

靶向类药物抗肿瘤作用研究与应用专题

综述

靶向自噬调控消化道肿瘤化疗耐药性的研究进展

吴锦玉, 刘叶荣, 罗宏涛, 白彪胜, 张金花*

甘肃省中医院肿瘤二科, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R735 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2161.2026.0105

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 吴锦玉, 刘叶荣, 罗宏涛, 等. 靶向自噬调控消化道肿瘤化疗耐药性的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 522-530.

[收稿日期] 2025-10-18 [录用日期] 2025-12-01 [上线日期] 2026-01-05

[摘要] 化疗是癌症治疗的常用手段, 然而, 因耐药性的出现, 化疗药物的有效性往往受到显著限制。消化道肿瘤作为一类常见的恶性肿瘤, 克服其耐药性是改善治疗预后的关键。自噬是一种维持细胞稳态的分解代谢机制, 在消化道肿瘤耐药中扮演双重角色: 一方面, 保护性自噬参与肿瘤耐药性的形成; 另一方面, 过度或持续的自噬可诱导肿瘤细胞的自噬性死亡, 从而逆转耐药。因此, 靶向调控自噬已成为克服肿瘤耐药的重要策略。本文从自噬的分类和基本过程出发, 系统阐述了自噬在消化道肿瘤耐药中的双向调节作用, 并总结了联合自噬抑制剂或自噬激活剂靶向调控自噬, 以克服肿瘤耐药的研究进展, 旨在为消化道肿瘤的抗癌治疗提供新的思路与依据。

[关键词] 自噬; 耐药性; 消化道肿瘤

Advances in targeting autophagy to overcome chemotherapy resistance in gastrointestinal tumors

Wu Jin-Yu, Liu Ye-Rong, Luo Hong-Tao, Bai Biao-Sheng, Zhang Jin-Hua*

Department of Oncology II, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou, Gansu 730000, China

*Corresponding author, E-mail: Z_zhangjinhua@163.com

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (25JRRA265)

[Abstract] Chemotherapy is a common treatment for cancer; however, its efficacy is often significantly limited by the development of drug resistance. Gastrointestinal tumors are among the most common malignancies worldwide, and overcoming chemoresistance is crucial for improving patient prognosis. Autophagy, a catabolic process that maintains cellular homeostasis, plays a dual role in the drug resistance of gastrointestinal tumors. On one hand, protective autophagy contributes to the development of chemoresistance; on the other hand, excessive or sustained autophagy may induce autophagic cell death, thereby reversing drug resistance. Therefore, the targeted modulation of autophagy has emerged as a promising strategy to counteract chemoresistance. This review begins with an overview of the classification and fundamental processes of autophagy, systematically elucidates its bidirectional regulatory function in gastrointestinal tumor chemoresistance, and summarizes recent advances in targeting autophagy via autophagy inhibitors or activators to overcome chemoresistance, aiming to provide new insights and rationale for anticancer therapy in gastrointestinal tumors.

[Key words] autophagy; drug resistance; gastrointestinal tumors

消化道肿瘤是全球范围内一组常见的恶性肿瘤, 包括食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌等, 在全球癌症相关的发病率和死亡率占比均>50%^[1-2]。化疗作为中晚期肿瘤患者的主要治疗方法, 旨在利用化疗药物介导的细胞毒性杀死肿瘤细胞。然而, 由于化疗药物也会影响正常细胞, 因此在连续用药

期间需要间隔一段时间, 以减轻不良反应。在此期间, 化疗药物的血清水平下降, 从而使耐药肿瘤细胞趁机生长并导致肿瘤复发^[3], 因此解决肿瘤耐药问题是增强抗肿瘤疗效的关键^[4]。自噬最早是由溶酶体的发现者 De Duve 发现的, 并于 1963 年的溶酶体会议上首先提出此概念^[5]。自噬是发生在溶酶体

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(25JRRA265)

[作者简介] 吴锦玉, 医学硕士, 主要从事抗肿瘤药物方面的研究

[通信作者] 张金花, E-mail: Z_zhangjinhua@163.com

中的一种进化保守的分解代谢机制,通过这种机制,真核细胞可实现对胞内发生衰老、功能障碍的细胞器,或大分子物质进行降解及降解产物的再循环^[6]。近年来,越来越多的研究表明,自噬与消化道肿瘤的发生发展和耐药密切相关^[7]。在抗癌治疗中,通过联合自噬抑制剂或自噬激活剂靶向调控自噬有望成为克服肿瘤耐药性的一种有效策略。基于此,本文从自噬的分类及过程出发,重点梳理自噬在消化道肿瘤化疗耐药性中的双重作用,并总结目前靶向自噬调控耐药性的相关研究,以期为克服消化道肿瘤化疗耐药问题提供思路。

1 自噬分类

根据待降解物转运到溶酶体的途径不同,自噬可分为3种类型^[5]。第一类为巨自噬:指待降解物被内质网衍生的双膜结构包裹,然后与溶酶体结合形成自噬体,继而被溶酶体中的酸性水解酶降解;第二类为微自噬:指溶酶体通过膜的内陷或变形以直接吞噬的方式,完成对胞内待降解物的降解;第三类为伴侣蛋白介导的自噬:指一些伴侣蛋白,如热休克同源蛋白70(heat shock cognate protein 70, HSC70)、热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)等,可选择性识别具有特定五肽基序的底物蛋白,然后使底物蛋白在溶酶体膜上展开并发生易位,最终在溶酶体腔内发生降解。由于目前对巨自噬的研究更加全面,本文将着重于巨自噬(以下简称“自噬”)对消化道肿瘤耐药性中作用进行探讨。

2 自噬过程

自噬过程涉及复杂的分子相互作用,分为启动、成核、延伸、融合、降解5个阶段。(1)启动:由UNC-51样自噬激活激酶1(UNC-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)、200 kD黏着斑激酶家族相互作用蛋白(focal adhesion kinase family-interacting protein of 200 kD, FIP200)、自噬相关基因13(autophagy-related gene 13, ATG13)及ATG101组成的ULK1复合体诱导,该复合体整合哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)介导的应激信号;(2)成核:ULK1复合物磷酸化激活含自噬相关蛋白Beclin-1(autophagy-related protein Beclin-1, Beclin-1)、空泡蛋白分选蛋白34(vacuolar protein sorting 34, VPS34)、VPS15、ATG14L及自噬调节剂1(autophagy and Beclin-1 regulator 1, AMBRA-1)的Beclin-1-VPS34复合物;(3)延伸:涉及两类泛素连接体系,类E₁泛素激活酶

ATG7与E₂结合酶ATG10催化ATG5、ATG12、ATG16L1形成具有E₃泛素连接酶活性的ATG5-ATG12-ATG16L1复合物,同时微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)经ATG4水解为LC3-I,后者与磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)结合生成LC3-II,在ATG7、E₂结合酶ATG3及ATG5-ATG12-ATG16L1的引导下嵌入膜结构,形成封闭自噬体包裹待降解物;(4)融合:自噬体外膜与溶酶体融合形成自噬溶酶体;(5)降解:由溶酶体酸性水解酶完成待降解物质的分解^[8]。

3 自噬在消化道肿瘤耐药性中的双重作用

消化道肿瘤化疗耐药是一个由多因素共同介导的复杂病理生理过程,其核心机制涉及肿瘤细胞代谢重编程、肿瘤细胞生存-凋亡信号通路失衡、药物外排泵功能异常及肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)干性维持等多个维度。自噬作为一种胞内降解机制,与肿瘤化疗耐药的调控存在密切关系。在生理状态下,正常细胞通过自噬可实现对胞内异常细胞器和大分子物质的降解及降解产物的再循环,这一机制不可避免地肿瘤的发生提供了代谢和营养条件。然而,持续过度的自噬导致的肿瘤细胞发生不同于凋亡的自噬性死亡。因此,由代谢应激与治疗应激所诱导的自噬,在肿瘤潜在耐药性形成中具有促进和抑制的双向调控机制(图1)。

3.1 自噬促进消化道肿瘤的耐药 尽管自噬促进肿瘤耐药的机制尚未完全阐明,但大量研究表明,自噬通量的上调不仅提高了肿瘤细胞存活率,还能在多种消化道肿瘤中增强其化疗耐药性。

3.1.1 调控代谢重编程重塑肿瘤代谢 代谢重编程是肿瘤的核心生物学特征之一,与肿瘤细胞耐药性的形成密切相关。肿瘤细胞通过非常规代谢模式获取并利用葡萄糖、氨基酸及脂质等必需代谢底物,以适应营养匮乏的肿瘤微环境,满足其生物合成及能量代谢需求^[9]。研究表明,代谢重编程不仅是食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌等多种消化道肿瘤进展的关键驱动因素,也是其化疗耐药产生的重要分子基础^[10]。增强的自噬可通过降解细胞内糖原、蛋白质等能量储备,缓冲葡萄糖及氨基酸饥饿带来的代谢压力,进而增强肿瘤细胞的代谢重编程能力,赋予其凋亡抗性及生存优势,最终导致耐药表型的形成。作为代谢中间产物的乳酸,可通过诱导肿瘤微环境酸中毒,重塑肿瘤微环境稳态,最终增强肿瘤细胞的侵袭能力及耐药性^[11]。例如,在胃癌中,自噬水平的升高可通过增强肿瘤细胞外基质中的有氧糖酵解活性,诱导胃癌细胞对顺铂

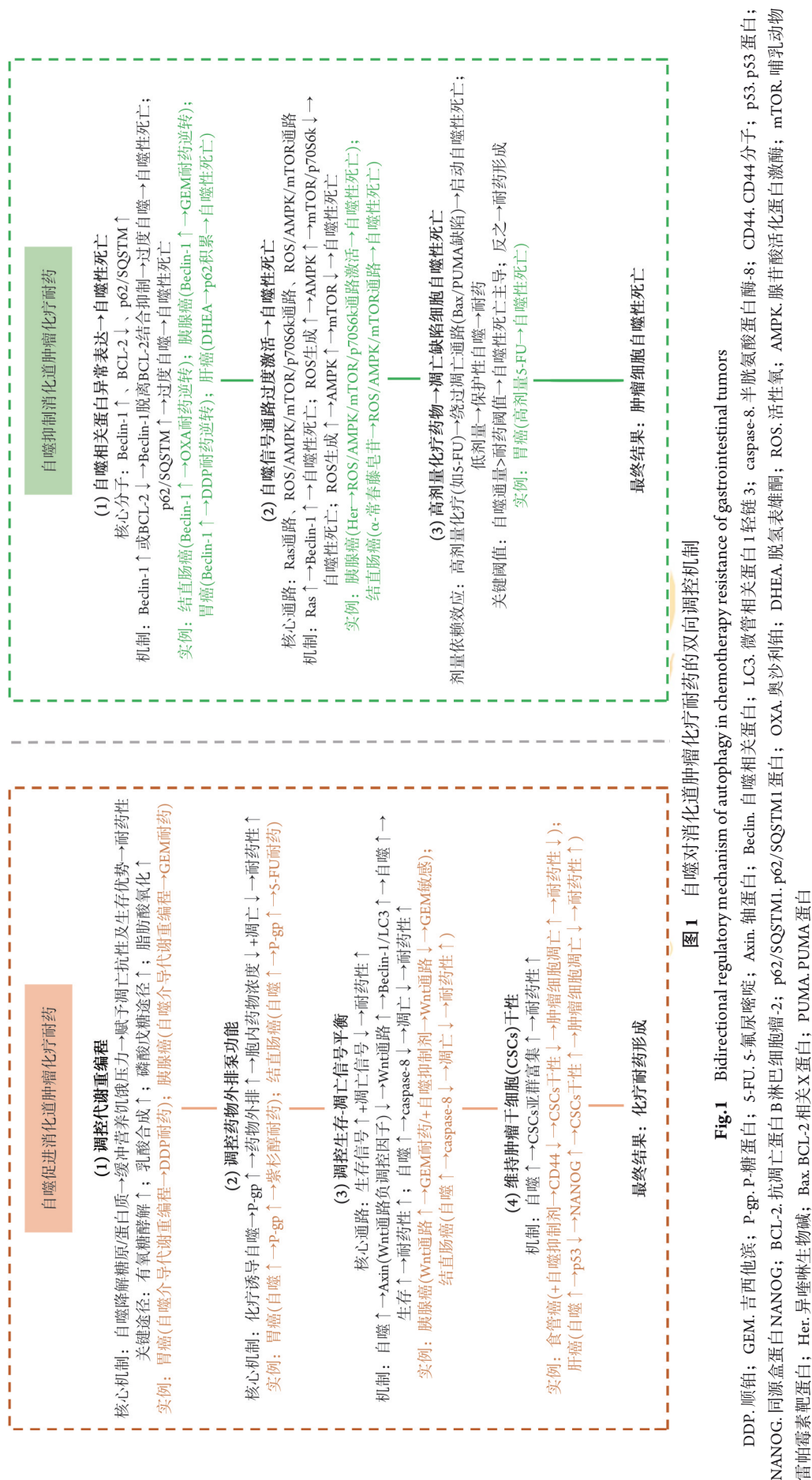


图1 自噬对消化道肿瘤化疗耐药的双向调控机制

Fig.1 Bidirectional regulatory mechanism of autophagy in chemotherapy resistance of gastrointestinal tumors

DDP. 顺铂；GEM. 吉西他滨；P-gp. P-糖蛋白；S-FU. 5-氟尿嘧啶；Axin. 轴蛋白；Beclin. 自噬相关蛋白1轻链3；caspase-8. 半胱氨酸蛋白酶-8；CD44. CD44分子；p53. p53蛋白；NANOG. 同源盒蛋白NANOG；BCL-2. 抗凋亡蛋白B淋巴瘤细胞瘤-2；p62/SQSTM1. p62/SQSTM1蛋白；OXA. 奥沙利铂；DHEA. 脱氢表雄酮；ROS. 活性氧；AMPK. 腺苷酸活化蛋白激酶；mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；Her. 异喹啉生物碱；Bax. BCL-2相关X蛋白；PUMA. PUMA蛋白

(cisplatin, DDP)产生获得性耐药^[12]；在胰腺癌中，自噬介导的代谢重编程可通过激活磷酸戊糖途径、脂肪酸氧化途径，延长肿瘤细胞在化疗药物作用下的存活时间^[13]。

3.1.2 调控药物外排泵的表达与功能 肿瘤细胞对结构及作用机制迥异的广谱抗癌药物同时产生耐药性的现象被称为多重耐药性(multi-drug resistance, MDR)，该现象在消化道肿瘤中尤为常见。MDR的产生主要与ATP结合盒转运体蛋白家族介导的能量依赖性药物外排泵异常表达密切相关。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是首个被鉴定且研究最为深入的MDR转运蛋白，长期以来被认为是逆转肿瘤MDR的潜在作用靶点^[14]。在胃癌、食管癌、结直肠癌等多种消化道肿瘤中，均已检测到P-gp的异常高表达^[15]。在胃癌中，化疗药物诱导的自噬可通过上调肿瘤细胞中P-gp的表达，从而导致其对紫杉醇产生耐药性^[16]。在结直肠癌中，5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)诱导的自噬可增强P-gp介导的药物外排功能，降低胞内的5-FU浓度，同时下调核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路活性以抑制细胞凋亡，最终导致肿瘤细胞对5-FU产生耐药性，而抑制自噬可明显增强结直肠癌细胞对5-FU的敏感性^[17]。

3.1.3 调控细胞生存-凋亡信号平衡 正常细胞的稳态维持依赖于生存信号与凋亡信号的精准调控。在肿瘤细胞中，促生存信号的持续激活与凋亡信号的异常抑制可导致其对化疗药物的敏感性逐渐降低，进而形成耐药表型。Wnt/ β -连环蛋白通路因参与调控细胞凋亡抑制、侵袭转移及癌症干细胞干性维持等肿瘤生物学特征，已成为逆转肿瘤耐药性的潜在靶点^[18]。有研究证实，该通路广泛参与胰腺癌吉西他滨(gemcitabine, GEM)耐药、结直肠癌奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)耐药、食管癌紫杉醇耐药、胆管癌5-FU耐药等多种消化道肿瘤耐药过程^[18]。研究表明，在化疗等应激条件下，自噬与Wnt/ β -连环蛋白通路之间存在正反馈调控效应：自噬可通过选择性降解Wnt/ β -连环蛋白通路的负调控因子Axin，稳定并增强Wnt/ β -连环蛋白通路的信号转导活性；而激活的Wnt/ β -连环蛋白通路可通过上调自噬相关蛋白Beclin-1、LC3的表达，进一步激活自噬，最终驱动肿瘤耐药^[19]。长链非编码RNA(LncRNA)PVT1可通过激活Wnt/ β -连环蛋白通路诱导胰腺癌GEM耐药，而抑制自噬可显著增强胰腺癌对GEM的敏感性^[20]。在结直肠癌中，自噬抑制剂氯喹(chloroquine, CQ)可通过抑制自噬及Wnt/ β -连环蛋白通路活性，逆转OXA耐药结直肠癌细胞的耐药性^[21]。此外，研究证实，在结直肠癌中，激活的自噬可通过介导凋亡执

行蛋白酶半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(caspase-8)的自噬降解，抑制凋亡信号传导，导致肿瘤细胞凋亡缺陷，进而赋予其生存优势^[22]。

3.1.4 维持CSCs干性特征 CSCs是指肿瘤中具有干细胞特性的癌细胞亚群，具有自我更新能力及多向分化潜能，被认为是肿瘤耐药性产生的关键细胞来源。现有的研究证实，在多种消化道肿瘤中，自噬是维持CSCs干性特征的重要调控机制^[23]。在食管癌中，自噬活性异常激活，使用自噬抑制剂可导致CSCs标志物CD44表达丧失，最终诱导肿瘤细胞死亡^[24]。在肝癌中，激活的自噬可通过降解p53，上调干细胞调控因子Nanog同源框基因(Nanog homeobox, NANOG)的表达，促进CSCs亚群富集，而抑制自噬可削弱CSCs的干性，诱导肿瘤细胞凋亡^[25]。在5-FU耐药的结直肠癌细胞中，自噬通过维持CSCs干性特征促进其对5-FU的耐药性，而使用自噬抑制剂则可显著抑制CSCs标志物[富含亮氨酸重复G蛋白偶联受体5(leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5, LGR5)、CD166、CD133]的表达及CSCs亚群富集，从而提高5-FU的治疗效果^[26]。

3.2 自噬抑制消化道肿瘤的耐药 尽管通常的看法认为抗癌治疗诱导的自噬是一种肿瘤细胞试图应对应激压力的细胞保护机制，但有确凿的证据证实，自噬除了可以促进肿瘤耐药维持癌细胞存活外，在一定程度上也具有对抗肿瘤耐药的作用^[27]。

3.2.1 自噬相关蛋白的异常表达诱导肿瘤细胞的自噬性死亡 肿瘤的形成是细胞异常增殖与分化的结果，约50%的肿瘤细胞存在凋亡机制缺陷^[28]。研究表明，当自噬持续或过度激活时，肿瘤细胞可被诱导发生自噬性死亡，该过程是区别于凋亡的另一种细胞程序性死亡方式，又称为II型程序性细胞死亡^[5]。自噬相关基因的过表达被认为是自噬执行促死亡功能的主要原因。抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)可通过其BH3结构域与自噬相关因子Beclin-1结合，从而抑制自噬活性。过表达Beclin-1或下调BCL-2的表达均可有效解除BCL-2对Beclin-1的结合抑制，诱导肿瘤细胞过度自噬，进而导致其发生增殖抑制甚至死亡^[29]，而且该作用已在OXA耐药结直肠癌细胞、GEM耐药胰腺癌细胞及DDP耐药胃癌细胞中得到验证^[30]。p62(或称SQSTM1)作为自噬的经典底物蛋白，可参与调控自噬活性及肿瘤细胞的命运，在消化道肿瘤的化疗耐药中发挥重要作用^[31]。脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)作为一种具有抗癌特性的内源性激素，可通过诱导肝癌细胞系HepG2中p62的积累，引发自噬性细胞死亡，有效杀伤肿瘤细胞^[32]。

3.2.2 自噬调控信号通路过度激活介导的自噬性死

亡 自噬相关信号通路的串扰是决定自噬发挥细胞保护作用或促细胞死亡作用的关键因素。致癌 Ras 信号转导的强度与细胞衰老及自噬性死亡的发生密切相关，强制表达 Ras 可上调 Beclin-1 的表达，促进自噬性细胞死亡^[33]。异喹啉生物碱 Hernandezine(Her)是从植物中提取的天然活性成分，具有潜在抗肿瘤药理活性。研究发现，Her 可通过促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、激活 AMPK 信号通路及抑制 mTOR/p70S6K 信号通路，激活胰腺癌细胞自噬并诱导其发生自噬性死亡，而自噬抑制剂可明显缓解 Her 诱导的肿瘤细胞自噬性死亡^[34]。 α -常春藤皂苷(α -hederin)是一种来源于五加科植物中华常春藤茎叶的五环三萜皂苷，具有多种生物活性，其可通过激活 ROS 依赖的 AMPK/mTOR 信号通路，诱导结直肠癌细胞发生自噬性死亡^[35]。

3.2.3 高剂量化疗药物诱导凋亡缺陷细胞自噬性死亡 在消化道肿瘤的治疗中，化疗药物的剂量可能在一定程度上影响肿瘤耐药性的形成。Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 和 PUMA(p53 upregulated modulator of apoptosis)作为 Bcl-2 家族中关键的促凋亡分子，其表达缺失可抑制细胞凋亡，导致肿瘤细胞产生耐药性。在 Bax 或 PUMA 缺陷的结直肠癌细胞中，高剂量

5-FU 处理可绕过凋亡通路直接启动自噬性死亡程序，而抑制自噬可明显减少 Bax 或 PUMA 缺陷细胞的死亡^[36]；与之相反，低剂量 5-FU 可激活细胞保护性自噬，诱导结直肠癌细胞对 5-FU 产生耐药性^[37]。这种剂量依赖性差异的本质是一种定量关系：当肿瘤细胞响应外部刺激产生的自噬通量超过形成耐药性的相对阈值时，自噬性死亡将占据主导地位。

4 靶向自噬调控消化道肿瘤耐药

鉴于自噬在肿瘤进展及耐药形成中的关键调控功能，在抗癌治疗中，针对特定肿瘤、特定化疗药物，通过靶向联合自噬抑制剂或激活剂来逆转肿瘤耐药、抑制肿瘤发展，有望发展为一种新型抗癌治疗策略。

现阶段开展的自噬抑制剂或激动剂在肿瘤治疗中作用的相关临床试验见表 1。其中，除临床试验 NCT05221320 仍处于在研状态、尚未披露研究结果外，其余已完成的临床试验均显示出自噬抑制剂或激动剂存在一定的潜在治疗获益，包括使无进展生存期(progression-free survival, PFS)延长、肿瘤标志物 CA199 水平降低及病理学缓解等疗效指标改善等方面。

表 1 现阶段用于临床试验的自噬抑制剂或激动剂
Tab.1 Currently used in clinical trials: autophagy inhibitors or activators

肿瘤类型	自噬抑制剂或激动剂	试验阶段	试验结果	临床试验注册编号
胰腺癌	抑制剂-HCQ联合 GEM+紫杉醇	II期	与对照组比较，试验组的组织病理学反应明显缓解(P=0.00016)	NCT01978184
胰腺癌	抑制剂-HCQ联合 GEM+紫杉醇	II期	加入 HCQ 后总缓解率从 21% 增高到 38%	NCT01506973
胰腺癌	抑制剂-HCQ联合 GEM	I/II期	73% 的患者 CA199 水平有所降低，50% 的患者表现为 CA199 水平降低 $\geq$ 50%	NCT01128296
转移性结直肠癌	抑制剂-HCQ联合伏立诺他+瑞戈非尼	II期	肿瘤免疫变化，但并未转化为临床疗效	NCT02316340
胆管癌	抑制剂-HCQ联合曲美替尼	II期	与对照组比较，试验组的 PFS 延长	NCT04566133
结直肠癌	抑制剂-HCQ联合 FOLFOX+贝伐珠单抗	I/II	68% 的患者病情缓解，11% 的患者达到完全缓解	NCT01206530
消化道肿瘤	抑制剂-HCQ联合乌利舍替尼	II期	正在进行中	NCT05221320
包括结直肠癌、胆管癌在内的多种实体肿瘤	激动剂-ABTL0812(单药)	I/Ib	口服给药安全，具有可接受的耐受性，并已确定潜在的疗效迹象	NCT02201823

本表中数据来源于美国临床试验数据库(<https://clinicaltrials.gov>)。HCQ 羟氯喹；GEM 吉西他滨；FOLFOX 指 FOLFOX 化疗方案：包括亚叶酸钙(folinic acid)、氟尿嘧啶(flourouracil)及奥沙利铂(oxaliplatin)；CA199.糖类抗原 199；PFS.无进展生存期

4.1 联合自噬抑制剂克服肿瘤耐药 自噬促进肿瘤耐药的机制严重损害了化疗药物的抗肿瘤成效。而在抗癌治疗中通过联合自噬抑制剂有望克服耐药，增强化疗药物的治疗效果。目前，涉及消化道肿瘤研究常用的自噬抑制剂有 CQ 及其衍生物羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)，以及 3 类磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)抑制剂[3-甲

基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)、巴弗洛霉素 A1(bafilomycin A1, BafA1)及部分可沉默自噬相关基因表达的微小 RNA(microRNA, miRNA)]。

4.1.1 CQ 及 HCQ CQ 作为美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于辅助肿瘤治疗的自噬抑制剂，其增强抗肿瘤疗效的能力已被广泛探讨^[38]。CQ 抑制自噬的机制主要通过抑制自噬体与溶酶体的融合实

现^[38]。在结肠直肠癌 colon26 细胞系中, CQ 的联用显著增加了 5-FU 对肿瘤细胞的增殖抑制, 有效恢复了肿瘤细胞对 5-FU 的敏感性^[39]。在 DDP 耐药的胃癌 SGC-7901 细胞中, CQ 的联用逆转了肿瘤细胞 DDP 抗性, 增强了 DDP 对胃癌细胞的增殖抑制和凋亡诱导^[40]。HCQ 作为 CQ 的衍生物, 其抑制自噬的机制与 CQ 类似^[41]。在对索拉非尼耐药的肝癌细胞系 Huh7-SR 细胞中, HCQ 与索拉非尼的组合有效克服了肿瘤细胞耐药, 使索拉非尼介导的细胞毒性显著增强^[42]。上述结果表明, CQ 及其衍生物联合抗癌治疗是有广阔前景的, 但由于目前的实验仍处于临床前阶段, 在进入正式的临床治疗前, 还需要更多的研究数据支持。

4.1.2 PI3K 抑制剂 PI3K 是 VPS34 的同源蛋白, 可通过与其他自噬相关蛋白结合介导自噬体的形成与成熟^[43], 因此, PI3K 抑制剂可通过影响 PI3K 活性来发挥自噬抑制作用。3-MA 是发现最早且应用最广的 PI3K 抑制剂, 此外尚有 wortmannin 和 LY294002 等抑制剂。通过联合 PI3K 抑制剂来抑制自噬并增强化疗敏感性的策略在多种消化道肿瘤中被证实是可行的。例如, 在对索拉非尼耐药的肝癌细胞系 HepG2 细胞中, 联用 3-MA 可明显增加索拉非尼诱导的细胞凋亡, 使耐药 HepG2 细胞对索拉非尼重新致敏^[44]。在对 5-FU 耐药的食管癌细胞中, wortmannin 的使用可在体外和体内缓解耐药食管癌细胞对 5-FU 的化疗抗性^[45]。在小鼠胰腺癌模型中, LY294002 与 DDP 的组合极大地提高了胰腺癌细胞对 DDP 的化疗敏感性^[46]。因此, 使用 PI3K 抑制剂抑制自噬对于解决消化道肿瘤耐药问题是可行的。

4.1.3 BafA1 BafA1 是一种大环内酯类抗生素, 同时也是一种强效的液泡型 H⁺-ATP 酶抑制剂。BafA1 抑制自噬的机制主要通过阻止 H⁺ 进入溶酶体腔, 使发挥酶作用所需的低 pH 值无法维持, 从而抑制自噬过程中的底物降解^[47]。BafA1 的自噬抑制作用使其成功应用于消化道肿瘤如胃癌, 但也应用于鼻咽癌、骨肉瘤等其他恶性肿瘤的抗癌治疗中^[48]。在胃癌 SGC-7901 细胞系中, Baf-A1 与 5-FU 的联用明显降低了癌细胞的增殖和迁移能力, 使癌细胞对 5-FU 的敏感性显著增强^[49]。

4.1.4 miRNA miRNA 可通过抑制自噬克服肿瘤耐药。在相应的耐药肿瘤细胞系或组织中 miRNA 表达下调, 而体外过表达 miRNA 可抑制自噬并增强耐药细胞对化疗药物的敏感性。例如, 过表达 miR-30 可抑制自噬并增强胃癌细胞对 DDP 的敏感性^[50]、过表达 miR-142-3p 可抑制自噬并增强肝癌细胞对索拉非尼的敏感性^[51]、过表达 miR-137 可抑制自噬并增强胰腺癌细胞对 GEM 的敏感性^[12]、过表达 miR-409-3p 可

抑制自噬并增强结肠癌细胞对 OXA 的敏感性^[52]。综上, 通过使用 miRNA 靶向抑制自噬克服肿瘤耐药在抗癌治疗中具备一定的潜在价值。

4.2 联合自噬激活剂克服肿瘤耐药 在某些情况下, 诱导自噬可发挥抗肿瘤作用, 其原因在于过度的自噬可导致肿瘤细胞的自噬性死亡, 这也间接反映了自噬对消化道肿瘤化疗耐药性的双重作用。研究发现, 在消化道肿瘤中通过使用自噬激活剂诱导肿瘤细胞自噬性死亡可在一定程度上克服肿瘤耐药^[27]。抑制 mTOR 激酶活性或过表达自噬相关基因是激活自噬最常用的策略。目前, 涉及消化道肿瘤常用的自噬激活剂主要有 mTOR 抑制剂、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂、二甲双胍及部分天然药物。

4.2.1 mTOR 抑制剂 mTOR 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 可通过磷酸化 ULK1 对自噬发挥负向调控作用, 其抑制剂可通过抑制 mTOR 激酶活性, 激活自噬^[53]。雷帕霉素是最早被发现和认识的 mTOR 特异性抑制剂。在结肠直肠癌 HCT-116 细胞系中, 雷帕霉素通过诱导肿瘤细胞的自噬性死亡提高了耐药 HCT-116 细胞对 5-FU 的敏感性^[54]。在肝癌 SNU-387 和 SNU-449 细胞系中, 雷帕霉素和西妥昔单抗的组合通过诱导肿瘤细胞自噬性死亡, 显著增加了西妥昔单抗的抗肿瘤效果, 有效改善了肿瘤细胞对西妥昔单抗的耐药^[55]。依维莫司是另外一种 mTOR 抑制剂, 属于雷帕霉素的衍生物。在胰腺神经内分泌肿瘤中, 依维莫司可通过诱导细胞自噬性死亡来协同增加替莫唑胺(temozolomide, TMZ)的抗肿瘤效果^[56]。上述研究提示, 通过联合 mTOR 抑制剂诱导细胞自噬性死亡对克服肿瘤耐药具有广阔的应用前景。

4.2.2 HDAC 抑制剂 HDAC 是组蛋白修饰过程中一类重要的酶, 可通过调节表观遗传改变来促进肿瘤的发生^[57]。最新研究表明, HDAC 抑制剂可通过激活转录因子叉头框蛋白 O1(forkhead box protein O1, FOXO1)上调自噬相关蛋白的表达, 诱导细胞自噬性死亡^[58]。在肝癌细胞系 HepG2 细胞中, HDAC 抑制剂丙戊酸与多柔比星(doxorubicin, DOX)联用显著增强了 DOX 的细胞毒性^[59]。在胃癌细胞模型中, 联用 HDAC 抑制剂山奈酚(kaempferol)通过诱导肿瘤细胞自噬性死亡, 使胃癌细胞对 DDP 和紫杉醇的敏感性明显增强^[60]。此外, 为了克服 T790M 突变导致的抗表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的耐药性, 另一种 HDAC 抑制剂 ACY-241 与酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼的组合通过诱导细胞自噬性死亡, 可有效克服胰腺癌细胞对厄洛替尼的耐药^[61]。因此, HDAC 抑制剂有望成为一种有效的肿瘤辅助用药。

4.2.3 二甲双胍 二甲双胍最初作为胍的合成衍生物用于治疗糖尿病,并很快成为治疗2型糖尿病的一线药物。最新的研究表明,二甲双胍对包括CSCs在内的多种肿瘤细胞具有直接抗癌作用^[62]。二甲双胍可通过靶向抑制AMPK-mTOR通路上调Beclin-1的表达,诱导细胞自噬性死亡^[63]。通过联用二甲双胍诱导细胞自噬性死亡在包括卵巢癌、肝癌、结直肠癌等多种肿瘤中均达到了改善肿瘤耐药的目的^[64-66]。在肝癌细胞系Huh7和Hep3B细胞中,二甲双胍的联用可通过增强细胞自噬性死亡有效逆转耐药细胞对索拉非尼的抗性^[64]。在结直肠癌HCT15细胞中,二甲双胍与伊马替尼的组合通过诱导肿瘤细胞自噬性死亡可协同增强伊马替尼的抗肿瘤效果,使HCT15细胞对伊马替尼的敏感性明显增加^[66]。因此,二甲双胍的自噬诱导潜力能为增强肿瘤的化疗敏感性提供一种很好的治疗方法。

4.2.4 具有诱导自噬性死亡潜力的天然药物 研究发现,除以上药物外,部分特定的天然药物也可通过诱导细胞自噬性死亡,缓解肿瘤细胞对化疗药物的耐药性。例如,甘草素——一种源自豆科植物甘草的天然化合物,在DDP耐药的胃癌细胞中,其可通过增加胃癌细胞中Beclin-1的表达,触发细胞自噬性死亡,缓解胃癌细胞中DDP抗性^[67]。紫檀芪——一种源自白藜芦醇的天然甲基化类似物,广泛存在于紫檀、葡萄和蓝莓等植物。在GEM耐药的胰腺癌细胞中,紫檀芪可通过增加Atg5、Beclin-1和LC3-II的表达,诱导细胞自噬性死亡,从而增强胰腺癌细胞对GEM的敏感性^[68]。以上研究表明,作为一种协同治疗的策略,天然药物联合自噬激活剂诱导癌细胞自噬性死亡可在多种耐药肿瘤中有效克服耐药。

5 总结与展望

自噬在消化道肿瘤耐药中具有双重作用:保护性自噬参与肿瘤细胞耐药的形成,而过度或持续的自噬可通过诱导肿瘤细胞自噬性死亡而逆转耐药,因此,联合使用自噬抑制剂或激活剂靶向调控自噬,有望成为克服耐药的有效策略。已有大量研究报道,联合CQ、HCQ、3-MA、BafA1等自噬抑制剂或雷帕霉素、丙戊酸、二甲双胍、甘草素等自噬激活剂,可成功克服耐药,进一步证实了靶向自噬策略的可行性。然而,由于自噬机制的复杂性,如何实现自噬调控剂与化疗药物的最优组合仍需临床前及临床研究验证,同时,自噬的“双重角色”也增加了临床用药的不确定性,如何合理利用自噬这把“双刃剑”,仍是当前研究的关键挑战。因此,未来研究应聚焦于开发高特异性自噬调控剂、探索自噬与肿瘤免疫微环境的交互作用,以及优化联合方案、筛选

可预测疗效的生物标志物等方面。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 王洛伟,杜奕奇,柏愚,等.中国消化道肿瘤的早诊早治现状及挑战[J]. *中国实用内科杂志*, 2025, 45(5): 353-356.
- [3] Tian Y, Wang X, Wu C, *et al*. A protracted war against cancer drug resistance[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 326.
- [4] 李昊霖,王舒,赵燕,等.肠道菌群与胃肠道间质瘤伊马替尼继发耐药的关系研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(3): 277-283.
- [5] Deter RL, Baudhuin P, de Duve C. Participation of lysosomes in cellular autophagy induced in rat liver by glucagon[J]. *J Cell Biol*, 1967, 35(2): C11-C16.
- [6] 张慧芳,黄自能,陈蔚,等.内质网自噬及其与疾病的关系研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(12): 1251-1257.
- [7] Ghavami S, Zamani M, Ahmadi M, *et al*. Epigenetic regulation of autophagy in gastrointestinal cancers[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(11): 166512.
- [8] Hernandez GA, Perera RM. Autophagy in cancer cell remodeling and quality control[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1514-1527.
- [9] Lin J, Xia L, Oyang L, *et al*. The POU2F1-ALDOA axis promotes the proliferation and chemoresistance of colon cancer cells by enhancing glycolysis and the pentose phosphate pathway activity[J]. *Oncogene*, 2022, 41(7): 1024-1039.
- [10] Chu YD, Chen CW, Lai MW, *et al*. Bioenergetic alteration in gastrointestinal cancers: the good, the bad and the ugly[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(29): 4499-4527.
- [11] Wang X, Zhou L, Wang H, *et al*. Metabolic reprogramming, autophagy, and ferroptosis: novel arsenals to overcome immunotherapy resistance in gastrointestinal cancer[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(21): 20573-20589.
- [12] Lin J, Xia L, Liang J, *et al*. The roles of glucose metabolic reprogramming in chemo- and radio-resistance[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 218.
- [13] Reyes-Castellanos G, Abdel Hadi N, Carrier A. Autophagy contributes to metabolic reprogramming and therapeutic resistance in pancreatic tumors[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 426.
- [14] Harish A, Deepika N, Joshi V, *et al*. Advanced strategies to overcome multidrug resistance in cancer therapy: progress in P-glycoprotein inhibitors, drug delivery, and personalized medicine[J]. *Invest New Drugs*, 2025, 43(4): 1086-1108.
- [15] Su JL, Wang CH, Kang HG, *et al*. Association between *MDR1* gene of gastrointestinal tumors, the expression of P-glycoprotein and resistance to chemotherapeutic drugs[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3510-3514.
- [16] Schirizzi A, Renna N, de Leonardis G, *et al*. CC48 a new CB2R agonist/FAAH inhibitor dual drug blocks gastric cancer progression and overcomes paclitaxel resistance[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 209.
- [17] Mosca L, Pagano M, Borzacchiello L, *et al*. S-adenosylmethionine increases the sensitivity of human colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by inhibiting P-glycoprotein expression and NF- κ B

- activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9286.
- [18] Yu F, Yu C, Li F, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 307.
- [19] Ma Q, Yu J, Zhang X, *et al.* Wnt/ β -catenin signaling pathway-a versatile player in apoptosis and autophagy[J]. *Biochimie*, 2023, 211: 57-67.
- [20] Zhou C, Yi C, Yi Y, *et al.* LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer *via* activating Wnt/ β -catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 118.
- [21] Feng Q, Huo M, Yan X, *et al.* Huaier regulates oxaliplatin resistance in colorectal cancer by regulating autophagy and inhibiting the Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(1): 15.
- [22] Hou W, Han J, Lu C, *et al.* Autophagic degradation of active caspase-8: a crosstalk mechanism between autophagy and apoptosis[J]. *Autophagy*, 2010, 6(7): 891-900.
- [23] Li D, Peng X, He G, *et al.* Crosstalk between autophagy and CSCs: molecular mechanisms and translational implications[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 409.
- [24] Smith AG, MacLeod KF. Autophagy, cancer stem cells and drug resistance[J]. *J Pathol*, 2019, 247(5): 708-718.
- [25] Liu K, Lee J, Kim JY, *et al.* Mitophagy controls the activities of tumor suppressor p53 to regulate hepatic cancer stem cells[J]. *Mol Cell*, 2017, 68(2): 281-292.e5.
- [26] Zhu Y, Huang S, Chen S, *et al.* SOX2 promotes chemoresistance, cancer stem cells properties, and epithelial-mesenchymal transition by β -catenin and Beclin1/autophagy signaling in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 449.
- [27] Qin Y, Ashrafizadeh M, Mongiardini V, *et al.* Autophagy and cancer drug resistance in dialogue: pre-clinical and clinical evidence[J]. *Cancer Lett*, 2023, 570: 216307.
- [28] Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 87.
- [29] Prerna K, Dubey VK. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: new understanding[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 204: 258-273.
- [30] Cao Z, Tian K, Ran Y, *et al.* Beclin-1: a therapeutic target at the intersection of autophagy, immunotherapy, and cancer treatment [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1506426.
- [31] Huang X, Zhang J, Yao J, *et al.* Phase separation of p62: roles and regulations in autophagy[J]. *Trends Cell Biol*, 2025, 35(10): 854-865.
- [32] Vegliante R, Desideri E, di Leo L, *et al.* Dehydroepiandrosterone triggers autophagic cell death in human hepatoma cell line HepG2 *via* JNK-mediated p62/SQSTM1 expression[J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(3): 233-244.
- [33] Elgendy M, Sheridan C, Brumatti G, *et al.* Oncogenic Ras-induced expression of Noxa and Beclin-1 promotes autophagic cell death and limits clonogenic survival[J]. *Mol Cell*, 2011, 42(1): 23-35.
- [34] Song CF, Hu YH, Mang ZG, *et al.* Hernandezine induces autophagic cell death in human pancreatic cancer cells *via* activation of the ROS/AMPK signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(4): 865-876.
- [35] Sun J, Feng Y, Wang Y, *et al.* α -hederin induces autophagic cell death in colorectal cancer cells through reactive oxygen species dependent AMPK/mTOR signaling pathway activation[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(5): 1601-1612.
- [36] Xiong HY, Guo XL, Bu XX, *et al.* Autophagic cell death induced by 5-FU in Bax or PUMA deficient human colon cancer cell[J]. *Cancer Lett*, 2010, 288(1): 68-74.
- [37] Yue Y, Zhang Q, Wang X, *et al.* STAT3 regulates 5-Fu resistance in human colorectal cancer cells by promoting Mcl-1-dependent cytoprotective autophagy[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(6): 2293-2305.
- [38] Ferreira PMP, Sousa RWR, Ferreira JRO, *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine in antitumor therapies based on autophagy-related mechanisms[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 168: 105582.
- [39] Sasaki K, Tsuno NH, Sunami E, *et al.* Resistance of colon cancer to 5-fluorouracil may be overcome by combination with chloroquine, an *in vivo* study[J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(7): 675-682.
- [40] Hou G, Bai Y, Jia A, *et al.* Inhibition of autophagy improves resistance and enhances sensitivity of gastric cancer cells to cisplatin [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(7): 449-458.
- [41] Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, *et al.* Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion[J]. *Autophagy*, 2018, 14(8): 1435-1455.
- [42] Chen MY, Yadav VK, Chu YC, *et al.* Hydroxychloroquine (HCQ) modulates autophagy and oxidative DNA damage stress in hepatocellular carcinoma to overcome sorafenib resistance *via* TLR9/SOD1/hsa-miR-30a-5p/beclin-1 axis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3227.
- [43] Liu Y, Yang Q, Chen S, *et al.* Targeting VPS34 in autophagy: an update on pharmacological small-molecule compounds[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 256: 115467.
- [44] Zhao F, Feng G, Zhu J, *et al.* 3-Methyladenine-enhanced susceptibility to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells by inhibiting autophagy[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(4): 386-393.
- [45] Li B, Li J, Xu WW, *et al.* Suppression of esophageal tumor growth and chemoresistance by directly targeting the PI3K/Akt pathway [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11576-11587.
- [46] Fujiwara M, Izuishi K, Sano T, *et al.* Modulating effect of the PI₃ kinase inhibitor LY294002 on cisplatin in human pancreatic cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27(1): 76.
- [47] Wang R, Wang J, Hassan A, *et al.* Molecular basis of V-ATPase inhibition by bafilomycin A1[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1782.
- [48] Kocaturk NM, Akkoc Y, Kig C, *et al.* Autophagy as a molecular target for cancer treatment[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 134: 116-137.
- [49] Li LQ, Xie WJ, Pan D, *et al.* Inhibition of autophagy by bafilomycin A1 promotes chemosensitivity of gastric cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 653-659.
- [50] Du X, Liu B, Luan X, *et al.* miR-30 decreases multidrug resistance in human gastric cancer cells by modulating cell autophagy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 599-605.
- [51] Zhang K, Chen J, Zhou H, *et al.* PU.1/microRNA-142-3p targets ATG5/ATG16L1 to inactivate autophagy and sensitize hepatocellular carcinoma cells to sorafenib[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 312.
- [52] Tan S, Shi H, Ba M, *et al.* miR-409-3p sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin by inhibiting Beclin-1-mediated autophagy[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4): 1030-1038.
- [53] Senapati PK, Mahapatra KK, Singh A, *et al.* mTOR inhibitors in targeting autophagy and autophagy-associated signaling for cancer cell death and therapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2025,

- 1880(3): 189342.
- [54] Chen YQ, Zhu WT, Lin CY, *et al.* Delivery of rapamycin by liposomes synergistically enhances the chemotherapy effect of 5-fluorouracil on colorectal cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 269-281.
- [55] Chen W, Hu QD, Xia XF, *et al.* Rapamycin enhances cetuximab cytotoxicity by inhibiting mTOR-mediated drug resistance in mesenchymal hepatoma cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(8): 992-999.
- [56] Chan JA, Blaszewski L, Stuart K, *et al.* A prospective, phase 1/2 study of everolimus and temozolomide in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor[J]. *Cancer*, 2013, 119(17): 3212-3218.
- [57] Ramaiah MJ, Tangutur AD, Manyam RR. Epigenetic modulation and understanding of HDAC inhibitors in cancer therapy[J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119504.
- [58] Zhang J, Ng S, Wang J, *et al.* Histone deacetylase inhibitors induce autophagy through FOXO1-dependent pathways[J]. *Autophagy*, 2015, 11(4): 629-642.
- [59] Saha SK, Yin Y, Kim K, *et al.* Valproic acid induces endocytosis-mediated doxorubicin internalization and shows synergistic cytotoxic effects in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1048.
- [60] Kim TW, Lee SY, Kim M, *et al.* Kaempferol induces autophagic cell death via IRE1-JNK-CHOP pathway and inhibition of G9a in gastric cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 875.
- [61] Park SJ, Joo SH, Lee N, *et al.* ACY-241, an HDAC6 inhibitor, overcomes erlotinib resistance in human pancreatic cancer cells by inducing autophagy[J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(12): 1062-1075.
- [62] Hua Y, Zheng Y, Yao Y, *et al.* Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 403.
- [63] Liu S, Yue C, Chen H, *et al.* Metformin promotes Beclin1-dependent autophagy to inhibit the progression of gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4445-4455.
- [64] Lai HY, Tsai HH, Yen CJ, *et al.* Metformin resensitizes sorafenib-resistant HCC cells through AMPK-dependent autophagy activation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 596655.
- [65] Yu Z, Wang Y, Wang B, *et al.* Metformin affects paclitaxel sensitivity of ovarian cancer cells through autophagy mediated by long noncoding RNA SNHG7/miR-3127-5p axis[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(9): 792-801.
- [66] Lee J, Park D, Lee Y. Metformin synergistically potentiates the antitumor effects of imatinib in colorectal cancer cells[J]. *Dev Reprod*, 2017, 21(2): 139-150.
- [67] Wei F, Jiang X, Gao HY, *et al.* Liquiritin induces apoptosis and autophagy in cisplatin (DDP)-resistant gastric cancer cells *in vitro* and xenograft nude mice *in vivo*[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(5): 1383-1394.
- [68] Hsu YH, Chen SY, Wang SY, *et al.* Pterostilbene enhances cytotoxicity and chemosensitivity in human pancreatic cancer cells [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): 709.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®