

• 特约述评 •



刘星光 第二军医大学免疫学教研室暨医学免疫学国家重点实验室副教授, 课题组长, 硕士生导师。主要研究方向为病原体诱导的感染免疫应答和炎症反应的调控及机制。已作为第一作者、共同第一作者或通信作者发表 SCI 收录论文 15 篇, 其中 4 篇发表在影响因子 >10 的期刊上, 9 篇发表在影响因子 5~10 的期刊上。在影响因子为 26.008 (2011 年) 的免疫学领域权威期刊 *Nat Immunol* 作为唯一第一作者 (2011 年) 及共同第一作者 (2012 年) 各发表研究论文 1 篇, 其中以唯一第一作者发表在 *Nat Immunol* 的论文为该期刊封面标题论文, 该论文被评为“2011 年中国百篇最具影响国际学术论文”, 其他论文分别发表在 *PNAS*、*Blood*、*Cell Res*、*J Immunol* 和 *J Biol Chem* 等期刊。主持国家自然科学基金、优秀青年科学基金等国家及省部级项目 6 项。获 2014 年中华医学科技奖一等奖 (第四完成人) 和 2015 年上海市自然科学一等奖 (第五完成人)。博士论文被评为“全国百篇优秀博士学位论文”。荣获“总后勤部科技新星”“上海市青年科技启明星”及“中国免疫学青年学者奖”等荣誉。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.10.1189

自噬及其作用的相对性

占贞贞¹, 陈祥², 张贇恺², 刘星光^{2*}

1. 同济大学附属东方医院转化医学研究中心, 上海 200120

2. 第二军医大学基础部免疫学教研室暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433

[摘要] 自噬, “自我吞噬”, 即细胞能够吞噬包裹细胞自体成分或外来病原体, 用于降解、清除或能量循环。这一现象所涉及的两个重要阶段——自噬体形成和溶酶体降解内容物, 其发现及机制分别获得了 2016 年和 1974 年的诺贝尔生理学或医学奖, 彰显这一生命现象的重要性。从酵母到人类细胞, 自噬这一保守的细胞过程均发挥着重要的生理功能。自噬功能异常会导致很多病理性改变, 与感染、肿瘤、神经退行性改变及缺血性疾病等都有着密切和重要的关系; 并且在不同疾病或同一疾病的不同病理阶段, 自噬发挥着复杂甚至相对的作用。

[关键词] 自噬; 分子机制; 疾病; 相对作用**[中图分类号]** Q 28; R 329.28**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2016)10-1189-06**Autophagy: divergent effects on disease**ZHAN Zhen-zhen¹, CHEN Xiang², ZHANG Yun-kai², LIU Xing-guang^{2*}

1. Research Center for Translational Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China

2. National Key Laboratory of Medical Immunology and Institute of Immunology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Autophagy, or cellular self-eating, is a cellular pathway involving the engulfment of intracellular organelles or pathogens, leading to protein and organelle degradation, elimination of pathogens or energy recycling. The two important steps of autophagy, the discovery of autophagosome formation and organelle degradation in lysosome, have won the 2016 and 1974 Nobel Prize in Physiology or Medicine, respectively, which indicates the great significance of autophagy. The primordial and vital function of autophagy is preserved in all eukaryotic organisms, from yeast to humans. Autophagic dysfunction can result in diverse pathological changes, and is closely associated with microbial infection, cancer, neurodegeneration and ischemic diseases.

[收稿日期] 2016-10-14 **[接受日期]** 2016-10-17**[基金项目]** 上海市“创新行动计划”基础研究项目 (14JC1405200). Supported by Basic Research Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (14JC1405200).**[作者简介]** 占贞贞, 副研究员. E-mail: zhanzz@tongji.edu.cn

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871002, E-mail: liuxg@immunol.org

Moreover, autophagy plays complicated and even divergent roles in different types of diseases, cells, conditions and pathological processes.

[Key words] autophagy; molecular mechanism; disease; divergent effects

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(10): 1189-1194]

20世纪50年代,随着溶酶体及其作用的揭示,科学家们发现细胞内容物可以被一种双层膜结构的细胞器运输到溶酶体,进而被溶酶体降解,这一现象被命名为自噬(autophagy),这种双层膜结构的细胞器被称为自噬体(autophagosomes)。但随后相当长一段时间,科学家对于自噬体形成的机制以及如何发挥作用并不了解,直到1992年大隅良典(Yoshinori Ohsumi)教授在酵母中发现多个自噬关键基因,并且阐明了这些自噬基因如何发挥作用及相关信号通路,自噬-溶酶体降解通路才真正与蛋白酶体降解通路一起成为胞内蛋白降解并驾齐驱的两大体系^[1]。大隅良典也因此获得了2016年的诺贝尔生理学或医学奖。

自噬作为胞内蛋白降解的途径之一,在酵母和哺乳动物细胞中广泛存在。自噬基因及其作用机制首先在酵母中发现,并且在哺乳动物细胞中也有着较高的一致性。但是对于自噬的作用,特别是其在多种疾病发生、发展过程中的作用一直存在争议,因为哺乳动物疾病模型甚至人类疾病研究远比在酵母中研究要复杂得多,不同细胞基因之间的差异、细胞水平与体内环境的不一致等都会导致自噬研究的不确定性,甚至截然相反的结果。

1 自噬的种类及形成机制

自噬是细胞内一种重要的生理过程,可以清除受损细胞器、衰老物质,再利用分解产物,维持内环境稳定。依据自噬过程中的分子机制、溶酶体摄入底物的方式不同,可将自噬分为大自噬(macroautophagy)、小自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)三种类型。

1.1 大自噬 大自噬启动后先产生吞噬泡逐步包裹需要降解的细胞器或其他组分形成自噬体,自噬体再进一步与溶酶体融合形成自噬溶酶体并水解吞噬的底物成为小分子物质,释放后进行循环利用^[1]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mammalian

target of rapamycin complex 1, mTORC1)具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性,能靶向ULK复合体(Unc-51-like kinase complex)。ULK复合体由ULK1/2、自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)13、ATG101和FIP200蛋白组成,是自噬关键起始因子,其中ATG13能被mTORC1磷酸化从而导致复合体失活。在饥饿、应激、雷帕霉素处理等条件下,mTORC1失活,ATG13发生去磷酸化并与ULK1/2和FIP200蛋白结合。FIP200具有激酶活性,能使Beclin 1磷酸化并从Bcl-2上解离,磷酸化的Beclin 1募集自噬相关蛋白p150、ATG14L、VPS34和Ambra1形成PtdIns3k复合体,启动吞噬泡的形成。吞噬泡膜的延伸首先是由ATG4剪切LC3蛋白的C末端,暴露甘氨酸残基成为可溶性的LC3-I并进一步与ATG3结合形成LC3-I/ATG3复合体。复合体形成后在两种不同机制作用下LC3-I与ATG3解离,并与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)结合从而变成LC3-II,延伸吞噬泡:(1)在ATG10和ATG7催化下,ATG12和ATG5形成共价结合后再进一步与ATG16L形成多蛋白复合体,复合体催化LC3-I结合PE形成LC3-II促进膜的延伸;(2)ATG7和ATG10结合催化LC3-I结合PE形成LC3-II进一步促进膜的延伸。ATG9和VMP1在自噬体形成中不可或缺,但其具体作用机制仍需进一步探究,UVRAG和BIF1则与自噬体的成熟和转运相关^[2]。

1.2 小自噬 小自噬是通过膜的形变以达到对底物包裹吞噬的目的^[3],可分为非选择性小自噬(nonselective microautophagy, NSM)、选择性小自噬(selective microautophagy, SM)和内体小自噬(endosomal microautophagy, eMI)。非选择性小自噬是指蛋白中小的微粒或组分接触溶酶体膜后,膜发生管状内陷,包裹吞噬组分形成小泡进入内部降解^[4]。内陷小泡的形成需要ATP水解产生质子浓度梯度,而小泡的割离和释放则需要钙调素和GTP酶的活性^[5-6]。非选择性小自噬的活化依赖于雷帕

霉素靶蛋白(target of rapamycin, TOR)和 EGO (rapamycin-induced growth arrest)复合体的结合^[7]。此外,液泡转运复合体元件(vacuolar transporter chaperone complex, VTC)和小泡的形成释放密切相关,VTC 突变后小泡释放受损,而 VTC 的产生和分布受到细胞内营养状况的影响^[8]。选择性小自噬是针对细胞核、线粒体和过氧化物酶体等细胞器的吞噬过程,其特点是液泡或者溶酶体膜的出芽形变,形成臂膀样结构,包裹目标底物后,内陷形成小泡并脱落。不同细胞器选择性小自噬的过程在调控蛋白和发生形态上有所差别,仍需进一步探索^[9]。内体小自噬的发生和胞内多泡体(multivesicular bodies, MVBs)的形成密切相关。胞内多泡体通常被认为是晚期内体,和胞内营养物质、受体、配体的循环密切相关。胞内多泡体成熟后,内部的蛋白、细胞器碎片通过溶酶体进行降解,具体机制仍有待进一步阐明^[10]。哺乳动物细胞生长分化过程中内体小自噬的发生也受到 TOR 的调控^[11]。

1.3 CMA CMA 与其他类型自噬最大的不同在于其发生过程不涉及小泡的形成,溶酶体通过膜表面的受体靶向识别包含 CMA 靶序列 KFERQ 或类似序列的蛋白并将其内吞降解,能选择性降解异常蛋白而不影响其他胞内组分^[12]。CMA 的选择性识别过程可分为四个阶段:(1)热休克蛋白(heat shock protein 70, HSP70)和辅助分子 HSP90、HSP40、Hip、Hop、Bag-1 形成复合体,监视识别异常折叠或累积的蛋白中包含的 KFERQ 序列并靶向溶酶体;(2)底物蛋白结合到溶酶体受体上并去折叠;(3)底物转位通过溶酶体膜进入内部;(4)底物在溶酶体内降解^[12-13]。溶酶体相关膜蛋白 2A (lysosomal-associated membrane protein 2A, LAMP2A)是位于溶酶体膜表面的受体,能结合并转运待降解的蛋白,是 CMA 途径的限速步骤,其异常表达和阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的发生密切相关^[14]。

2 自噬的“吃自己”和“吃别人”

自噬从其命名即可看出,一开始研究者是发现细胞能够将自身内容物降解,即“吃自己”,进而参与能量循环,这个现象的发现及命名者是 1963 年比利时科学家 Christian de Duve。生理状态下,细胞内衰老的细胞器以及受损蛋白都可以通过自噬途径降

解,该途径一旦发生破坏,就会导致病理性改变,典型的相关疾病就是神经退行性疾病,例如帕金森病(Parkinson disease, PD)和 AD 等。在少量散发性 PD 患者中,发现葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase, GBA)突变导致溶酶体降解功能障碍,引起 α 突触核蛋白的异常积累,致使神经元死亡,可能是这些 PD 患者的致病因素之一^[14-15]。 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)的异常积累导致的少突胶质细胞受损以及 tau 蛋白异常磷酸化、构型改变形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)与 AD 的发生密切相关^[16-17]。最新研究发现,自噬相关蛋白 Beclin 1 的功能异常导致的细胞自噬功能减弱和 A β 的累积相关^[18]。通过 mTOR 抑制剂恢复细胞的自噬能力,增加对 A β 和 tau 蛋白的清除,有助于改善 AD 患者的症状^[19]。

除了“吃自己”,自噬途径是否能“吃别人”,即包裹外来入侵病原体而将其降解,早期一直存在争议。直到 1968 年, Hart^[20] 在巨噬细胞中发现自噬体可以包裹结核杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB),才确证自噬可以“吃别人”。MTB 感染机体后,菌体上的一些组分会被天然免疫模式识别受体所感知并活化相应的信号通路启动自噬以清除病原体^[21]。但是在这种过程中,MTB 并不会通过自噬最终被“杀掉”,反而借助自噬体产生免疫逃逸,逃脱巨噬细胞的杀伤作用,形成结核肉芽肿。MTB 逃避自噬杀伤的方式包括抑制自噬小体和溶酶体的融合以及抑制自噬相关细胞因子的分泌等^[22]。在抗病毒天然免疫中,自噬也发挥着重要作用。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)导致的氧化应激会经由腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路激活自噬,降解 HBV^[23]。寨卡病毒(Zika virus)包含的 NS4A、NS4B 则会抑制 Akt-mTOR 通路导致异常的自噬活化,影响神经发育,导致新生儿出生缺陷^[24]。另外,在病毒感染过程中,自噬基因也可以不依赖于自噬发挥其非经典功能,参与抗病毒免疫应答调控。ATG5-ATG12 复合体可以直接与维甲酸诱导基因 1 蛋白(retinoic acid-inducible gene-1 protein, RIG1)受体以及 β 干扰素启动子刺激因子 1(IFN- β promoter stimulator-1, IPS-1)接头分子结合,竞争性抑制 RIG1 信号通路活化诱导的 I 型干扰素产生,从而抑制机体的抗病毒免疫应答,

是RNA病毒免疫逃逸机制之一^[25]。逆转病原体介导的异常自噬反应,将是未来自噬在天然免疫应答过程中作用的研究热点。

3 自噬在肿瘤中作用的相对性

长期以来,自噬在肿瘤的形成、增殖、转移以及能量代谢中的调节作用一直都存有争议。目前的观点认为,细胞自噬与肿瘤发生发展的关系像一把双刃剑,在肿瘤的不同阶段发挥相反的调节作用^[26]。

在肿瘤的起始阶段,自噬对肿瘤形成有抑制作用,自噬相关的细胞死亡在一定程度上能够抑制肿瘤的发生,此外自噬功能的减弱会降低小鼠肿瘤模型中基因组的稳定性并诱导炎症和坏死^[27]。Beclin 1在自噬小体的形成过程中发挥重要作用,其突变与乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌有关,提示自噬作用和肿瘤之间可能存在直接的相互联系^[28]。

然而随着肿瘤的发展,自噬又能够提高肿瘤细胞的生存率,使之能够在低氧和营养缺乏的环境下分裂和增殖,对肿瘤的进展和转移起保护性作用^[29]。保护性的自噬作用能够抑制肿瘤区域的炎症反应、减少组织坏死,清除细胞内错误折叠的蛋白质、受损衰老的细胞器等,以及帮助肿瘤细胞利用 Ras/MAPK、PI3K/Akt 等生长因子通路的异常激活逃避失巢凋亡和程序性细胞死亡,保证癌变细胞的持续生存,最终对肿瘤的发生发展起到促进作用^[30-31]。

明确在不同阶段不同种类的肿瘤中自噬到底发挥保护性作用或有害作用对于肿瘤的治疗至关重要,这也为临床上靶向治疗肿瘤提出了新的挑战和思路^[32]。在特定肿瘤环境中,诱导自噬性细胞死亡 (autophagic cell death, ACD) 能发挥抗肿瘤效应,但是促进自噬形成的药物同时也可能产生一些不利作用,如抵抗其他的抗肿瘤治疗引起的细胞死亡、剥夺肿瘤环境中营养等作用^[33];当自噬在肿瘤中发挥更多的保护性作用时,适当地抑制细胞自噬也是治疗肿瘤的一个策略^[34]。以上研究结果都表明自噬作用对于肿瘤的效应如同一把双刃剑,在肿瘤的形成和发展过程中两者此消彼长,如何更好地利用自噬作用治疗肿瘤体现了“博弈”的相对论智慧。

4 自噬在缺血性疾病中作用的相对性

在人体中,各个组织、器官发挥正常的生理功能和代谢作用依赖于良好的血液供应,当局部供血不

足时就会发生组织细胞的缺血性损伤。自噬作用能够降解胞内垃圾和循环胞内组分,这一功能有助于维持细胞稳态、加强细胞对氧化应激和营养不足状态的防御功能。有研究表明,自噬作用与缺血再灌注损伤息息相关。当心肌缺血时,供氧不足诱发细胞自噬以保护心肌;而在再灌注后,过度激活的自噬作用则会产生相反的作用,导致自噬相关的细胞死亡,对心肌细胞和组织产生不可逆的伤害^[35]。

自噬作用在缺血再灌注中发挥双重调控功能,既存在有利作用,又常常加剧有害损伤。一方面,在心脏缺血的早期,局部缺血和组织缺氧导致 ATP 水平降低、AMP/ATP 水平的升高,激活 AMPK、抑制 mTOR 途径继而增强自噬活性,确保营养和能量的供应以保护心肌细胞,维持其正常的代谢和生理功能^[36-37]。另一方面,在恢复血流再灌注后,人体受损的心肌细胞的代谢障碍和结构破坏会进一步恶化,发生缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury), 这种损伤与自噬作用存在密切关系。研究证实,缺血和再灌注都会导致 LAMP2 的下降,使得自噬小体和溶酶体的融合受阻;此外,恢复供血诱导的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可增加 Beclin 1 的表达,在促进自噬小体形成的同时抑制自噬和溶酶体的相互作用^[38-39]。以上两个因素共同作用造成自噬小体的清除受限和过量累积,破坏正常蛋白质和细胞器的功能。如此,ROS 的不断产生和线粒体通透性的持续增强形成一种恶性循环,最终导致自噬作用过度上调、加速心肌细胞发生自噬性死亡,继而引起心脏收缩功能异常而诱发一系列心脏缺血性疾病^[40-41]。尽管关于缺血再灌注中自噬作用的调控作用及其机制的研究已取得不少进展,但如何在疾病进展的不同阶段有效控制自噬信号的强度,使之维持一种合适的自噬活性以免对人体造成损害,正成为预防和治理组织缺血再灌注损伤的新靶标,这种“相对”的治疗策略也为临床上治疗缺血相关疾病提供了理论指导。

5 展望

虽然自噬领域的研究已经取得了很好的进展,但仍存在很多未知问题。目前对于大自噬的形成机制和蛋白组成有相对清楚的认识,但对于小自噬和 CMA,其形成机制仍有待探讨。自噬如何相对选择性地识别病原体、有害或损伤的自体成分或肿瘤细胞,

也不甚清楚。另外,自噬的发生及功能受到机体内在的严密调控,调控的异常与疾病的发生发展密切相关,而目前对于这些调节机制还存在很多未知之处,特别是针对不同的疾病或疾病的不同阶段。除了前文中介绍的疾病,自噬还与干细胞发育和衰老等生理过程以及慢性炎症和自身免疫性疾病等存在密切的关联,考虑到自噬在不同疾病及疾病的不同阶段发挥作用的相对性或矛盾性,因此不同类型的自噬,特别是小自噬和 CMA,在生理或疾病病理中的功能还需深入的辩证的研究。诺贝尔生理学奖的获得将引发自噬研究领域的新一轮热潮,同时也为自噬抑制剂或靶向小分子药物在疾病中的应用研究提供新的动力。

[参考文献]

- [1] PETIBONE D M, MAJEED W, CASCIANO D A. Autophagy function and its relationship to pathology, clinical applications, drug metabolism and toxicity[J/OL]. *J Appl Toxicol*, 2016. doi: 10.1002/jat.3393
- [2] RUSSELL R C, YUAN H X, GUAN K L. Autophagy regulation by nutrient signaling[J]. *Cell Res*, 2014, 24: 42-57.
- [3] LI W W, LI J, BAO J K. Microautophagy: lesser-known self-eating[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69: 1125-1136.
- [4] UTTENWEILER A, MAYER A. Microautophagy in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 445: 245-259.
- [5] SATTLER T, MAYER A. Cell-free reconstitution of microautophagic vacuole invagination and vesicle formation[J]. *J Cell Biol*, 2000, 151: 529-538.
- [6] UTTENWEILER A, SCHWARZ H, MAYER A. Microautophagic vacuole invagination requires calmodulin in a Ca^{2+} -independent function[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 33289-33297.
- [7] DUBOULOZ F, DELOCHE O, WANKE V, CAMERONI E, DE VIRGILIO C. The TOR and EGO protein complexes orchestrate microautophagy in yeast [J]. *Mol Cell*, 2005, 19: 15-26.
- [8] UTTENWEILER A, SCHWARZ H, NEUMANN H, MAYER A. The vacuolar transporter chaperone (VTC) complex is required for microautophagy[J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18: 166-175.
- [9] MIJALJICA D, PRESCOTT M, DEVENISH R J. Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum[J]. *Autophagy*, 2011, 7: 673-682.
- [10] FADER C M, COLOMBO M I. Autophagy and multivesicular bodies: two closely related partners[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16: 70-78.
- [11] HUBER L A, TEIS D. Lysosomal signaling in control of degradation pathways [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 39: 8-14.
- [12] CUERVO A M. Chaperone-mediated autophagy: selectivity pays off [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21: 142-150.
- [13] GANASSI M, MATEJU D, BIGI I, MEDIANI L, POSER I, LEE H O, et al. A surveillance function of the HSPB8-BAG3-HSP70 chaperone complex ensures stress granule integrity and dynamism[J]. *Mol Cell*, 2016, 63: 796-810.
- [14] XILOURI M, BREKK O R, POLISSIDIS A, CHRYSANTHOU-PITEROU M, KLOUKINA I, STEFANIS L. Impairment of chaperone-mediated autophagy induces dopaminergic neurodegeneration in rats[J]. *Autophagy*, 2016, 19: 1-18.
- [15] MAGALHAES J, GEGG M E, MIGDALSKA-RICHARDS A, DOHERTY M K, WHITFIELD P D, SCHAPIRA A H. Autophagic lysosome reformation dysfunction in glucocerebrosidase deficient cells: relevance to Parkinson disease [J/OL]. *Hum Mol Genet*, 2016. doi: 10.1093/hmg/ddw185
- [16] VON BERNHARDI R, EUGENÍN J. Alzheimer's disease: redox dysregulation as a common denominator for diverse pathogenic mechanisms[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16: 974-1031.
- [17] KANG D E, ROH S E, WOO J A, LIU T, BU J H, JUNG A, et al. The interface between cytoskeletal aberrations and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease and related disorders [J]. *Exp Neurol*, 2011, 20: 67-80.
- [18] SWAMINATHAN G, ZHU W, PLOWEY E D. BECN1/Beclin 1 sorts cell-surface APP/amyloid beta precursor protein for lysosomal degradation [J/OL]. *Autophagy*, 2016. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2016.1234561>
- [19] TRAMUTOLA A, LANZILLOTTA C, DI DOMENICO F. Targeting mTOR to reduce Alzheimer-related cognitive decline: from current hits to future therapies [J/OL]. *Expert Rev Neurother*,

2016. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2017.1244482>
- [20] HART P D. *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages: effect of certain surfactants and other membrane-active compounds[J]. *Science*, 1968, 162: 686-689.
- [21] KLEINNIJENHUIS J, OOSTING M, JOOSTEN L A, NETEA M G, VAN CREVEL R. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis* [J/OL]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011: 405310. doi: 10.1155/2011/405310
- [22] HMAMA Z, PEÑA-DIAZ S, JOSEPH S, AV-GAY Y. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Immunol Rev*, 2015, 264: 220-232.
- [23] XIE N, YUAN K, ZHOU L, WANG K, CHEN H N, LEI Y, et al. PRKAA/AMPK restricts HBV replication through promotion of autophagic degradation[J]. *Autophagy*, 2016, 12: 1507-1520.
- [24] LIANG Q, LUO Z, ZENG J, CHEN W, FOO S S, LEE S A, et al. Zika virus NS4A and NS4B proteins deregulate Akt-mTOR signaling in human fetal neural stem cells to inhibit neurogenesis and induce autophagy [J/OL]. *Cell Stem Cell*, 2016. doi: 10.1016/j.stem.2016.07.019
- [25] JOUNAI N, TAKESHITA F, KOBIYAMA K, SAWANO A, MIYAWAKI A, XIN K Q, et al. The Atg5-Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 14050-14055.
- [26] MARX J. Autophagy: is it cancer's friend or foe? [J]. *Science*, 2006, 312: 1160-1161.
- [27] LI J L, HAN S L, FAN X. Modulating autophagy: a strategy for cancer therapy[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30: 655-668.
- [28] JUNG Y Y, LEE Y K, KOO J S. The potential of Beclin 1 as a therapeutic target for the treatment of breast cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20: 167-178.
- [29] KENIFIC C M, DEBNATH J. Cellular and metabolic functions for autophagy in cancer cells[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25: 37-45.
- [30] KENIFIC C M, THORBURN A, DEBNATH J. Autophagy and metastasis: another double-edged sword[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22: 241-245.
- [31] TADDEI M L, GIANNONI E, FIASCHI T, CHIARUGI P. Anoikis: an emerging hallmark in health and diseases[J]. *J Pathol*, 2012, 226: 380-393.
- [32] CHEN N, KARANTZA V. Autophagy as a therapeutic target in cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11: 157-168.
- [33] WHITE E, DIPAOLO R S. The double-edged sword of autophagy modulation in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15: 5308-5316.
- [34] CAREW J S, KELLY K R, NAWROCKI S T. Autophagy as a target for cancer therapy: new developments[J]. *Cancer Manag Res*, 2012, 4: 357-365.
- [35] PRZYKLENK K, DONG Y, UNDYALA V V, WHITTAKER P. Autophagy as a therapeutic target for ischaemia/reperfusion injury? Concepts, controversies, and challenges [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94: 197-205.
- [36] ZHANG D, WANG W, SUN X, XU D, WANG C, ZHANG Q, et al. AMPK regulates autophagy by phosphorylating BECN1 at threonine 388 [J]. *Autophagy*, 2016, 12: 1447-1459.
- [37] WEI C, LI H, HAN L, ZHANG L, YANG X. Activation of autophagy in ischemic postconditioning contributes to cardioprotective effects against ischemia/reperfusion injury in rat hearts [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61: 416-422.
- [38] LOOS B, GENADE S, ELLIS B, LOCHNER A, ENGELBRECHT A M. At the core of survival; autophagy delays the onset of both apoptotic and necrotic cell death in a model of ischemic cell injury[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317: 1437-1453.
- [39] MAEJIMA Y, ISOBE M, SADOSHIMA J. Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 95: 19-25.
- [40] MA X, LIU H, FOYIL S R, GODAR R J, WEINHEIMER C J, DIWAN A. Autophagy is impaired in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Autophagy*, 2012, 8: 1394-1396.
- [41] GURUSAMY N, DAS D. Is autophagy a double-edged sword for the heart? [J]. *Acta Physiol Hung*, 2009, 96: 267-276.