在差异,并分析证明CAF高水平的自噬可能是CAF和NFs之间代谢差异的原因。GUIDO等^[30]发现,来自CAF自分泌和肿瘤细胞旁分泌的

TGF- β 可诱导CAF发生代谢重编程、增强自噬及有氧糖酵解,并且这些代谢改变可以在相邻的CAF之间传播。

CAF的高水平自噬不仅对自身代谢产生影响,而且对肿瘤细胞^[2,34-35]和肿瘤微环境中的免疫细胞的代谢过程也具有关键作用。LISANTI等^[36]提出了“肿瘤-基质共同进化”的新模型,即肿瘤代谢的自噬性肿瘤基质模型(autophagic tumor stroma model of cancer metabolism)。该模型表明肿瘤细胞可以诱导相邻的成纤维细胞等发生氧化应激,并引起肿瘤微环境中细胞自噬的上调。CAF中增强的有氧糖酵解和自噬可以通过肿瘤基质分泌高能代谢产物,如乳酸、酮体^[37]以及氨基酸(谷氨酰胺)和核苷酸等^[2,38-39]。这些代谢产物可为肿瘤细胞氧化磷酸化提供原料,以满足肿瘤细胞快速增殖的合成代谢需求^[40-41]。胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells,PSCs)是胰腺癌中CAF的前体^[42],SOUSA等^[43]发现,在胰腺导管腺癌中PSCs通过自噬分泌的丙氨酸为肿瘤细胞三羧酸循环提供燃料,对其代谢至关重要。CAF的高水平自噬对肿瘤微环境中免疫细胞的影响与肿瘤细胞不同。CAF中分解代谢和自噬水平的提高可能调节免疫细胞对代谢产物(如色氨酸和精氨酸)的生物利用度,由此引起的代谢竞争可能会损害肿瘤免疫^[5]。此外,CAF分泌的大量乳酸导致局部pH的降低,并引起强烈的免疫抑制^[44-45],会降低

多种临床治疗的疗效。

3.2 CAFs自噬与肿瘤进展

研究表明CAFs在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用^[46],而CAFs的自噬除了对自身代谢产生影响,对CAFs的活化和存活也至关重要。在外界环境刺激下,NFs等基质细胞会激活转化为CAFs,CAFs与肿瘤细胞相互作用促进肿瘤的进展。GARUFI等^[47]发现成纤维细胞活化后发生自噬并介导Cav-1的降解,进而转化为CAFs,表现为Cav-1的表达降低、 α -SMA和胶原蛋白I的表达增加。在胰腺癌研究^[48]中发现,抑制PSCs的自噬水平可以增加PSCs的脂滴数量,并抑制其增殖和 α -SMA的表达,表明其由激活状态回归静息状态。此外,自噬还是成纤维细胞中重要的促存活调节器。研究^[49]发现,抑制IL-2诱导的成纤维细胞自噬,可以减弱IL-2对成纤维细胞的促增殖作用,促进细胞凋亡。

CAFs的高水平自噬和有氧糖酵解通过为肿瘤细胞提供代谢产物而促进肿瘤的进展^[38-40,50]。CAFs自噬的作用是复杂的,不仅可以发挥降解作用,而且可以影响分泌过程,从而促进肿瘤的进展^[3,51]。自噬依赖的分泌(autophagy-dependent secretion)促进多种胞质载体的非经典分泌,包括无先导肽的胞质蛋白、炎症介质和细胞外基质成分,如Acb1、IL-1 β 、IL-18、HMGB1、IL-6、IL-8、TGF- β 、Collagen 1 α 1和fibronectin 1等^[3,52-54]。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞本身和基质细胞都可通过自噬依赖的分泌来促进肿瘤的进展^[3]。ENDO等^[48]在胰腺癌中发现,PSCs的高水平自噬通过分泌ECM蛋白和IL-6,促进胰腺癌细胞的侵袭和迁移,并且肿瘤间质LC3的高表达和胰腺癌患者较短的生存时间和疾病复发有关。在最近的一项研究^[55]中发现,在头颈部鳞状细胞癌中,CAFs通过自噬分泌的IL-6和IL-8,进一步通过自分泌方式促进CAFs自噬;其旁分泌的bFGF也可促进CAFs中自噬的发生;抑制CAFs的自噬可显著降低IL-6、IL-8和其他细胞因子水平,进而减弱CAFs对肿瘤细胞增殖及侵袭迁移的促进作用。

CSCs是一群具有干细胞样特性的恶性细胞,具有自我更新和多向分化能力,在恶性肿瘤的生长、转移和复发中起着至关重要的作用^[56-57]。CAFs是肿瘤微环境中的主要组成部分,它们之间的相互作用对肿瘤的进展产生深刻的影响。最近的研究^[58]表明,CAFs中的自噬水平与Luminal型乳腺癌患者的不良预后相关。CAFs通过自噬分泌HMGB1,激活Luminal型乳腺癌细胞的TLR4受体表达,增强CSCs的干性和致瘤性。此外,180例Luminal型乳腺癌的免疫组化结果显示,LC3II/TLR4高表达预示着高复发率和较

差的预后。总之,CAFs自噬在通过HMGB1/TLR4轴促进Luminal型乳腺癌进展中起着关键作用,而抑制CAFs的自噬和乳腺癌细胞的TLR4受体则可以作为潜在的治疗靶点。

3.3 CAFs自噬与肿瘤转移

活化的成纤维细胞是肿瘤在转移部位继发性生长的重要介质。在原发部位,CAFs可以通过向循环系统中释放代谢产物和细胞因子来增强转移,从而间接或直接刺激远处肿瘤细胞的生长和侵袭^[59-61]。CAPPARELLI等^[50]发现在CAFs中过表达自噬相关基因如BCL2相互作用蛋白3(BCL2 interacting protein 3,BNIP3)、组织蛋白酶B(cathepsin B,CTSB)以及ATG16L1等,可以诱导自噬的发生,进而产生高能代谢产物,促进肿瘤的生长和转移。EMT是上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的过程,包括获得迁移和侵袭特性以及细胞-细胞黏附和细胞极性的丧失^[62],是肿瘤进展和转移的基础。EMT表现为上皮标志物E-cadherin的表达下降和间质标志物(N-cadherin、ZEB1、SIP1和vimentin)的表达上升。在三阴性乳腺癌细胞中,WANG等^[63]发现CAFs的自噬可以上调肿瘤细胞中 β -catenin和P-GSK-3 β 的表达水平,激活Wnt/ β -catenin信号通路,诱导其发生EMT。当用自噬抑制剂3-MA预处理CAFs后,CAFs则无法诱导肿瘤细胞的EMT和侵袭迁移。说明CAFs自噬可通过诱导肿瘤细胞发生EMT并进一步促进其转移。

另外,CAFs可通过分泌ECM蛋白促进胶原沉积、调节胶原纤维间的交联、改变ECM的结构引起纤维异常增生,进而促进肿瘤的侵袭和转移。在胰腺癌中,抑制PSCs的自噬能够通过改变肿瘤间质(减少ECM蛋白collagen 1 α 1和fibronectin 1表达和分泌等)抑制肿瘤-基质的相互作用,进而抑制胰腺癌细胞的侵袭和迁移;在小鼠原位胰腺癌移植模型中,抑制PSCs自噬可以显著抑制肿瘤的生长并抑制肝转移和腹腔播散^[48]。此外,在药物治疗应激状态下诱导的CAFs自噬在肿瘤-基质相互作用促进转移过程中也发挥重要作用。在最近的一项研究^[64]中发现,细胞外信号调节激酶(ERK1/2)抑制剂可以抑制高转移胰腺癌细胞的EMT,同时能够诱导PSCs自噬;用自噬抑制剂氯喹(CQ)抑制PSCs自噬,能够明显抑制PSCs的增殖;而且,ERK抑制剂和CQ的联合应用可显著抑制胰腺癌异种移植小鼠的肝转移。这些研究表明,CAFs的自噬在肿瘤转移的过程中发挥着重要作用。

3.4 CAFs自噬与肿瘤治疗抵抗

化疗耐药和放疗抵抗是导致肿瘤治疗失败的主要原因。肿瘤微环境可以影响肿瘤细胞的功能及治

疗抵抗,并且 CAFs 是介导治疗抵抗的重要因素^[65-67]。基质相关基因表达的升高与乳腺癌的化疗耐药(5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺等)相关,可预测乳腺癌患者术前化疗的耐药性^[68]。在应激状态下诱导的 CAFs 自噬可以增强自身对治疗的抵抗。MORD - HORST 等^[69]发现药物处理后的成纤维细胞可以通过增加自噬和增强代谢来减轻治疗的损害。WANG 等^[70]发现在卵巢癌中抑制 CAFs 自噬可以降低自身乳酸脱氢酶 A(LDHA)、单羧酸转运蛋白 4(MCT4)和超氧化物歧化酶 2(SOD2)的表达水平,增加 ROS 的产生,进而使 CAFs 对顺铂敏感。CAFs 自噬不仅促进自身对治疗的抵抗,而且也影响肿瘤细胞对治疗的反应。最近的一项研究结果表明,胰腺癌中的 CAFs 可以削弱 α -氰基-4-羟基肉桂酸、二甲双胍和吉西他滨的抗增殖效果,抑制 CAFs 的自噬可以增强这些化疗药物的抗增殖作用^[71]。NEW 等^[55]发现在小鼠 HNSCC 异种移植模型中,自噬靶标 Vps34 抑制剂 SAR405 可以显著抑制肿瘤的增长并增强顺铂的治疗效果。此外,抑制结直肠癌中 CAFs 的自噬可以影响结直肠癌的发展,增加结直肠癌的放射敏感性^[72]。这些研究表明 CAFs 的自噬在肿瘤的治疗抵抗中发挥着重要作用,可作为肿瘤治疗增敏的一个有潜力的靶点。

4 CAFs 自噬水平的调控机制

CAFs 常表现出高水平的自噬活性^[33,48,55,73]。尽管介导 CAFs 自噬的机制还远不清楚,但大量研究表明营养匮乏、氧化应激、细胞因子、非编码 RNA 等参与 CAFs 自噬的调控^[2]。AMPK 是一种重要的细胞能量传感器^[74],在营养匮乏的条件下可以被激活。SU 等^[75]发现在胰腺癌中,CAFs 在线粒体解偶联剂作用下,发生代谢应激,通过抑制 AMPK 非依赖性的 mTORC1 信号通路激活自噬。除此之外,氧化应激在 CAFs 自噬的调控中也起着重要作用,具体来说,肿瘤细胞诱导相邻 CAFs 发生氧化应激,导致 ROS 依赖的 Cav-1 表达降低,Cav-1 的下调促进 CAFs 中一氧化氮的产生、线粒体功能障碍和氧化应激,反过来氧化应激又能同时影响肿瘤细胞和 CAFs。在肿瘤细胞中,氧化应激通过旁观者效应促进 DNA 损伤和遗传不稳定,导致其自身突变,产生更具侵袭性的表型。另一方面,氧化应激可以激活 CAFs 的自噬、上调 HIF-1 α 及增强有氧糖酵解,为肿瘤细胞创造有利于生长的微环境^[38]。也有研究认为在饥饿^[76]、低氧或氧化应激条件下产生的 ROS 可以激活 CAFs 中的 HIF-1 α ^[77]和 NF- κ B 的表达,进而诱导 CAFs 自噬,导致 Cav-1 的表达水平降低,加重氧化应激,并进一步增强 CAFs 自噬^[78],由此形成一个正反馈循环的调节机制。另外,肿瘤细胞和 CAFs

相互作用可通过旁分泌方式分泌细胞因子诱导 CAFs 自噬的发生^[79-80],而 CAFs 可通过自分泌方式形成一个正反馈循环增强自噬,如 IL-6、IL-8、bFGF^[55]、TGF- β ^[30]和 IL-2^[49]等。

最近有研究^[2]发现,microRNA(miRNA)和长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)也参与 CAFs 自噬的调控。结直肠癌来源 CAFs 中的 miR-31 可通过抑制 CAFs 自噬相关基因 Beclin-1、ATG、DRAM 和 LC3 的表达负调控自噬^[72]。CAFs 中新发现的 lncRNA (FLJ22447)可上调 IL-33 水平并抑制 p62 依赖的自噬溶酶体降解 IL-33 过程^[81]。一些蛋白分子也参与 CAFs 自噬的调控:在成纤维细胞中过表达 ECM 成分(纤溶酶原激活物抑制剂 1 型与 2 型,PAI-1/2)能够增强 CAFs 的自噬^[82]。自噬相关基因(BNIP3、CTSB、ATG16L1)^[50]以及 CDK 抑制剂家族(如 p16/p19/p21)^[83]的过表达也可以诱导 CAFs 的自噬。CSL/RBPJ 是介导 Notch 信号转导的转录抑制因子,其在皮肤癌基质中低表达,可通过与自噬受体 p62 直接结合导致 CAFs 自噬的激活^[73,84]。也有研究^[85]发现,CSL 的降低可以上调 ULK3 激酶的表达从而诱导自噬。

5 结 语

CAFs 的自噬参与了肿瘤细胞复杂的代谢和营养网络,通过与肿瘤微环境的其他多种组分的相互作用来影响肿瘤进展和对治疗的抵抗。具体来说,CAFs 的自噬可以从多方面影响这些基质细胞的功能,为肿瘤细胞提供代谢底物和营养物质,抑制肿瘤免疫,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移,增强 CSCs 的干性和致瘤型,促进肿瘤的转移以及治疗抵抗。

自噬对恶性转化、肿瘤进展和治疗反应均有重要影响,其作为开发抗肿瘤药物的靶标而备受关注^[86]。除了目前可用的大多数自噬调节剂的特异性问题外^[14],针对整个自噬网络进行系统甚至局部干预都遇到了一些挑战:在多种肿瘤患者队列中用溶酶体抑制剂联合化疗或放射治疗的早期临床试验表明,这种方法虽然安全,但临床效益并不明显^[87]。尽管如此,开发靶向自噬的肿瘤治疗策略为癌症的治疗提供了新思路:肿瘤治疗不仅要考虑肿瘤细胞自身的特点,还应考虑不同阶段微环境中细胞的状态和反应,如特定细胞的自噬水平^[88-89]等。

肿瘤间质的自噬水平与肿瘤的进展和不良预后密切相关。现已清楚 CAFs 作为肿瘤微环境中最主要的基质细胞,在肿瘤的生长、转移、调节肿瘤免疫及治疗抵抗等方面均起着至关重要的作用。以 CAFs 为靶点是一种潜在的治疗策略,这种疗法可以单独进行,也可以与化疗、放疗或手术结合使用。因此,进

一步理清 CAFs 自噬网络的复杂性,对探索靶向调控肿瘤微环境的治疗新策略具有重要的意义。然而现阶段有关 CAFs 自噬的大部分研究仅限于体外实验及动物模型阶段^[90],随着不断深入研究 CAFs 自噬的作用及分子机制,靶向 CAFs 自噬及针对关键调控因子的药物将不断涌现,其必将为攻克肿瘤带来光明前景。

[参 考 文 献]

- [1] WHITE E. The role for autophagy in cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 42-46[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25654549>. DOI:10.1172/JCI73941.
- [2] YAN Y, CHEN X, WANG X, et al. The effects and the mechanisms of autophagy on the cancer-associated fibroblasts in cancer [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 171[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31014370>. DOI: 10.1186/s13046-019-1172-5.
- [3] EW J, THOMAS S M. Autophagy-dependent secretion: Mechanism, factors secreted, and disease implications[J/OL]. *Autophagy*, 2019, 15(10): 1682-1693[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30894055>. DOI:10.1080/15548627.2019.1596479.
- [4] CHEN X, SONG E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(2): 99-115 [2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470818>. DOI:10.1038/s41573-018-0004-1.
- [5] ALLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 582-598. DOI:10.1038/nrc.2016.73.
- [6] MADAR S, GOLDSTEIN I, ROTTER V. 'Cancer associated fibroblasts'-more than meets the eye[J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(8): 447-453. DOI:10.1016/j.molmed.2013.05.004.
- [7] PAULSSON J, MICKLE P. Prognostic relevance of cancer-associated fibroblasts in human cancer [J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2014,25:61-68[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560651/?from_single_result=10.1016%2Fj.semcancer.2014.02.006. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.02.006.
- [8] SU S, CHEN J, YAO H, et al. Cd10(+)/gpr77(+) cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness[J/OL]. *Cell*, 2018, 172(4): 841-856. e16[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395328>. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.009.
- [9] HAO J, ZELTZ C, PINTILIE M, et al. Characterization of distinct populations of carcinoma-associated fibroblasts from non-small cell lung carcinoma reveals a role for st8sia2 in cancer cell invasion[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(5): 482-493. DOI:10.1016/j.neo.2019.03.009.
- [10] DARBY I A, ZAKUAN N, BILLET F, et al. The myofibroblast, a key cell in normal and pathological tissue repair[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(6): 1145-1157. DOI:10.1007/s00018-015-2110-0.
- [11] YAZDANI S, BANSAL R, PRAKASH J. Drug targeting to myofibroblasts: Implications for fibrosis and cancer[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 101-116[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720422>. DOI:10.1016/j.addr.2017.07.010.
- [12] ZHAO Z, BAI S, WANG R, et al. Cancer-associated fibroblasts endow stem-like qualities to liver cancer cells by modulating autophagy [J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5737-5744[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296998/?from_single_result=10.2147%2Fcmar.S197634. DOI:10.2147/cmcar.S197634.
- [13] GALLUZZI L, BAEHRECKE EH, BALLABIO A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes[J]. *Embo J*, 2017, 36(13): 1811-1836. DOI:10.15252/embj.201796697.
- [14] GALLUZZI L, BRAVO-SAN PEDRO J M, LEVINE B, et al. Pharmacological modulation of autophagy: therapeutic potential and persisting obstacles[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(7): 487-511. DOI:10.1038/nrd.2017.22.
- [15] GALLUZZI L, PIETROCOLA F, LEVINE B, et al. Metabolic control of autophagy[J]. *Cell*, 2014, 159(6): 1263-1276. DOI:10.1016/j.cell.2014.11.006.
- [16] GREEN DR, GALLUZZI L, KROEMER G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging[J]. *Science*, 2011, 333(6046): 1109-1112. DOI:10.1126/science.1201940.
- [17] KROEMER G, MARINO G, LEVINE B. Autophagy and the integrated stress response[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 280-293. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.023.
- [18] MIHAYLOVA M M, SHAW R J. The ampk signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(9): 1016-1023. DOI:10.1038/ncb2329.
- [19] LAPLANTE M, SABATINI DM. Mtor signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017.
- [20] GEORGILA K, GOUNIS M, HAVAKI S, et al. mTORC1-dependent protein synthesis and autophagy uncouple in the regulation of apolipoprotein A-I expression [J/OL]. *Metabolism*, 2020, 105: 154186[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32084429/?from_single_result=10.1016%2Fj.metabol.2020.154186. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154186.
- [21] KIM J, KIM YC, FANG C, et al. Differential regulation of distinct vps34 complexes by ampk in nutrient stress and autophagy[J]. *Cell*, 2013, 152(1/2): 290-303. DOI:10.1016/j.cell.2012.12.016.
- [22] CICCHINI M, KARANTZA V, XIA B. Molecular pathways: Autophagy in cancer--a matter of timing and context[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3): 498-504[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25165101>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-2438.
- [23] KORKMAZ G, LE SAGE C, TEKIRDAG K A, et al. Mir-376b controls starvation and mtor inhibition-related autophagy by targeting atg4c and becn1[J]. *Autophagy*, 2012, 8(2): 165-176. DOI:10.4161/auto.8.2.18351.
- [24] GALLUZZI L, BRAVO-SAN PEDRO J M, BLOMGREN K, et al. Autophagy in acute brain injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(8): 467-484. DOI:10.1038/nrn.2016.51.
- [25] RYBSTEIN MD, BRAVO-SAN PEDRO JM, KROEMER G, et al. The autophagic network and cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 243-251. DOI:10.1038/s41556-018-0042-2.
- [26] SCHNEIDER G, SCHMIDT-SUPPRIAN M, RAD R, et al. Tissue-specific tumorigenesis: context matters[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 239-253[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28256574>. DOI:10.1038/nrc.2017.5.
- [27] ICARD P, KAFARA P, STEYAERT JM, et al. The metabolic cooperation between cells in solid cancer tumors[J/OL]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(1): 216-225[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24983675>. DOI:10.1016/j.bbcan.2014.06.002.

- [28] VITALE I, MANIC G, GALASSI C, et al. Stress responses in stromal cells and tumor homeostasis [J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2019,200: 55-68[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30998941/?from_single_result=10.1016%2Fj.pharmthera.2019.04.004. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.004.
- [29] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation[J/OL]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-1033[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460998>. DOI: 10.1126/science.1160809.
- [30] GUIDO C, WHITAKER-MENEZES D, CAPPARELLI C, et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by tgfbeta drives tumor growth: connecting tgfbeta signaling with "warburg-like" cancer metabolism and l-lactate production[J/OL]. *Cell Cycle*, 2012, 11(16): 3019-3035[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22874531>. DOI:10.4161/cc.21384.
- [31] MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, LISANTI M P, SOTGIA F. Catabolic cancer-associated fibroblasts transfer energy and biomass to anabolic cancer cells, fueling tumor growth[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25: 47-60[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486645>. DOI:10.1016/j.semcancer.2014.01.005.
- [32] ZHANG D, WANG Y, SHI Z, et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by idh3alpha downregulation[J/OL]. *Cell Rep*, 2015, 10(8): 1335-1348[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732824>. DOI:10.1016/j.celrep.2015.02.006.
- [33] CHAUDHRI V K, SALZLER G G, DICK S A, et al. Metabolic alterations in lung cancer-associated fibroblasts correlated with increased glycolytic metabolism of the tumor[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(6): 579-592[2020-03-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23475953>. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-12-0437-T.
- [34] ARCHID R, SOLASS W, TEMPFER C, et al. Cachexia anorexia syndrome and associated metabolic dysfunction in peritoneal metastasis [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(21):5444[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31683709/?from_single_result=10.3390%2Fijms20215444. DOI:10.3390/ijms20215444.
- [35] THUWAJIT C, FERRARESI A, TITONE R, et al. The metabolic cross-talk between epithelial cancer cells and stromal fibroblasts in ovarian cancer progression: autophagy plays a role[J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(4): 1235-1254. DOI:10.1002/med.21473.
- [36] LISANTI MP, MARTINEZ-OUTSCHOORN UE, CHIAVARINA B, et al. Understanding the "lethal" drivers of tumor-stroma co-evolution: emerging role(s) for hypoxia, oxidative stress and autophagy/mitophagy in the tumor micro-environment[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(6): 537-542[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861671>. DOI:10.4161/cbt.10.6.13370.
- [37] MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, LIN Z, WHITAKER-MENEZES D, et al. Ketone body utilization drives tumor growth and metastasis [J/OL]. *Cell Cycle*, 2012, 11(21): 3964-3971[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082722>. DOI: 10.4161/cc.22137.
- [38] MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, BALLIET R M, RIVADENEIRA D B, et al. Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: A new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells[J/OL]. *Cell Cycle*, 2010, 9(16): 3256-3276[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814239>. DOI: 10.4161/cc.9.16.12553.
- [39] PAVLIDES S, WHITAKER-MENEZES D, CASTELLO-CROS R, et al. The reverse warburg effect: Aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma[J/OL]. *Cell Cycle*, 2009, 8(23): 3984-4001[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19923890>. DOI:10.4161/cc.8.23.10238.
- [40] CHIAVARINA B, WHITAKER-MENEZES D, MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, et al. Pyruvate kinase expression (pkm1 and pkm2) in cancer-associated fibroblasts drives stromal nutrient production and tumor growth[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(12): 1101-1113[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236875>. DOI:10.4161/cbt.12.12.18703.
- [41] ZHANG Z, GAO Z, RAJTHALA S, et al. Metabolic reprogramming of normal oral fibroblasts correlated with increased glycolytic metabolism of oral squamous cell carcinoma and precedes their activation into carcinoma associated fibroblasts[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(6): 1115-1133. DOI:10.1007/s00018-019-03209-y.
- [42] SCHNITTERT J, HEINRICH MA, KUNINTY PR, et al. Reprogramming tumor stroma using an endogenous lipid lipoxin A4 to treat pancreatic cancer [J/OL]. *Cancer Lett*, 2018, 420: 247-258 [2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408203/?from_single_result=10.1016%2Fj.canlet.2018.01.072. DOI:10.1016/j.canlet.2018.01.072.
- [43] SOUSA C M, BIANCUR D E, WANG X, et al. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion[J]. *Nature*, 2016, 536(7617): 479-483. DOI: 10.1038/nature19084.
- [44] ANGELIN A, GIL-DE-GOMEZ L, DAHIYA S, et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments[J/OL]. *Cell Metab*, 2017, 25(6): 1282-1293. e7[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416194/?from_single_result=10.1016%2Fj.cmet.2016.12.018&expanded_search_query=10.1016%2Fj.cmet.2016.12.018. DOI:10.1016/j.cmet.2016.12.018.
- [45] BRAND A, SINGER K, KOEHL G E, et al. Ldha-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5): 657-671. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.08.011.
- [46] MUELLER MM, FUSENIG NE. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer [J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(11): 839-849[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516957>. DOI:10.1038/nrc1477.
- [47] GARUFI A, TRAVERSI G, CIRONE M, et al. Hipk2 role in the tumor-host interaction: Impact on fibroblasts transdifferentiation caf-like[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(12): 2055-2061. DOI: 10.1002/iub.2144.
- [48] ENDO S, NAKATA K, OHUCHIDA K, et al. Autophagy is required for activation of pancreatic stellate cells, associated with pancreatic cancer progression and promotes growth of pancreatic tumors in mice[J/OL]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1492-1506. e24[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126348>. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.010.
- [49] KANG R, TANG D, LOTZE MT, et al. Autophagy is required for IL-2-mediated fibroblast growth[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(4): 556-565. DOI:10.1016/j.yexcr.2012.11.012.

- [50] CAPPARELLI C, GUIDO C, WHITAKER-MENEZES D, et al. Autophagy and senescence in cancer-associated fibroblasts metabolically supports tumor growth and metastasis via glycolysis and ketone production[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(12): 2285-2302. DOI: 10.4161/cc.20718.
- [51] KTISTAKIS N T, TOOZE S A. Digesting the expanding mechanisms of autophagy[J/OL]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(8): 624-635 [2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050762>. DOI:10.1016/j.tcb.2016.03.006.
- [52] PONPUAK M, MANDELL M A, KIMURA T, et al. Secretory autophagy[J/OL]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 35: 106-116[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988755>. DOI: 10.1016/j.ceb.2015.04.016.
- [53] URANO Y, MORI C, FUJI A, et al. 6-hydroxydopamine induces secretion of park7/dj-1 via autophagy-based unconventional secretory pathway[J]. *Autophagy*, 2018, 14(11): 1943-1958. DOI: 10.1080/15548627.2018.1493043.
- [54] NUCHEL J, GHATAK S, ZUK AV, et al. Tgfb1 is secreted through an unconventional pathway dependent on the autophagic machinery and cytoskeletal regulators[J]. *Autophagy*, 2018, 14(3): 465-486. DOI:10.1080/15548627.2017.1422850.
- [55] NEW J, ARNOLD L, ANANTH M, et al. Secretory autophagy in cancer-associated fibroblasts promotes head and neck cancer progression and offers a novel therapeutic target[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(23): 6679-6691[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28972076>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-1077.
- [56] DICK J E. Stem cell concepts renew cancer research[J/OL]. *Blood*, 2008, 112(13): 4793-4807[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064739>. DOI:10.1182/blood-2008-08-077941.
- [57] VRIES R G, HUCH M, CLEVERS H. Stem cells and cancer of the stomach and intestine [J/OL]. *Mol Oncol*, 2010, 4(5): 373-384 [2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598659>. DOI:10.1016/j.molonc.2010.05.001.
- [58] ZHAO X L, LIN Y, JIANG J, et al. High-mobility group box 1 released by autophagic cancer-associated fibroblasts maintains the stemness of luminal breast cancer cells[J/OL]. *J Pathol*, 2017, 243(3): 376-389[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802057>. DOI:10.1002/path.4958.
- [59] SCHERZ-SHOVAL R, SANTAGATA S, MENDILLO ML, et al. The reprogramming of tumor stroma by hsf1 is a potent enabler of malignancy[J]. *Cell*, 2014, 158(3): 564-578. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.045.
- [60] ELKABETS M, GIFFORD A M, SCHEEL C, et al. Human tumors instigate granulysin-expressing hematopoietic cells that promote malignancy by activating stromal fibroblasts in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(2): 784-799. DOI:10.1172/jci43757.
- [61] BRUZZESE F, HAGGLOF C, LEONE A, et al. Local and systemic protumorigenic effects of cancer-associated fibroblast-derived gdf15 [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(13): 3408-3417. DOI:10.1158/0008-5472.Can-13-2259.
- [62] KALLURI R, WEINBERG R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487818>. DOI: 10.1172/JCI39104.
- [63] WANG M, ZHANG J, HUANG Y, et al. Cancer-associated fibroblasts autophagy enhances progression of triple-negative breast cancer cells[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3904-3912[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802099>. DOI: 10.12659/msm.902870.
- [64] YAN Z, OHUCHIDA K, FEI S, et al. Inhibition of erk1/2 in cancer-associated pancreatic stellate cells suppresses cancer-stromal interaction and metastasis[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 221[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31133044>. DOI:10.1186/s13046-019-1226-8.
- [65] PLAVA J, CIHOVA M, BURIKOVA M, et al. Recent advances in understanding tumor stroma-mediated chemoresistance in breast cancer[J]. 2019, 18(1): 67. DOI:10.1186/s12943-019-0960-z.
- [66] PEREIRA PMR, EDWARDS KJ, MANDLEYWALA K, et al. Inos regulates the therapeutic response of pancreatic cancer cells to radiation therapy[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8): 1681-1692. DOI:10.1158/0008-5472.Can-19-2991.
- [67] LIAO J K, ZHOU B, ZHUANG X M, et al. Cancer-associated fibroblasts confer cisplatin resistance of tongue cancer via autophagy activation [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1341-1348[2020-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156523/>? from_single_result=10.1016%2Fj.biopha.2017.11.024. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.024.
- [68] FARMER P, BONNEFOI H, ANDERLE P, et al. A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J/OL]. *Nat Med*, 2009, 15(1): 68-74[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122658>. DOI: 10.1038/nm.1908.
- [69] MORDHORST B R, KERNS K C, SCHAUFLINGER M, et al. Pharmacologic treatment with CPI-613 and PS48 decreases mitochondrial membrane potential and increases quantity of autolysosomes in porcine fibroblasts [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9417[2020-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263141/>? from_single_result=10.1038%2Fs41598-019-45850-4. DOI: 10.1038/s41598-019-45850-4.
- [70] WANG Q, XUE L, ZHANG X, et al. Autophagy protects ovarian cancer-associated fibroblasts against oxidative stress[J/OL]. *Cell Cycle*, 2016, 15(10): 1376-1385[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27074587>. DOI: 10.1080/15384101.2016.1170269.
- [71] ZHANG X, SCHONROGGE M, EICHBERG J, et al. Blocking autophagy in cancer-associated fibroblasts supports chemotherapy of pancreatic cancer cells[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 590[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30568920>. DOI: 10.3389/fonc.2018.00590.
- [72] YANG X, XU X, ZHU J, et al. Mir-31 affects colorectal cancer cells by inhibiting autophagy in cancer-associated fibroblasts[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79617-79628. DOI:10.18632/oncotarget.12873.
- [73] GORUPPI S, JO S H, LASZLO C, et al. Autophagy controls csl/rb-pikappa stability through a p62/sqstm1-dependent mechanism[J/OL]. *Cell Rep*, 2018, 24(12): 3108-3114. e4[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30231994>. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.08.043.
- [74] HARDIE DG, ROSS FA, HAWLEY SA. Ampk: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J/OL]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 251-262[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22046261>.

- nih.gov/pubmed/22436748. DOI:10.1038/nrm3311.
- [75] SU H Y, WALDRON R T, GONG R, et al. The unfolded protein response plays a predominant homeostatic role in response to mitochondrial stress in pancreatic stellate cells[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148999[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849807>. DOI:10.1371/journal.pone.0148999.
- [76] BERNARD M, YANG B, MIGNEAULT F, et al. Autophagy drives fibroblast senescence through mtorc2 regulation[J]. *Autophagy*, 2020: 1-13. DOI:10.1080/15548627.2020.1713640.
- [77] CHIAVARINA B, WHITAKER-MENEZES D, MIGNECO G, et al. Hif1-alpha functions as a tumor promoter in cancer associated fibroblasts, and as a tumor suppressor in breast cancer cells: Autophagy drives compartment-specific oncogenesis[J/OL]. *Cell Cycle*, 2010, 9(17): 3534-3551[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864819>. DOI:10.4161/cc.9.17.12908.
- [78] MARTINEZ-OUTSCHOORN UE, TRIMMER C, LIN Z, et al. Autophagy in cancer associated fibroblasts promotes tumor cell survival: Role of hypoxia, hif1 induction and nfkappab activation in the tumor stromal microenvironment[J/OL]. *Cell Cycle*, 2010, 9(17): 3515-3533[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855962>. DOI:10.4161/cc.9.17.12928.
- [79] MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, WHITAKER-MENEZES D, LIN Z, et al. Cytokine production and inflammation drive autophagy in the tumor microenvironment: Role of stromal caveolin-1 as a key regulator[J/OL]. *Cell Cycle*, 2011, 10(11): 1784-1793[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566463>. DOI: 10.4161/cc.10.11.15674.
- [80] NGABIRE D, KIM G D. Autophagy and inflammatory response in the tumor microenvironment [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 2016[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930154/?from_single_result=10.3390%2Fijms18092016. DOI: 10.3390/ijms18092016.
- [81] DING L, REN J, ZHANG D, et al. A novel stromal lncrna signature reprograms fibroblasts to promote the growth of oral squamous cell carcinoma via lncrna-caf/interleukin-33[J/OL]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(3): 397-406[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346528>. DOI:10.1093/carcin/bgy006.
- [82] CASTELLO-CROS R, BONUCCELLI G, MOLCHANSKY A, et al. Matrix remodeling stimulates stromal autophagy, "fueling" cancer cell mitochondrial metabolism and metastasis[J/OL]. *Cell Cycle*, 2011, 10(12): 2021-2034[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646868>. DOI:10.4161/cc.10.12.16002.
- [83] CAPPARELLI C, CHIAVARINA B, WHITAKER-MENEZES D, et al. Cdk inhibitors (p16/p19/p21) induce senescence and autophagy in cancer-associated fibroblasts, "fueling" tumor growth via paracrine interactions, without an increase in neo-angiogenesis[J/OL]. *Cell Cycle*, 2012, 11(19): 3599-3610[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22935696>. DOI:10.4161/cc.21884.
- [84] GORUPPI S, CLOCCHIATTI A, DOTTO GP. A role for stromal autophagy in cancer-associated fibroblast activation [J/OL]. *Autophagy*, 2019, 15(4): 738-739[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30653445>. DOI:10.1080/15548627.2019.1569936.
- [85] GORUPPI S, PROCOPIO MG, JO S, et al. The ulk3 kinase is critical for convergent control of cancer-associated fibroblast activation by csl and gli[J/OL]. *Cell Rep*, 2017, 20(10): 2468-2479[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877478>. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.048.
- [86] LEVY JMM, TOWERS CG, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542[2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751651>. DOI: 10.1038/nrc.2017.53.
- [87] GALLUZZI L, BRAVO-SAN PEDRO J M, DEMARIA S, et al. Activating autophagy to potentiate immunogenic chemotherapy and radiation therapy[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(4): 247-258 [2020-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27845767>. DOI:10.1038/nrclinonc.2016.183.
- [88] WU Y, YAO J, XIE J, et al. The role of autophagy in colitis-associated colorectal cancer [J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2018, 3: 31 [2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510778/?from_single_result=10.1038%2Fs41392-018-0031-8. DOI: 10.1038/s41392-018-0031-8.
- [89] KANG R, ZEH H, LOTZE M, et al. The multifaceted effects of autophagy on the tumor microenvironment[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1225: 99-114[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030650/?from_single_result=Adv+Exp+Med+Biol%2C+2020%2C1225%3A99-114. DOI:10.1007/978-3-030-35727-6_7.
- [90] CHEN X, YU Q, LIU Y, et al. Synergistic cytotoxicity and co-autophagy inhibition in pancreatic tumor cells and cancer-associated fibroblasts by dual functional peptide-modified liposomes [J/OL]. *Acta Biomater*, 2019, 99: 339-349[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31499197/?from_single_result=10.1016%2Fj.actbio.2019.09.003. DOI:10.1016/j.actbio.2019.09.003.

[收稿日期] 2020-04-20

[修回日期] 2020-06-02

[本文编辑] 韩丹