

自噬与肺部疾病

刘 丹,王 会,胡长平

(中南大学药学院药理学系,湖南 长沙 410078)

专家简介: 胡长平,医学博士,中南大学“升华学者计划”特聘教授,博士研究生导师,中南大学药学院药理学系主任、心血管研究湖南省重点实验室主任、中南大学医学机能学国家级实验教学示范中心副主任。湖南省新世纪 121 人才工程第二层次人才。现为中国药理学学会理事、中国药理学学会心血管药理学专业委员会委员、中国药理学学会麻醉药理学专业委员会委员、中国药理学学会科普与教学委员会常务委员、中国药理学学会来华留学生(医学)教学专业委员会常务委员、湖南省生理科学会副理事长、湖南省药学会药理学专业委员会副主任委员、湖南省药学会理事、国家科技奖励评审专家、国家自然科学基金项目评审专家、湖南省新药审评专家,《American Journal of Cardiovascular Disease》、《中国药理学通报》和《中南医学科学杂志》编委。主编、参编教材和专著 20 余部(包括八年制和五年制人卫版《药理学》规划教材)。发表 SCI 收录论文 88 篇,被 ISTP 收录会议摘要 13 篇。主持国家自然科学基金面上项目 2 项以及美国心脏协会博士后基金、教育部博士点博导类基金、湖南省科技计划项目各 1 项,作为骨干参与国家重大科技专项(新药创制)、国家自然科学基金重点和面上项目等 10 余项。获省部级科研成果奖 4 项、中国药理学学会 Servier 青年药理学工作者奖和湖南省优秀博士学位论文奖。



胡长平 教授

关键词: 自噬; 肺部疾病; 急性肺损伤; 肺动脉高压; 慢性阻塞性肺病

中图分类号: R563 **文献标识码:** A

自噬 (autophagy) 是存在于真核细胞中的一种进化保守性、溶酶体依赖性的亚细胞降解途径^[1]。在正常生理条件下,自噬发生在基础水平,可以在细胞处于饥饿等应激条件下被激活,通过降解长寿蛋白或细胞器为细胞提供物质能量,促进细胞存活。同时自噬的过度激活会导致细胞功能受损和自噬性死亡^[2]。自噬的激活包括三个过程,即双层膜结构自噬小体的形成,自噬小体与溶酶体融合及对内容物的呈递,以及内容物的降解。由此产生的脂肪酸、氨基酸等前体分子可再次被细胞利用合成,维持细胞正常的新陈代谢^[3]。

人类疾病存在复杂性,在不同的疾病模型中,自噬可能发挥着保护或有害作用,目前自噬多被认为是细胞内一种非特异性的维持内稳态的过程^[4]。自噬与慢性阻塞性肺病、肺动脉高压、急性肺损伤、

呼吸道感染和脓毒症、肺癌等多种肺部疾病的发生、发展密切相关^[5]。

1 自噬的分子调控机制

自噬是一个进化保守性、溶酶体依赖性的亚细胞降解途径,根据底物进入溶酶体途径的不同可将自噬分为三类:大自噬 (macroautophagy)、微自噬 (microautophagy) 和分子伴侣介导的自噬 (chaperon-mediated autophagy, CMA)^[6]。通常所说的自噬一般是指大自噬,大自噬是目前为止研究得最多最深入的一类自噬,其激活时形成的自噬小体 (autophagosome) 可用荧光或电子显微镜观测。二十世纪 90 年代对酵母的遗传研究确认了一系列自噬相关基因 (autophagy associated gene, ATG)^[7]。Beclin1 (即 Atg6) 与 Class III PI3K 等大分子结合形成复合物,调控自噬小体的成核作用。微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3B, LC3B) 即 Atg8 是常被当做监测大自噬发生的特异性标志蛋白^[8]。LC3B 被合成后羧基端的片段会马

收稿日期:2013-04-08

基金项目:国家自然科学基金(81273512)。

作者简介:刘丹,硕士研究生,研究方向:呼吸药理学。通讯作者胡长平,博士,教授,博士生导师,研究方向:呼吸药理学, E-mail: huchangping@yahoo.com。

上被剪切形成胞浆可溶性的 LC3B I, 当自噬被激活时 LC3B I 被修饰形成膜结合形式的 LC3B II, LC3B II 被募集定位到自噬体的双层膜上, 所以 LC3B II 的含量与自噬小体的数量成正比。当自噬体和溶酶体融合后, LC3B II 即被溶酶体的水解酶降解。用 Western blot 检测 LC3B I 向 LC3B II 转化是目前比较公认的确判定自噬被激活的可信方法, 然而, 这一方法的局限性在于虽然 LC3B II 的表达量可以反映自噬体的数量, 但在特定时间点检测到的 LC3B II 并不一定是自噬激活的真实反映。LC3B II 表达的增加可能是由于自噬激活, 也可能是自噬小体降解受阻所致, 为了分辨上述两种可能, 在研究中需要引入自噬流 (autophagy flux) 的概念用以检测自噬的动态通量^[9]。在微自噬中, 溶酶体膜向内凹陷, 主动摄取胞质内容物, 而在分子伴侣介导的自噬中, 一些分子伴侣如 Hsc70、LAMP-2A 等可帮助一些未折叠的蛋白进入溶酶体。

目前关于自噬信号传递的通路比较公认的主要有: (1) 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号途径, 雷帕霉素通过抑制 mTOR 的活性, 诱导自噬发生^[10]。mTOR 是 PI3K 相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 主要调控能量代谢、转录起始、细胞骨架组装等与细胞生长、增殖有关的功能。新近研究发现 mTOR 信号通路参与调控自噬, 生长因子、胰岛素等激活 mTOR 信号通路可抑制自噬。mTOR 以结构和功能截然不同的两种蛋白复合物形式存在, 即 mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 位于 PI3K/Akt 信号通路下游, 在营养充足或促有丝分裂刺激下被激活。目前, mTORC1 调控自噬的具体机制和作用靶点尚不清楚, 一般认为 mTORC1 通过两条途径发挥作用。其一, mTORC1 通过抑制 Atg1 和 Atg13 的相互作用调控自噬。Atg1/Atg13 复合体的形成可激活 Atg1, 诱导自噬的形成。当细胞处于营养不足状态或用雷帕霉素处理时, mTORC1 活性受到抑制, 此时 Atg13 迅速去磷酸化, 并显现出对 Atg1 高度的亲和性。其二, mTORC1 通过磷酸化 ULK1 蛋白抑制其活性。在细胞饥饿或雷帕霉素处理条件下, mTORC1 活性受到抑制, 导致 ULK1 的去磷酸化和活化, 进而诱导自噬的发生^[11]。(2) 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号途径。AMPK 主要通过两条途径对 mTOR 起抑制作用。能量缺乏时激活的 AMPK 直接在 T1227 和 S1345 位点活化 TSC2, 增强其功

能, 导致 TSC1/TSC2 下游靶点 mTOR1 被抑制。或者 AMPK 通过直接磷酸化 mTOR 的结合伴侣 Raptor 抑制后者和 mTORC1 的活性^[12]。此外, AMPK 还可以直接与 ULK1 结合并使其磷酸化调控自噬。ULK1 在饥饿状态下调控 ATG9 定位, 提高自噬效率^[13]。(3) Bcl-2 家族蛋白信号途径。Bcl-2 家族蛋白最初被定义为细胞存亡的重要调控因子, 最近有报道指出 Bcl-2 家族也参与自噬的调节^[14-15]。其中抗凋亡的 Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-wl 和 Mcl-1 抑制自噬; 相反, 促凋亡的 Bad、Bik、Noxa 等则诱导自噬。Bcl-2 家族蛋白主要通过 Beclin 1 发挥对自噬的调控作用。抗凋亡蛋白如 Bcl-2 可以通过 BH3 受体域作用从而抑制 Beclin1 依赖的自噬。营养不足时, Bcl-2 与 Beclin1 的相互作用受到抑制, 导致游离 Beclin1 增多, 自噬激活^[16]。(4) 肿瘤抑制蛋白 p53 信号途径。p53 是一种可以使癌细胞灭活或突变的转录调控因子。离体和在体实验证明, p53 主要来自胞质, 其失活可以诱导自噬^[17]; 另外, 很多自噬诱导剂可以迅速蛋白酶降解 p53, 而 p53 的降解又可以抑制自噬的激活。相反, 核内 p53 以转录调控的形式, 通过促进自噬诱导基因如 DRAM 的表达诱导自噬^[18]。此外, p53 还可以通过抑制 mTOR 激活自噬, p53 的靶基因 sestrin1 和 sestrin2 已经被证实是 p53 活化和 mTOR 抑制的中间桥梁。因此 p53 对自噬的调控是双向的, 其具体方向取决于 p53 在细胞内的定位。

2 自噬与肺部疾病

2.1 自噬与慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 以不完全气流受限为特征, 伴有气管、肺实质和肺血管病变, 其组织破坏包括肺气肿、支气管炎和肺纤维化^[19]。COPD 患者肺部可观察到自噬小体数量增加和 LC3B II 表达升高, 同时其他自噬相关蛋白 Atg4、Atg5-Atg12 复合物和 Atg7 也相应表达上调^[20]。COPD 患者肺部自噬小体的聚集可能是自噬流受损的结果^[20]。在 LC3B 基因敲除小鼠, 肺气肿导致的气道扩张程度与野生型小鼠相比明显降低^[21]。在 COPD 中, 自噬究竟是直接促进了肺泡上皮细胞的死亡还是有其他通路参与, 尚不清楚。吸烟是导致 COPD 最公认的危险因素。研究表明, 自噬蛋白在吸烟诱导的肺气肿中具有重要

作用^[20];LC3B 和 Beclin 1 是调控自噬过程的两个重要蛋白,将两者基因沉默后可抑制香烟烟雾提取物诱导的肺泡上皮细胞死亡^[22];香烟烟雾处理的巨噬细胞中自噬过程受损,这种损伤也存在于吸烟者的肺泡巨噬细胞中,并被认为导致了吸烟者的复发性感染,香烟烟雾处理会阻碍细菌向溶酶体的递送^[22]。

研究证明,mTOR 信号通路也与香烟烟雾诱导的 COPD 和肺气肿有关。RTP 801 是一种 DNA 损伤应答基因,在香烟烟雾处理后表达上调,并被证实会稳定 mTOR 通路抑制复合物 TSC1-TSC2,导致氧化应激诱导的内皮细胞和肺泡上皮细胞死亡加剧。RTP801 可以解离 TSC2 抑制蛋白 14-3-3,使得 TSC1-TSC-2 复合物阻断 mTOR 活性,进而影响自噬活力^[23]。mTOR 抑制剂雷帕霉素可以降低肺泡炎症反应,对暴露于香烟烟雾中的野生型小鼠有保护作用^[23]。相反地,雷帕霉素可以增加对照组小鼠肺泡上皮细胞凋亡和炎性细胞数目,并且减弱 RTP801 敲除对香烟烟雾暴露组小鼠的保护作用^[23]。这些研究说明时间点和靶细胞的不同可能会决定抑制 mTOR 在疾病进程中是有害还是有益因素。

到目前为止,关于自噬在 COPD 中作用的研究主要集中在经典的非选择性自噬。有研究表明,选择性自噬如线粒体自噬,也可能在 COPD 中发挥着重要的作用^[24]。治疗 COPD 的药物应当可以平衡自噬的清除和流通,避免自噬小体的过度累积,或者是能够影响 mTOR 信号通路。此外,近期研制出的化学伴侣也可被用作治疗药物,在 COPD 导致的氧化应激条件下,仍然保持蛋白的正常功能^[25]。而进一步了解自噬蛋白的细胞保护和促凋亡作用的关系,还需要在 COPD 病程中对自噬过程进行干扰。

2.2 自噬与肺动脉高压

肺动脉高压是指静息状态下肺动脉压持续高于 25 mmHg 或者运动状态下高于 30 mmHg,平均肺毛细血管楔压和左心室舒张末压低于 15 mmHg。低氧可以导致继发性肺动脉高压,低氧诱导的肺动脉高压通常是慢性肺部疾病进展型的致死性并发症^[26]。研究表明,在肺动脉高压患者肺部自噬水平升高。小鼠低氧肺动脉高压时肺组织中自噬体数量增多,LC3B 表达上调;与野生型小鼠相比,LC3B^{-/-}小鼠的肺动脉高压易感性增加;在 LC3B 基因沉默的人肺动脉内皮细胞和平滑肌细胞,低氧诱导的细胞增殖被增强^[27]。这些结果都说明自噬蛋白 LC3B

在肺动脉高压病程中可能起着保护性作用。

另一方面,已有研究报道在肺发育过程中,自噬与血管新生受损有关^[28]。肺动脉高压胎羊的肺动脉内皮细胞血管新生功能受损,但是抑制自噬或者敲除自噬蛋白 Beclin 1 可以改善血管新生。这说明在肺部发育过程中,自噬可能导致了肺动脉高压病程的恶化。从临床角度来说,选择合适的时间点介导自噬对于肺动脉高压的治疗具有重要意义。更进一步的研究还需要阐明自噬的功能意义以及自噬是如何在肺动脉高压发病机制中发挥作用的。

2.3 自噬与急性肺损伤

急性肺损伤是一种突发性的,以双侧肺浸润和非心脏器官血氧不足为表现的临床综合征^[29]。急性肺损伤发病机制复杂,与脓毒症、高氧、外伤、药物或异生污染物暴露、机械通气等有关。临床上对重症呼吸衰竭病人进行监护时,需要机械通气给予高浓度氧气。然而,长期暴露于高氧环境中可导致肺损伤。LC3B 在肺泡上皮细胞中调控高氧诱导的凋亡路径^[30]。高氧诱导自噬小体的形成以及 LC3B I 向 LC3B II 的转化^[30]。siRNA 干扰 LC3B,高氧暴露后干扰组细胞活力下降^[30]。此外,高氧条件下,LC3B 还被证实可与 Fas 死亡诱导信号复合物相关的凋亡途径相互作用^[30]。这些研究都说明 LC3B 可能潜在地通过干扰或抑制凋亡路径对高氧条件下的细胞发挥保护作用。除了 LC3B,其他自噬蛋白也可能与 Fas 依赖的信号通路发生动态相互作用,特别是 p62、LC3B 与 Atg3 相互作用,使 LC3B 调控 Fas 的机制更为复杂^[31]。

研究表明,在高氧模型中,低浓度的一氧化碳(CO)可作为一种新型治疗干预手段^[32]。CO 可以上调小鼠肺部以及原代人肺泡细胞和人支气管上皮细胞中 LC3B 的表达,运用电镜手段和绿色荧光蛋白分析显示上皮细胞中自噬小体形成增多^[32]。以上自噬活性的增加可以被抗氧化剂 NAC 和 Mito-TEMPO 抑制,说明 CO 通过活性氧促进自噬;此外,siRNA 干扰 LC3B 后可部分抵消 CO 对高氧条件下细胞的保护作用,可见 LC3B 在 CO 发挥细胞保护作用的过程中扮演着重要的角色^[32]。这些研究进一步支持了一个概念,即自噬蛋白,如 LC3B,可能参与构成维持细胞动态平衡的信号网络,决定细胞在应激状态下的命运。因此,自噬蛋白可能被视为一个潜在的治疗靶点,调控高氧诱导的急性肺损伤,在此之前还需要对急性肺损伤的病理机制和自噬调控

的具体过程有更深刻的认识^[33]。

2.4 自噬与呼吸道感染及脓毒症

前面已经提到,在香烟烟雾处理的肺泡巨噬细胞和 COPD 患者肺部,微生物和异生污染物的清除功能受损^[34]。自噬与肺部在对细菌、病毒和原虫感染应答过程有密切联系^[7]。自噬在呼吸系统结核分枝杆菌感染中的作用研究得已比较明确。免疫相关 GTP 酶 (immunity-related GTPase M, IRGM) 基因的多态性与结核分枝杆菌易感性升高有关,而 IRGM 被证实可以诱导自噬清除细胞内的结核分枝杆菌^[35]。可以调控结核分枝杆菌存活的宿主基因全基因组分析显示一系列的基因参与调控了自噬, Atg7 基因突变的果蝇感染海洋结核分枝杆菌后,使用抗结核分枝杆菌治疗无效,存活率明显下降。而使用抗结核药异烟肼激活自噬后可以抑制结核分枝杆菌在巨噬细胞中诱导的促炎症反应^[36]。大量涉及到增强自噬活性的疗法被证实可有效抗结核分枝杆菌感染。抗原生动物药硝唑尼特及其活性代谢产物替唑尼特可以有效促进自噬、抑制 mTORC1 信号通路和细胞内结核分枝杆菌的增殖^[37],另外,维生素 D 被证实可以激活自噬,对 HIV 和结核分枝杆菌感染患者有治疗效果^[38]。有意思的是, HIV 也可以通过操控自噬来提高自身的侵染性,通常被操作的靶点即 IRGM 基因^[39]。

综上所述,这些研究都强调了宿主自噬功能在抗结核分枝杆菌中的重要性。已经有报道印度出现完全抗药性结核病的原因,并引起完全抗药性结核菌将在全世界流行的担忧^[40]。为了对抗耐药性发展,需要与传统抗结核药作用机制不同的新型治疗药物。尽管一些促进自噬的药物可以作为一种辅助治疗手段来增强传统抗结核药的疗效,但是这些药物中有些具有免疫抑制等不良反应,如雷帕霉素。其他副作用较小的药物,如二甲双胍或卡马西平可能有更好的疗效^[40-41]。

最后,自噬被认为与炎症的调控有关,尤其是与炎性体通路有关。最近一项研究发现^[42],在核苷酸寡聚化域样受体 3 (NALP-3) 依赖的炎症反应中,自噬能保持线粒体的完整性,并将产生活性氧的有害线粒体与炎性体复合物隔离开,抑制炎症反应^[43]。内毒素血症和盲肠结扎穿刺小鼠是常用的两种研究脓毒症的模型。LC3B 敲除的小鼠与对照组相比,对脂多糖或盲肠结扎穿刺所致脓毒症更具易感性; LC3B^{-/-} 脓毒症小鼠与野生型脓毒症小鼠相比,血

清中 IL-1 β 和 IL-18 明显升高^[43]。这些结果说明自噬可在脓毒症中调控与该病相关的细胞因子释放,提示宿主自噬在细胞因子对感染的应答过程中起着重要作用。在体增强自噬的药物可能对脓毒症有治疗效果,在阻塞性黄疸小鼠模型中,海帕西啉可通过自噬对抗脂多糖诱导的肝损伤^[44]。低浓度的 CO 因其能激活自噬可有效阻止脂多糖对各器官造成的损伤, ES-62 是一种由线虫分泌的免疫调制剂,对内毒素休克和多种微生物感染性休克小鼠有保护作用,其机制为激活 Toll 样受体 4 介导的自噬^[45-46]。考虑到目前感染性休克治疗的局限性,与自噬机制相关的治疗方法可能为攻克这一威胁生命的顽疾奠定基础。

2.5 自噬与肺癌

在多种人类肿瘤中存在有自噬活性的改变,肿瘤的增殖、凋亡信号途径与自噬信号途径相互交错影响,自噬与肿瘤的发生、发展密切相关。Beclin1 是与 Bcl-2 相互影响的蛋白质,且在许多人类癌症中(包括乳腺、卵巢和前列腺癌)等位基因频繁缺失^[47]。Beclin1 为一种抑癌基因, Beclin1^{+/-} 小鼠呈现出原发性恶性肿瘤高发状态,包括淋巴瘤、肝癌及肺癌^[48]。对术后的 115 名非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 患者研究发现,存在着大量核样结构 (stone-like structures, SLS), 表明自噬过度,这与 NSCLC 较低存活率可能密切相关^[49]。Atg5 和 Beclin-1 的敲除,使辐射状态下 H460 肺癌细胞的存活率增加^[50]。自噬可在肺癌细胞中被表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine-kinase inhibitor, TKIs) 激活,抑制自噬增强了 EGFR-TKIs 的生长抑制作用^[51]。另有报道,肿瘤抑制蛋白 101F6 和抗坏血酸盐经过不依赖 caspase 的凋亡和自噬途径,能协同抑制非小细胞肺癌的生长^[52]。综上提示,自噬与肺癌的发生、发展密切相关,调节自噬可能是肺癌治疗的新靶点。

3 结论与展望

综上所述,自噬在肺部疾病发生、发展中发挥着复杂的作用,当被适时激活时,自噬可以促进细胞的存活,清除有害的蛋白聚合体、细菌和病毒,转移受损的细胞器,如线粒体。反之,如果自噬小体的流通或者自噬流受损,自噬就会对细胞有害,装载有蛋白

质或感染物的自噬小体在细胞内聚集,会促进细胞死亡途径,但是自噬直接促进细胞凋亡性死亡的具体机制目前还不十分明确。阐明自噬小体形成及自噬促进细胞碎片或有害蛋白质、细胞器清除的机制不仅对多种不同的肺部疾病的治疗具有重要意义,还可能对一系列人类其他疾病的治疗产生深远影响。未来对肺部的其他自噬通路的进一步研究,如选择性自噬、分子伴侣介导的自噬、微自噬等将为新的治疗手段的开发提供新的靶点和思路。

参考文献:

- [1] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [2] Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of hypoxia-inducible factor [J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(3): 325-334.
- [3] Araya J, Hara H, Kuwano K. Autophagy in the pathogenesis of pulmonary disease [J]. *Intern Med*, 2013, 52(20): 2295-2303.
- [4] Mizumura K, Cloonan SM, Haspel JA, et al. The emerging importance of autophagy in pulmonary diseases [J]. *Chest*, 2012, 142(5): 1289-1299.
- [5] Pak O, Aldashev A, Welsh D, et al. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(2): 364-372.
- [6] Klionsky DJ, Cregg JM, Dunn WA Jr, et al. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes [J]. *Dev Cell*, 2003, 5(4): 539-545.
- [7] Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation [J]. *Nature*, 2011, 469(7330): 3233-3235.
- [8] Kabeya Y, Mizushima N, Yamamoto A, et al. LC3, GABARAP and GATE16 localize to autophagosomal membrane depending on form-II formation [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(13): 280528-280612.
- [9] Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research [J]. *Cell*, 2010, 140(3): 313-326.
- [10] Jung CH, Ro SH, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(7): 1287-1295.
- [11] Kamada Y, Funakoshi T, Shintani T, et al. Tor-mediated induction of autophagy via an apg1 protein kinase complex [J]. *J Cell Biol*, 2000, 150(6): 1507 - 1513.
- [12] Carling D, Sanders MJ, and Woods A. The regulation of AMP-activated protein kinase by upstream kinases [J]. *Int J Obes*, 2008, 32(4): S55 - S59.
- [13] Mack HI, Zheng B, Asara JM, et al. AMPK-dependent phosphorylation of ULK1 regulates ATG9 localization [J]. *Autophagy*, 2012, 8(8): 1197 - 1214.
- [14] Shimizu S, Kanaseki T, Mizushima N, et al. Role of bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(12): 1221-1228.
- [15] Djavaheri-Mergny M, Maiuri MC, Kroemer G. Cross talk between apoptosis and autophagy by caspase-mediated cleavage of beclin 1 [J]. *Oncogene*, 2010, 29(12): 1717-1729.
- [16] Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit beclin 1-dependent autophagy [J]. *Cell*, 2005, 122(6): 927-939.
- [17] Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53 [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 676-687.
- [18] Crighton D, Wilkinson S, O'Prey J, et al. DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis [J]. *Cell*, 2006, 126(1): 121-134.
- [19] Dal-Ré R. Worldwide clinical interventional studies on leading causes of death: a descriptive analysis [J]. *Ann Epidemiol*, 2011, 21(10): 727-731.
- [20] Chen ZH, Kim HP, Sciarba FC, et al. Egr-1 regulates autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease [J]. *PLoS ONE*, 2008, 3(10): e3316.
- [21] Chen ZH, Lam HC, Jin Y, et al. Autophagy protein microtubule-associated protein 1 light chain-3B(LC3B) activates extrinsic apoptosis during cigarette smoke-induced emphysema [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(44): 18880-18885.
- [22] Monick MM, Powers LS, Walters K, et al. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages [J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5425-5435.
- [23] Yoshida T, Mett I, Bhunia AK, et al. Rtp801, a suppressor of mTOR signaling, is an essential mediator of cigarette smoke-induced pulmonary injury and emphysema [J]. *Nat Med*, 2010, 16(7): 767-773.
- [24] Stanojkovic I, Kotur-Stevuljjevic J, Milenkovic B, et al. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation [J]. *Respir Med*, 2011, 105(1): S31-S37.
- [25] Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 537-547.
- [26] Lee SJ, Smith A, Guo L, et al. Autophagic protein LC3B confers resistance against hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(5): 649-658.
- [27] Teng RJ, Du J, Welak S, et al. Cross talk between NAD-

- PH oxidase and autophagy in pulmonary artery endothelial cells with intrauterine persistent pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(7): L651-663.
- [28] Herridge MS, Angus DC. Acute lung injury--affecting many lives [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1736-1738.
- [29] Tanaka A, Jin Y, Lee SJ, et al. Hyperoxia induced LC3B interacts with the Fas apoptotic pathway in epithelial cell death [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 46(4): 507-514.
- [30] Oral O, Oz-Arslan D, Itah Z, et al. Cleavage of Atg3 protein by caspase-8 regulates autophagy during receptor-activated cell death [J]. *Apoptosis*, 2012, 17(8): 810-820.
- [31] Lee SJ, Ryter SW, Xu JF, et al. Carbon monoxide activates autophagy via mitochondrial reactive oxygen species formation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45(4): 867-873.
- [32] Jin Y, Tanaka A, Choi AM, et al. Autophagic proteins: new facets of the oxygen paradox [J]. *Autophagy*, 2012, 8(3): 426-828.
- [33] Monick MM, Powers LS, Walters K, et al. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages [J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5425-5435.
- [34] Intemann CD, Thye T, Niemann S, et al. Autophagy gene variant IRGM -261T contributes to protection from tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* but not by *M. africanum* strains [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(9): e1000577.
- [35] Kumar D, Nath L, Kamal MA, et al. Genome-wide analysis of the host intracellular network that regulates survival of *mycobacterium tuberculosis* [J]. *Cell*, 2010, 140(5): 731-743.
- [36] Kim JJ, Lee HM, Shin DM, et al. Host cell autophagy activated by antibiotics is required for their effective antimycobacterial drug action [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 11(5): 457-468.
- [37] Campbell GR, Spector SA. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and *Mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages through the induction of autophagy [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(5): e1002689.
- [38] Grégoire IP, Richetta C, Meyniel-Schicklin L, et al. IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(12): e1002422.
- [39] Parida SK, Axelsson-Robertson R, Rao MV, et al. Totally drug-resistant tuberculosis in India [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(4): 579-581.
- [40] Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6745-6752.
- [41] Hidvegi T, Ewing M, Hale P, et al. An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis [J]. *Science*, 2010, 329(5988): 229-232.
- [42] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.
- [43] Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 222-230.
- [44] Huang YH, Yang YL, Tiao M, et al. Hepeidin protects against lipopolysaccharide induced liver injury in a mouse model of obstructive jaundice [J]. *Peptides*, 2012, 35(2): 212-217.
- [45] Constantin M, Choi AJ, Cloonan SM, et al. Therapeutic potential of heme oxygenase-1/carbon monoxide in lung disease [J]. *Int J Hypertens*, 2012, 2012: 859235.
- [46] Puneet P, McGrath MA, Tay HK, et al. The helminth product ES-62 protects against septic shock via Toll-like receptor 4-dependent autophagosomal degradation of the adaptor MyD88 [J]. *Nat Immunol*, 2012, 12(4): 344-351.
- [47] Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, et al. The role of autophagy in cancer development and response to therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(9): 726-734.
- [48] Qu X, Yu J, Bhagat G, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1809-1820.
- [49] Karpathiou G, Sivridis E, Koukourakis MI, et al. Light-chain 3A autophagic activity and prognostic significance in non-small cell lung carcinomas [J]. *Chest*, 2010, 140(1): 127-134.
- [50] Yue Z, Jin S, Yang C, et al. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(25): 15077-15082.
- [51] Han W, Pan H, Chen Y, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors activate autophagy as a cytoprotective response in human lung cancer cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e18691.
- [52] Ohtani S, Iwamaru A, Deng W, et al. Tumor suppressor 101F6 and ascorbate synergistically and selectively inhibit non-small cell lung cancer growth by caspase-independent apoptosis and autophagy [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(13): 6293-6303.