

瞿功玲,郭佳男,何苇. 糖皮质激素与细胞自噬关系的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(5): 146-150.
Qu GL, Guo JN, He W. Research progress on the relationship between glucocorticoids and autophagy [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(5): 146-150.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.05.024

糖皮质激素与细胞自噬关系的研究进展

瞿功玲,郭佳男,何 苇*

(遵义医科大学附属口腔医院口腔颌面外科,贵州 遵义 563000)

【摘要】 糖皮质激素是临床常用药物,在各种疾病治疗中扮演着重要角色。自噬是细胞内环境稳态的维持者,近年来许多研究发现使用糖皮质激素可通过调节细胞自噬水平的变化达到治疗疾病的目的,但也会造成药物副作用产生。本文就糖皮质激素对自噬水平影响及糖皮质激素如何通过调节自噬水平达到治疗目的进行综述,为糖皮质激素在治疗疾病过程中减轻或减少副作用提供新思路。

【关键词】 糖皮质激素;自噬;地塞米松;信号通路

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021)05-0146-05

Research progress on the relationship between glucocorticoids and autophagy

QU Gongling, GUO Jianan, HE Wei*

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563099, China)

【Abstract】 As a widely used class of clinical drugs, glucocorticoids play an essential role in the treatment of various diseases. Autophagy maintains homeostasis of the intracellular environment. In recent years, many studies have shown that glucocorticoids can alter the level of autophagy and treat disease. However, side effects often follow the curative effect. In this article, we review the effect of glucocorticoids on autophagy levels and the mechanisms by which glucocorticoids can treat disease through autophagy. We also provide new ideas for further reducing the side effects of glucocorticoids in the treatment of disease.

【Keywords】 glucocorticoids; autophagy; dexamethasone; signaling pathway

糖皮质激素 (glucocorticoids, GC) 作为临床常用药物,在对某些疾病的治疗中发挥着不可替代的作用,它不仅可以调节生物体中脂肪、糖及蛋白质的合成和分解,还具有抗炎、抗过敏及抗休克等免疫调节作用^[1]。根据疗效时长可将糖皮质激素分为短效 GC (如可的松)、中效 GC (如泼尼松) 和长效 GC (如地塞米松),尤以地塞米松 (dexamethasone,

DEX) 在临床应用中最常见,其副作用可引起骨骼肌萎缩、骨质疏松、股骨头坏死及库欣综合征 (cushing syndrome, CS) 等等,此外,流行病学及动物实验研究也发现 DEX 的使用与母体中胎儿出现死胎、流产以及先天性畸形 (如唇腭裂) 等情况有关^[2]。

自噬 (autophagy) 是一种细胞“自食”的死亡方

【作者简介】 瞿功玲 (1994—), 女, 在读硕士研究生, 口腔医学专业, 研究方向: 唇腭裂基础与临床。E-mail: 1015657551@qq.com

【通信作者】 何苇 (1977—), 女, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 唇腭裂基础与临床。E-mail: heweichenhui@163.com

式,也被称之为 II 型细胞程序性死亡。自噬可分为三类,即大分子自噬(macroautophagy)、小分子自噬(microautophagy)以及分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。通常所指的自噬是大分子自噬,即细胞通过产生自噬囊泡将细胞内坏死的细胞器、蛋白质及胞质等内容物分解后重新利用的过程^[3]。在一般情况下,自噬通常保持在一个相对稳定的水平以保持细胞内环境的稳态,当外界环境变化时,如饥饿、缺氧、药物、应激及感染等,可以通过激活自噬,使细胞得以在应激条件下生存,此时自噬会与凋亡呈现负相关调控关系,从而表现出对细胞的保护作用^[4]。但当细胞处于应激过剩状态时,一方面可通过自噬方式“自杀”诱导细胞凋亡^[5];另一方面,由于自噬降解了大量细胞器及胞浆出现自噬“过剩”的状态而导致细胞死亡,且这种细胞死亡过程不同于凋亡^[6]。

研究表明,GC 的干预可使细胞自噬水平发生变化^[7],本文将就这一领域的新进展作一综述。

1 GC 与细胞自噬的关系

临床上,应用不同剂量的 GC 会有不同程度的疗效及副作用,有研究发现不同剂量的 GC 均能诱导成骨细胞的自噬水平升高,但高剂量的 DEX ($\geq 10^{-6}$ mol/L)可加速成骨细胞凋亡,而低剂量的 DEX (10^{-8} mol/L)却使其自噬水平与细胞活力显著增加,凋亡减少^[8]。

此外,关于对 GC 作用时间对自噬的影响也有学者进行实验研究。如 Gao 等^[9]发现在 24 h 内,成骨细胞自噬程度随 DEX 作用时间延长而逐步上升。而 Han 等^[10]的研究发现 DEX 对成骨细胞自噬水平的诱导在 48 h 达到峰值,而后随着时间延长逐步下降。原因可能是 GC 过高浓度和长时间的作用过度激活了自噬而蛋白质合成速度无法跟上导致了细胞凋亡;但在适度的自噬下,蛋白质分解与合成有序,以延缓细胞衰老。

2 GC 诱导自噬的机制

2.1 内质网应激

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是指细胞的内质网内异常折叠或不折叠的蛋白质大量堆积,并能引起一系列复杂的后续反应。有文献报道,ERS 与细胞自噬之间存在有交互作用,即 ERS 可通过促进或抑制自噬在不同的细胞类

型中诱导细胞死亡或功能障碍^[11-12]。Gao 等^[13]发现 GC 可诱导内皮细胞产生 ERS,并导致未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),它可以对内质网的折叠能力即降解能力做出动态调整。故推测 GC 可能通过诱导细胞 ERS 调节细胞自噬。

2.2 mTOR 信号通路

雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,具有高度保守性,作为调节多种细胞表型上游信号通路的重要交叉汇合点,特别是 mTOR 复合体 1 (mTORC1)对自噬的发生机制及信号调控发挥着至关重要的作用^[14]。通常所说的 mTOR 信号通路即经典 PI3K-Akt-mTOR 信号通路(见图 1),是调控自噬最常见且重要的信号通路,也是目前已知的唯一自噬抑制性通路。当外界刺激(如生长因子)与膜蛋白结合后激活 PI3K,产生的 PIP3 可作为第二信使,进一步激活磷酸肌醇依赖性激酶-1(phosphoinositide dependent kinase-1, PDK1)和蛋白激酶 B(protein kinase B, AKt),Akt 既可直接磷酸化 AKt 的底物蛋白(proline-rich Akt substrate of 40 kD, PRAS40),解除对 mTORC1 的抑制,即经典 PI3K-Akt-mTOR 通路;也可以通过磷酸化 TSC-2,抑制了 TSC-1/2 复合物的形成,继而解除对 Rheb 的抑制效果,结果使 mTOR 信号通路被激活。反之,抑制 mTORC1 可以促进自噬体的形成并提高自噬水平^[15]。有学者在 GC 对关节软骨细胞的衰老和自噬研究中发现 GC 可能是通过抑制 mTOR 信号通路来激活细胞自噬,并且猜测这可能对 GC 造成的细胞衰老具有代偿性的保护作用^[16]。在非经典 mTOR 信号通路中,有文献报道 ERS 分子伴侣——葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein78, GRP78)可抑制 Akt 的磷酸化,继而抑制下游信号通路即 mTOR 信号通路,得以激活自噬^[17]。亦有研究表明 ERS 可导致大量 Ca^{2+} 流入胞浆中,而 Ca^{2+} 能激活腺苷酸活化蛋白激酶(5-AMP activated protein kinase, AMPK)依赖途径,从而抑制 mTOR 活性来激活自噬^[18]。

2.3 ROS 介导的氧化应激

氧化应激(oxidative Stress, OS)指的是在体内的氧化作用和抗氧化能力失去平衡,而更倾向于氧化作用,造成大量炎症细胞浸润,产生大量活性氧物质(reactive oxygen species, ROS),ROS 可作为第二信使通过调节下游转导信号参与细胞生长发

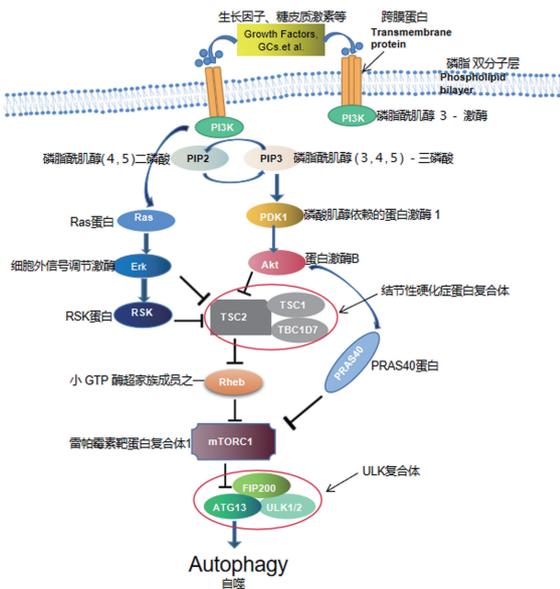


图 1 GC 通过抑制经典 PI3K-Akt-mTOR 通路诱导细胞自噬
Figure 1 GC induces autophagy by inhibiting the classical PI3K-Akt-mTOR pathway

育甚至衰老和损伤。在某些条件下 ROS 可诱导细胞自噬发生,在另外条件下也可抑制自噬,研究表明 GC 可促进细胞内线粒体产生大量 ROS^[19],且在 小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 细胞中发现 GC 促进了 ROS 产生,而 ROS 又通过诱导细胞自噬和 ERS 促进细胞凋亡^[20];有趣的是,在另外一项研究中却发现,氧化剂诱导产生的 ROS 能直接诱导细胞死亡且能降低细胞的基础自噬水平,而应用 DEX 处理后自噬的升高能保护细胞免受 OS 引起的细胞死亡^[21]。

2.4 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated Protein Kinases, MAPK) 也是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它能够将胞外的刺激信号转导进入细胞内,继而可引起细胞不同的反应。MAPK 通路有 4 种主要的分支路线: JNK、ERK、p38/MAPK 和 ERK5,而与自噬相关的 MAPK 通路常见的有 ERK、JNK 及 p38/MAPK 这三条^[22-24]。有研究发现 GC 激活自噬可以通过 MAPK/ERK 信号通路,并且发现 MAPK/ERK 是自噬的正性调节因子,抑制这一途径可以在基础条件下减少自噬^[21]。

3 GC 在疾病治疗中的应用及副作用

3.1 支气管哮喘的治疗

规律性地服用激素类药物是常用的治疗哮喘的方法,有学者分离急性支气管患者外周血 CD4⁺T、

CD8⁺T 细胞并与 DEX 共培养后检测其自噬水平,发现 DEX 可以诱导患者外周血中 CD4⁺T 细胞自噬水平增高,CD8⁺T 细胞自噬则不受影响,表明 GC 对急性哮喘患者的治疗作用可能与促进 CD4⁺T 细胞自噬水平有关^[25]。

3.2 肿瘤的治疗

在癌症的治疗方面,目前通常将 GC 与多种化疗药物联合应用以减轻化疗过程中的副作用。王培宇等^[26]研究了 DEX 治疗对前列腺癌 PC3 细胞自噬的影响,发现 DEX 可促进 PC3 细胞的自噬水平,同时 PC3 细胞存活率逐渐降低,而在加入 DEX 后加入自噬抑制剂氯喹 (chloroquine, CQ) 发现 PC3 细胞存活率回复至正常水平,表明 DEX 诱导的自噬可能是降低癌细胞增殖水平的重要机制。Ustach 等^[27]在研究 DEX 对胰腺癌的治疗作用中也发现了 CQ 与 DEX 的联合能够通过抑制自噬来增加癌细胞对其他抗癌药物治疗的敏感性,从而增强了治疗效果。

3.3 骨质疏松的发生

骨质疏松是 GC 治疗最常见的副作用之一。正常情况下,破骨细胞-成骨细胞两者活动保持一个相对平衡稳定的状态,当成骨细胞的减少和(或)破骨细胞活动增强时,就会出现成骨-破骨失衡而引起骨质疏松。此外,骨质疏松还与骨细胞、骨髓间充质干细胞有关。研究发现低剂量的 DEX 可以促进成骨细胞自噬水平显著增加,其细胞活力也明显增加,凋亡减少,而高剂量的 DEX 作用下自噬水平相对降低,成骨细胞凋亡增加^[8];王龙^[28]发现低浓度的 GC 由于自噬水平的升高而有利于骨髓间充质干细胞向成骨细胞及骨细胞分化,高浓度 GC 则可引起其凋亡、影响增殖。这些数据表明自噬可能为在 GC 暴露后的细胞提供一种使其能够自我保护以免受细胞损伤机制,但在高浓度 GC 下细胞凋亡占据主要优势。过量 GC 对于破骨细胞则通过抑制经典 mTOR 信号通路来激活自噬维持其持续激活^[7]。在另一项研究中发现,在 DEX 诱导自噬后,通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路介导成骨细胞连接蛋白 43 (Connexin 43, Cx43) 被内化为自噬体/溶体并被降解、损害骨细胞-细胞连接性^[9]。过量的 GC 引起成骨细胞、骨髓间充质干细胞等的凋亡和通过自噬使破骨细胞寿命增加而最终导致骨质疏松;另外,长时间使用 GC 诱发成骨细胞凋亡也是造成骨质疏松的另外一个重要原因^[10]。

3.4 骨骼肌萎缩的发生

GC 长期大剂量应用所导致的另一个常见副作用是骨骼肌萎缩。在通常情况下,自噬仍是维持骨骼肌细胞正常生理功能的一个重要机制,适度的自噬可以维持神经-肌肉接头的稳定性^[29],但研究发现在大量 GC 作用主要通过抑制 mTOR 信号途径促进细胞自噬过度激活,从而调控肌肉生长抑制素等,进而抑制骨骼肌蛋白质合成,诱发肌萎缩^[30]。

4 GC 诱导的自噬与凋亡的关系

尽管自噬作为一种维持细胞活力的生策略,但也可能导致细胞死亡,由于过度激活这种自降解系统,会引起自噬体的过度增多并最终造成细胞死亡。因此,自噬被报道为“双刃剑”^[31-32]。在某些情况下细胞自噬与凋亡出现相互作用关系(见图 2)。在众多学者的研究中发现两者几乎共存。因此提起细胞自噬时,不得不提及其与凋亡的关系,目前认为二者之间以三种方式相互作用,即合作、促进和对抗^[33-35]。合作是自噬与凋亡都造成细胞死亡这一共同结果,如孟晨阳等^[36]认为 GC 诱导的骨细胞/成骨细胞凋亡是引起股骨头缺血坏死的主要原因,而长期的大剂量使用 GC 诱导细胞自噬过度分解细胞器/蛋白,导致细胞受损,也同样促成股骨头缺血坏死;促进指自噬可通过提供凋亡所需的蛋白/能量而间接导致凋亡,如 Liu 等^[20]发现 DEX 可以诱导成骨细胞自噬,从而激活 caspase-3 的表达促进细胞凋亡。对抗指自噬可通过更新细胞内物质抑制凋亡,当自噬被激活时,可以通过 Bax/Bcl-2、caspase 家族来抑制细胞凋亡,反之凋亡增加,说明了自噬可以通过抑制细胞凋亡来起到对细胞的保护效果^[37-38]。这可能是由于 GC 使用的剂量与时间不同、作用靶细胞激活通路不同导致自噬与凋亡呈现不同的相互关系。

5 总结与展望

综上所述,GC 是一种临床上作用非常广泛的免疫抑制剂,有着不可替代的作用,在众多研究中发现 GC 在发挥其作用时主要通过自噬和凋亡来实现,然而由于自噬和凋亡之间的不同关系则又显示出不同的结果,但在这个过程中自噬似乎具有更为重要的调节作用,主要是因为低水平自噬可以通过自我降解和重新组装利用来维持细胞的正常生理功能以及拮抗细胞凋亡,而高水平自噬能诱导细胞凋亡。在临床上长期大量使用 GC 造成的骨质疏松和骨骼肌萎缩等副作用均是由于自噬与凋亡的关系不协调引起细胞衰老死亡,所以,如果在没有更好的替代药品或者必须长时间大剂量使用 GC 时,以自噬为切入点来改变细胞的命运从而预防副作用的发生;GC 所引发的自噬并不一定对疾病的治疗都具有积极意义,例如在对癌症的靶向治疗中,在某些程度上自噬可以抑制癌细胞凋亡、促进其生长,不利于癌症的治疗,通过自噬调节剂对自噬水平的改变,以增强抗癌药物的治疗效果^[39-40]。虽然自噬没有像凋亡那样更为人所知,对自噬机制研究也只是冰山一角,但更加深入地研究 GC 作用下自噬与凋亡的关系,通过调整自噬水平、协调自噬与凋亡的关系,对在不同的治疗方案中使用 GC 以达到治疗效果及预防其副作用将具有重大贡献。

参考文献:

- [1] 陈瑶,朱亚军.糖皮质激素类药物临床合理用药分析[J].中国继续医学教育,2019,11(36):126-128.
- [2] 吴华,章友康.妊娠及哺乳期女性糖皮质激素和免疫抑制剂的合理应用[J].中华肾病研究电子杂志,2018,7(6):241-244.
- [3] Gao S, Sun D, Wang G, et al. Growth inhibitory effect of paratocarpin E, a prenylated chalcone isolated from Euphorbia humifusa Wild by induction of autophagy and apoptosis in human breast cancer cells [J]. Bioorg Chem, 2016, 69: 121-128.
- [4] Sermersheim MA, Park KH, Gumpfer K, et al. MicroRNA regulation of autophagy in cardiovascular disease [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2017, 22: 48-65.
- [5] Yu S, Ren Q, Yu L, et al. Role of autophagy in Puromycin Aminonucleoside-induced podocyte apoptosis [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2020, 40(3): 273-280.
- [6] Wang Y, Tan TQ, Song DD, et al. Calreticulin ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced human microvascular endothelial cell injury by inhibiting autophagy [J]. Shock, 2018, 49(1): 108-116.
- [7] Fu L, Wu W, Sun X, et al. Glucocorticoids enhanced osteoclast

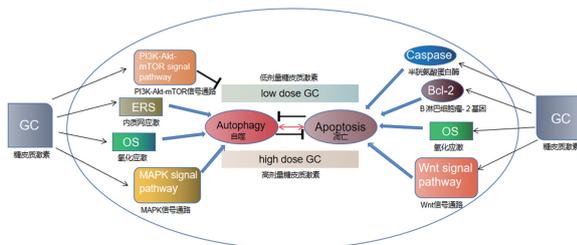


图 2 GC 诱导细胞自噬与凋亡的关系

Figure 2 The relationship between autophagy and apoptosis induced by GC

- autophagy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 107(1): 60-71.
- [8] Zhang SK, Liu YY, Liang QW. Low-dose dexamethasone affects osteoblast viability by inducing autophagy via intracellular ROS [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(3): 4307-4316.
- [9] Gao J, Cheng TS, Qin A, et al. Glucocorticoid impairs cell-cell communication by autophagy mediated degradation of connexin 43 in osteocytes [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 26966-26978.
- [10] Han Y, Zhang L, Xing Y, et al. Autophagy relieves the function inhibition and apoptosis-promoting effects on osteoblast induced by glucocorticoid [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 800-808.
- [11] 罗小暖. 柯萨奇病毒 B3 型通过内质网应激引起自噬的研究 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2018.
- [12] Li J, Ni M, Lee B, et al. The unfolded protein response regulator GRP78/s101 BiP is required for endoplasmic reticulum integrity and stress-induced autophagy in mammalian cells [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(9): 1460-1471.
- [13] Gao Y, Zhu H, Yang F, et al. Glucocorticoid-activated IRE1 α /XBP-1s signaling: an autophagy-associated protective pathway against endotheliocyte damage [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3): C300-C309.
- [14] Wang Y, Zhang H. Regulation of autophagy by mTOR signaling pathway [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 67-83.
- [15] Paquette M, El-Houjeiri L, Pause A. mTOR pathways in cancer and autophagy [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(1): 18.
- [16] 薛恩兴, 张雪, 陈成旺, 等. 糖皮质激素激活自噬对软骨细胞衰老的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10): 1737-1743.
- [17] Deegan S, Saveljeva S, Gorman AM, et al. Stress-induced self-cannibalism: on the regulation of autophagy by endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(14): 2425-2441.
- [18] Song S, Tan J, Miao Y, et al. Crosstalk of ER stress-mediated autophagy and ER-phagy: involvement of UPR and the core autophagy machinery [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5): 3867-3874.
- [19] Huang Y, Cai GQ, Peng JP, et al. Glucocorticoids induce apoptosis and matrix metalloproteinase-13 expression in chondrocytes through the NOX4/ROS/p38 MAPK pathway [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 181: 52-62.
- [20] Liu W, Zhao Z, Na Y, et al. Dexamethasone-induced production of reactive oxygen species promotes apoptosis via endoplasmic reticulum stress and autophagy in MC3T3-E1 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2028-2036.
- [21] Kar R, Riquelme MA, Hua R, et al. Jiang. Glucocorticoid-induced autophagy protects osteocytes against oxidative stress through activation of MAPK/ERK signaling [J]. *JBM Plus*, 2019, 3(4): e10077.
- [22] Xie W, Zheng W, Liu M, et al. BRF1 ameliorates LPS-induced inflammation through autophagy crosstalk with MAPK/ERK signaling [J]. *Genes Dis*, 2018, 5(3): 226-234.
- [23] An Z, Huang X, Zheng C, et al. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A induces HeLa cell autophagy via MAPK/JNK signaling pathway [J]. *Int J Med Microbiol*, 2019, 309(2): 97-107.
- [24] He Y, She H, Zhang T, et al. p38 MAPK inhibits autophagy and promotes microglial inflammatory responses by phosphorylating ULK1 [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(1): 315-328.
- [25] 梁瑞韵, 伍卫, 黄瑾, 等. 地塞米松对支气管哮喘急性发作患者外周血 T 淋巴细胞亚群自噬的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(7): 1195-1198.
- [26] 王培宇, 梁前俊, 张力, 等. 地塞米松对前列腺癌 PC3 细胞自噬的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(8): 1190-1193.
- [27] Ustach CV, Bisanz K, Von Hoff DD, et al. Abstract 2866: Targeting autophagy in pancreatic cancer [J]. *Cancer Research*, 2011, 8(71): 2866.
- [28] 王龙. 糖皮质激素性骨质疏松症中骨髓间充质干细胞自噬的功能与调控研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学/第四军医大学, 2017.
- [29] Baraldo M, Geremia A, Pirazzini M, et al. Skeletal muscle mTORC1 regulates neuromuscular junction stability [J]. *Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(1): 208-225.
- [30] Kuo T, Harris CA, Wang JC. Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 380(1-2): 79-88.
- [31] Wang J, Shao Y, Jiao R, et al. Effects of hypoxia on oxidative stress, autophagy and apoptosis in cardiomyocytes [J]. *Adv Biol Chem*, 2019, 9(2): 54-67.
- [32] Kang C, Elledge SJ. How autophagy both activates and inhibits cellular senescence [J]. *Autophagy*, 2016, 12(5): 898-899.
- [33] Ryter SW, Mizumura K, Choi AM. The impact of autophagy on cell death modalities [J]. *Int J Cell Biol*, 2014, 2014: 502676.
- [34] Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, et al. Self-consumption: The interplay of autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 81-94.
- [35] Li M, Gao P, Zhang J. Crosstalk between autophagy and apoptosis: Potential and emerging therapeutic targets for cardiac diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 332.
- [36] 孟晨阳, 刘万林, 白锐, 等. 激素性股骨头缺血性坏死发病机制中的细胞自噬 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(8): 1280-1287.
- [37] Li S, Jiang Z, Chai W, et al. Autophagy activation alleviates nonylphenol-induced apoptosis in cultured cortical neurons [J]. *Neurochem Int*, 2019, 122: 73-84.
- [38] Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, et al. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 81-94.
- [39] Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542.
- [40] Yun CW, Lee SH. The roles of autophagy in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3466.