

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.007

文章编号: 1005-8982(2020)19-0040-05

## 细胞自噬与免疫系统的关系及其在乳腺癌 免疫治疗中的应用

袁泉<sup>1</sup>, 马凯旋<sup>2</sup>, 张国超<sup>3</sup>, 骆浩<sup>3</sup>, 王伟<sup>3</sup>

(1. 济宁医学院 临床医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁市第一人民医院 麻醉手术部, 山东 济宁 272011; 3. 济宁市第一人民医院 乳甲外科, 山东 济宁 272011)

**摘要:** 自噬是通过在溶酶体或液泡中降解破坏的蛋白或细胞器并再利用, 实现真核细胞稳态、持续更新的保守进化过程。近年研究发现, 自噬与免疫应答密切相关, 且在乳腺肿瘤进展中发挥重要作用。文章综述了参与细胞自噬调控的复合物、细胞自噬与免疫系统关系、自噬在肿瘤中的作用、细胞自噬在乳腺癌免疫治疗中的应用, 旨在为自噬与乳腺癌免疫治疗及临床疗效的相关研究及改善患者预后提供参考。

**关键词:** 乳腺癌; 细胞自噬; 免疫系统; 免疫治疗

**中图分类号:** R737.9

**文献标识码:** A

## Relationship between autophagy and immune system and its application in breast cancer immunotherapy

Quan Yuan<sup>1</sup>, Kai-xuan Ma<sup>2</sup>, Guo-chao Zhang<sup>3</sup>, Hao Luo<sup>3</sup>, Wei Wang<sup>3</sup>

(1. Clinical Medical School of Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China; 2. Department of Anesthesia Operation; 3. Department of Breast and Thyroid Surgery, First People's Hospital of Jining, Jining, Shandong 272011, China)

**Abstract:** Autophagy achieves a steady evolutionary process of eukaryotic cell homeostasis and continuous renewal by degrading damaged proteins or organelles in lysosomes or vacuoles. In recent years, studies have found that autophagy is closely related to immune response and plays an important role in the development of breast cancer cells. This article reviews the complexes involved in the regulation of autophagy, the relationship between autophagy and immune system, the role of autophagy in tumors, and the application of autophagy in breast cancer immunotherapy, aimed to improve the prognosis of patients and provide reference for autophagy, immunotherapy of breast cancer and the correlation between clinical benefits and research

**Keywords:** breast neoplasms; autophagy; immune system; immunotherapy

细胞自噬系真核细胞中的基本代谢现象, 因不同的应激源的激活而诱发, 包括巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬3类<sup>[1]</sup>。细胞自噬作为一种非选择性降解机制, 直接参与生命活动, 包括调解器官发育和细胞分化、激活机体细胞防御、调节细胞死亡等。众

多研究表明细胞自噬异常改变过程与癌变有关, p62和NBR1等衔接蛋白起关键作用<sup>[2]</sup>。相关研究也指出, Toll样受体(TLR)感知细胞衍生的模式对肿瘤进展和免疫逃逸有促进作用, 且TLR与自噬响应危险信号是相互关联的<sup>[3]</sup>。乳腺癌是常见恶性肿瘤, 目前研究

收稿日期: 2020-05-08

[通信作者] 王伟, E-mail: wangwei9103c@163.com

主要集中在生物学机制方面, 而对正常乳腺细胞癌变与自噬关系报道较少。目前认为, 自噬参与机体炎症反应, 先天免疫自噬可以自主保护宿主抵抗微生物感染, 而自噬不足会加重炎症、感染发生。通过自噬防治乳腺癌将成为未来治疗的新策略。

## 1 参与细胞自噬调控的复合物

细胞自噬是一个多步骤、多途径的过程, 现已确定的通路包括 mTOR 信号通路、Beclin-1 信号通路、p53 信号通路。自噬在酵母和哺乳动物细胞中形态基本相同, 但酵母点状结构具备生物反应位点, 而在哺乳动物细胞中, 尚未定义专门位点。迄今为止, 在酵母中鉴定出超过 30 种 *Atg* 基因, 其中许多在高级真核生物中有直系同源物, 子集包括 *Atg1* ~ *Atg10*、*Atg12* ~ *Atg14*, 而有效自噬体形成则需要 *Atg16* 和 *Atg18*<sup>[4]</sup>。

自噬体起始和形成与蛋白质复合物密切相关。特异性复合物 ULK1 (ULK1、Atg13、FIP200、Atg101) 自噬诱导后, ULK1 复合物易位至自噬起始位点并调节招募第二种激酶复合物 VPS34 [磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 复合物、Beclin-1、VPS15、Atg14L]。VPS34 负责生产形成自噬小体的磷脂 3-磷酸磷脂酰肌醇。这些蛋白质和其他蛋白质导致吞噬细胞形成和扩散, 最终封闭形成完整自噬体<sup>[5]</sup>。参与自噬调控的复合物 Atg101, 将下游因子募集到哺乳动物的自噬形成位点, 进一步明确 ULK 复合物启动哺乳动物自噬。由此可见, ULK 复合物、PI3K 复合物、Atg12-Atg5-Atg16 蛋白复合物、Atg8-PE 复合物是参与哺乳动物细胞自噬调控的主要蛋白。

## 2 细胞自噬与免疫系统的关系

### 2.1 对病原体的反应

**2.1.1 自噬清除病原体** 自噬同时影响先天和适应性免疫, 如促炎细胞因子或 MHC II 类抗原的产生和分泌<sup>[6]</sup>。GROL<sup>[7]</sup> 指出自噬能将包括 CD400 在内的病原体定向到溶酶体途径进行降解, CD400 刺激增加自噬蛋白 Beclin-1 表达和 LC3 脂化作用, 直接消灭内皮细胞和上皮细胞中的寄生虫。OUIMET 等<sup>[8]</sup> 对小鼠细胞系的研究证实, 巨自噬可以抵消病原体诱导的重构, 通过促进吞噬体酸化来获取吞噬体, 并清除结核分枝杆菌。

**2.1.2 病原体逃避自噬** 自噬对限制哺乳动物细胞入

侵细菌病原体传播起至关重要作用。一项对小鼠伤寒沙门菌分泌的 SseF 和 SseG 缺陷型细菌菌株在小鼠感染模型的研究发现, SseF 和 SseG 通过与宿主细胞中的 GTPase Rab1A 直接作用, 阻止 Rab1A 激活并减少磷脂酰肌醇-3 磷酸酯的产生, 从而限制宿主细胞自噬启动<sup>[9]</sup>。CHANDRA 等<sup>[10]</sup> 研究表明, 结核分枝杆菌感染后, 自噬体中强毒株菌株对自噬成熟阶段有选择性的适应力, 通过晚期核内体标志物 RAB7 补充, 形成中间区的两亲体。而不含结核病感染细胞中的自噬体继续成熟为自溶体。

**2.1.3 病原体利用细胞自噬** 病原体除逃避、破坏自噬外, 还可以利用自噬增强复制。CRAWFORD 等<sup>[11]</sup> 研究认为, 无包膜的分段轮状病毒自噬时, 通过病毒编码的维罗帕林将 ER 钙释放到细胞质, 激活 CaMKK- $\beta$  和 AMPK 依赖型信号传导。病毒劫持自噬膜运输途径, 并转运到病毒复制位点。

### 2.2 免疫应答过程中的自噬调控

**2.2.1 先天性免疫应答自噬调控** 最近研究表明, 自噬参与 TLR、RIG-I 样受体、NOD 样受体等先天性免疫应答。DELGADO 等<sup>[12]</sup> 发现一些原型 Toll 样受体配体诱导了自噬, 单链 RNA 和 TLR7 起着最直接、有效的作用, TLR7 诱导自噬依赖于 MyD88 表达, 即使目标病原体与 TLR7 信号传导无关, 也能启动先天免疫防御系统。RIG-I 和黑色素瘤分化关联基因 5 (*MDA5*) 对检测 RNA 病毒感染十分重要, 如呼肠弧病毒、黄病毒、副黏病毒等, 与 RNA 配体结合后, 通过 TRAF3 或 TRF6 激酶激活, 再磷酸化, 最终激活转录因子 IFN 调节 IRF3 和 IRF-7, 其与各自受体结合并诱导数百种 ISG 表达, 从而达到免疫应答。YU<sup>[13]</sup> 证实 NLRX1 通过与  $\alpha 1$  结合进行双重调节 IFN- $\alpha$  和自噬, TUFM 与 NLRX1、Atg5-Atg12 共轭均能激活 IFN-1, NLRX1 与 TUFM 合作控制宿主抗病毒反应。

**2.2.2 适应性免疫应答自噬调控** 经典免疫学认为, 自噬对 MHC I 和 MHC II 的交叉提呈起协同作用。LEUNG<sup>[14]</sup> 指出, 抗原呈递细胞内的蛋白质可以内源性进入 MHC II 类途径及其组成的抗原肽, 即表位呈递给 CD4<sup>+</sup>T 细胞。LOI 等<sup>[15]</sup> 发现, 脂化 LC3B 利用网格蛋白和动力蛋白介导的内吞途径, 依赖 MHC I 类内化降解。但缺少自噬因子 Atg5 和 Atg7, MHC I 类会减少内吞作用, 树突状细胞刺激 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应更迅速。宏观自噬, 通过支持 MHC 来协调 T 细胞免疫 II 类, 但限制 I 类抗原呈递。DASARI 等<sup>[16]</sup> 认为, B 细

胞在淋巴样恶性肿瘤交叉表达外源蛋白抗原, 通过 MHC I 类途径内吞作用后, 蛋白抗原通过自噬和蛋白酶体加工, CD8<sup>+</sup>T 细胞表位被组装到自噬体腔室的 MHC I 类分子上, 而这种交叉表达必须依赖核缬氨酸蛋白 (NCP) /P97ATPase。

### 3 自噬在肿瘤中的作用

自噬既可作为肿瘤抑制因子, 积累受损蛋白和细胞器, 又可作为细胞存活机制, 促进肿瘤生长。一旦有恶性病变, 自噬会发生适应性变化, 其在恶性进展控制和肿瘤中发挥积极作用。ELŻBIETA 等<sup>[17]</sup>发现, 影响自噬的主要因素是钙离子稳态扰动和饥饿, 葡萄糖转运蛋白 (与肿瘤密切相关) 阻断信号在未折叠蛋白质反应 (UPR) 和内质网应激 (ERS) 激活时被整合。ZHANG 等<sup>[18]</sup>研究表明, TTF1-NP 通过调节 HepG2 中的 Akt/mTOR 途径和 JNK 和 SMMC-7721 细胞, 凋亡相关自噬。TTF1-NP 诱导自噬 MDC 阳性点状染色数量随 TTF1-NP 浓度增加, TTF1-NP 上调 LC3B-II 和 Beclin-1 水平, 降低 P62 表达。抑制自噬可能改善 TTF1-NP 治疗肝癌的疗效。CUI 等<sup>[19]</sup>对比高度宫颈上皮内瘤变和正常宫颈组织免疫组织化学结果, 发现宫颈癌细胞、高度宫颈上皮内瘤变细胞、正常子宫颈上皮细胞 EGFR 表达分别为 68.8%、62.5% 和 12.5%, 而 Beclin-1 与 LC3 或 EGFR 无相关。结果表明, 自噬下调同时 EGFR 上调会促进宫颈鳞癌进展, 而单独自噬下调会导致发生肿瘤。

## 4 细胞自噬在乳腺癌免疫治疗中的应用

### 4.1 乳腺癌免疫治疗

免疫疗法是能治疗肿瘤的新手段, 通过激发、利用人体自身抗肿瘤能力达到治疗目的。乳腺癌早期有较高免疫原性和 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润, 以 T 淋巴细胞为主, 其次是 B 淋巴细胞、单核细胞、自然杀伤细胞, 当肿瘤发展到一定阶段, PD1<sup>+</sup> 和 PDL1<sup>+</sup> 表达, 免疫细胞增加, 肿瘤出现大量新生血管。当前乳腺癌免疫治疗靶点包括 PD-1 通路、CTLA-4 通路、LAG-3 通路。

70% 乳腺癌在基质中含有淋巴细胞浸润, 一项使用单药抗 PD-1 和 PD-L1 抗体的 I 期临床试验可以阻断 PD-1 通路以改善转移性乳腺癌患者抗肿瘤免疫应答。根据乳腺癌分子亚型及 T 细胞浸润程度来判断预后及生存率, 这也是免疫治疗新希望。

利用肿瘤免疫组织化学染色对 55 例切除的三阴

性乳腺癌全组织样本中的 PD-1 和 PD-L1 表达水平进行评价, 54% 的患者肿瘤细胞 PD-L1 染色阳性, PD-1 和 PD-L1 的高表达分别为 20% 和 37%。肿瘤细胞 PD-L1 的表达与其他指标不同, 具有高度可变性, 与 MSI<sup>+</sup> 和高 CNV 等基因组抑制免疫检查点有关<sup>[20]</sup>。有研究报道<sup>[21]</sup>, 将小鼠 EMT-6 乳腺癌细胞或顺铂或环磷酰胺 (CTX) 耐药变体植入 BALB/c 老鼠, 单独或用 CTLA-4 抗体治疗。通过节律性 CTX [1 d CTX (低剂量), 20 mg/kg, 1 次/d, 口服], 推注 CTX (150 mg/kg, 第 1 天) 加上 1 d CTX, 或吉西他滨序贯治疗 (160 mg/kg, 每 3 天 1 次), 结果发现, EMT-6 细胞对 CTLA-4 抗体治疗有反应。节律性 CTX 可与 CTLA-4 抗体联用, 但伴随推注 CTX 会削弱该疗法的效果。CTLA-4 联合吉西他滨序贯治疗对未接受化疗的肿瘤有效, 但可能会复发, 在某些情况下会伴有自发转移。

### 4.2 自噬在乳腺癌免疫治疗中的应用

相同类型乳腺癌免疫治疗的反应各异, 有些患者肿瘤细胞摆脱休眠状态, 比其他人更早复发, 而部分肿瘤细胞克隆对乳腺癌免疫疗法有反应。AQBI 等<sup>[22]</sup>为了研究阿霉素治疗期间的乳腺癌患者对抑制自噬的疗效反应, 以小鼠为模型, 对比氯喹瞬时阻断自噬和稳定消除 ATG5 (ATG5KD) 永久抑制自噬 2 种方案的治疗效果, 结果显示, 氯喹瞬时阻断自噬可以延长肿瘤休眠期, 永久抑制自噬却更易复发, 且 ATG5KD 使小鼠乳腺癌出现免疫抵抗。

CURRY 等<sup>[23]</sup>报道小鼠 EMT6 乳腺癌细胞表达 CD200 会促进原发性肿瘤 (WT) 的生长, 并转移至引流淋巴结受体。乳腺癌细胞自身的 CD200 表达比宿主 CD200 表达更重要, 无 CD200 表达的小鼠增强 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞对肿瘤生长的抑制作用, 该结果显示, CD8<sup>+</sup> 细胞可以用于检测肿瘤进展, 表达 CD200 受体的乳腺癌模型能抑制局部肿瘤生长。而通过免疫治疗联合二甲双胍化疗辅助时, 二甲双胍介导的自噬激活 AMPK, 抑制 mTOR、EMT6, 肿瘤细胞宿主抵抗力明显增加。

一项 174 例非洲裔美国妇女的免疫单核苷酸多态性 Bsp 与浸润性乳腺癌 Brea 敏感性关系的研究发现<sup>[24]</sup>, 拥有 *IRK4* 基因和 TLR3 序列变异的个体发生乳腺癌的风险增加 1.68 ~ 4.99 倍。70% 的乳腺癌患者与西班牙裔 / 美国原住居民的基因谱系有关, 其巨噬细胞中 TLR1、TLR4、TNF 的改变会增加乳腺癌病死率, 而他们的饮食和生活方式也是导致乳腺癌的重要原因<sup>[24]</sup>。

Bcl-2 介导的自噬拮抗作用, 通过直接靶向 Beclin-1 抑制自噬, 在增强 MCF-7 乳腺癌细胞的致癌特性中有关键作用。YAO 等<sup>[25]</sup>指出自噬相关基因 *Beclin-1* 表达与凋亡有关, 乳腺癌组织中 Bax mRNA 和蛋白表达上调, Beclin-1 和 Bcl-2 mRNA 表达明显低于邻近乳腺组织, 淋巴结转移阳性患者 Bax 表达高于淋巴结转移阴性患者, Beclin-1、Bcl-2 和 Bax 有助于早期诊断和预测乳腺癌的预后。

MAYCOTTE 等<sup>[26]</sup>通过抑制乳腺癌细胞系自噬的研究发现, 有些乳腺癌细胞依赖自噬生存, 即使在营养丰富环境中其生长也会受到干扰; 另一些仅在营养缺乏等不利环境才会受干扰。这种自噬依赖型的细胞株会对抑制自噬的免疫治疗产生反应, 抑制自噬会降低体内自噬依赖型肿瘤细胞的生存率。自噬抑制法可能成为三阴性乳腺癌的潜在治疗方法。

肿瘤干细胞假说强调肿瘤是具有干细胞特性的细胞驱动。OZPOLAT<sup>[27]</sup>从 MCF-7 乳腺癌细胞系中分离出乳腺肿瘤干细胞, 研究细胞对常用化疗、内分泌疗法介导的自噬抵抗力发现, CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-LOW</sup> 细胞对阿霉素敏感性低, 而阿霉素在自噬诱导方面与他莫昔芬无差异。

MA 等<sup>[28]</sup>发现西拉美新、拉帕替尼组合可以协同诱导细胞肥大从而引起乳腺癌细胞死亡。使用后 24 h 后改变为自噬引起细胞死亡, 细胞内铁水平随治疗时间增加而升高, 使用铁螯合剂去铁胺可抑制自噬和减少细胞死亡。而铁储存蛋白表达降低, 源于自噬水平的减弱。

EMENS<sup>[29]</sup>首次将乳腺癌疫苗与化疗策略联合。环磷酰胺剂量 300 mg/m<sup>2</sup> 和标准每周曲妥珠单抗治疗转移性乳腺癌患者, 6 个月临床获益率 50%, 接种疫苗后患者体内产生新的或增强的免疫力。

LU 等<sup>[30]</sup>利用传统中草药中生物碱成分——环柔红霉素 D (CVB-D) 诱导 MCF-7 人乳腺癌细胞系自噬, 且 3- 甲基腺嘌呤能阻止 CVB-D 诱导的自噬和细胞活性减弱。CVB-D 减弱自噬途径中 2 个关键抑制剂 Akt 和 mTOR 的磷酸化, 为后续治疗提供新思路。

## 5 结语与展望

细胞自噬在不同的微环境下具有不同的作用机制, 参与细胞凋亡、细胞增殖、诱导多能性干细胞等过程, 其主要途径包括先天免疫、适应性免疫应答。临床认为, 自噬在肿瘤发展中有双向作用, 是一把双刃剑, 自噬既可以促使肿瘤细胞自噬性死亡, 但也可

能增加化疗时患者的耐受性, 阻碍治疗, 是肿瘤细胞复发的罪魁祸首之一。尽管乳腺癌免疫治疗取得一定进展, 目前还存在缺乏明确有效的生物标志物来验证免疫检查点抑制剂的作用、长期诱导抗肿瘤效果的不确定性、不同分期免疫治疗方法的选择等问题。通过进一步明确乳腺癌与自噬的关系, 改进测定自噬体的数目及活性的方法, 利用自噬提高乳腺癌免疫治疗效果是亟待解决的难题。

## 参 考 文 献:

- [1] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [2] KIRKIN V, MCEWAN D G, NOVAK I, et al. A role for ubiquitin in selective autophagy[J]. *Mol Cell*, 2009, 34(3): 259-269.
- [3] SIPOS F, TULASSAY Z, FURI I, et al. Interaction of autophagy and toll-like receptors: a regulatory cross-talk-even in cancer cells[J]. *Current Drug Targets*, 2014, 15(8): 79-87.
- [4] JIN M, KLIONSKY D J. The core molecular machinery of autophagosome formation[J]. *Autophagy and Cancer*, 2013, DOI: 10.1007/978-1-4614-6561-4\_2.
- [5] MARIA Z, IAN G G. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation[J]. *Essays In Biochemistry*, 2017, 61(6): 585-596.
- [6] KUNZ T C, VIANA F, BUCHRIESER C, et al. Manipulation of autophagy by bacterial pathogens impacts host immunity[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2018, 25: 81-98.
- [7] van GROL J. Autophagy-pathogen interaction: implications for toxoplasma gondii and HIV-1 pathogenesis[J]. *Dissertations & Theses Gradworks*, 2011, 22(7): 441-450.
- [8] OUIOMET M, KOSTER S, SAKOWSKI E, et al. Mycobacterium tuberculosis induces the miR-33 locus to reprogram autophagy and host lipid metabolism[J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(6): 677-686.
- [9] FENG Z Z, JIANG A J, MAO A W, et al. The Salmonella effectors SseF and SseG inhibit Rab1A-mediated autophagy to facilitate intracellular bacterial survival and replication[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2018, DOI: 10.1074/jbc.M117.811737.
- [10] CHANDRA P, KUMAR D. Selective autophagy gets more selective: Uncoupling of autophagy flux and xenophagy flux in mycobacterium tuberculosis-infected macrophages[J]. *Autophagy*, 2016, 12(3): 608-609.
- [11] CRAWFORD S E, HYSER J M, UTAMA B, et al. Autophagy hijacked through viroporin-activated calcium/calmodulin-dependent kinase kinase-β signaling is required for rotavirus replication[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(50): 3405-3413.
- [12] DELGADO M A, ELMAOUEDE R A, DAVIS A S, et al. Toll-like receptors control autophagy[J]. *Embo Journal*, 2014, 27(7): 1110-1121.

- [13] YU Y B. The mitochondrial proteins NLRX1 and TUFM form a complex that regulates type 1 interferon and autophagy[J]. *Immunity*, 2013, 36(3): 933-946.
- [14] LEUNG C S K. Endogenous antigen presentation of MHC class II epitopes through non-autophagic pathways[J]. *Frontiers in Immunology*, 2015, 6(10): 464-467.
- [15] LOI M, MÜLLER A, STEINBACH K, et al. Macroautophagy proteins control MHC class I levels on dendritic cells and shape anti-viral CD8<sup>+</sup>T cell responses[J]. *Cell Reports*, 2016, 15(5): 1076-1087.
- [16] DASARI V, REHAN S, TEY S K, et al. Autophagy and proteasome interconnect to coordinate cross-presentation through MHC class I pathway in B cells[J]. *Immunology and Cell Biology*, 2016, DOI: 10.1038/icb.2016.59.
- [17] ELŻBIETA K, BEATA P, ARKADIUSZ O. Calcium homeostasis and ER stress in control of autophagy in cancer cells[J]. *Bio Med Research International*, 2015, 21(15): 1-12.
- [18] ZHANG X, ZHANG M L, XIAO B, et al. TTF1-NP induces protective autophagy during apoptosis by inhibiting the Akt/mTOR pathway and activating JNK in human liver cancer cells[J]. *Oncology Reports*, 2018, 39(3): 1423-1431.
- [19] CUI J, HU Y F, LEI X, et al. Expressions and clinical significance of autophagy-related markers Beclin1, LC3, and EGFR in human cervical squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2015, 8(10): 2243-2249.
- [20] BARRETT M T, ELIZABETH L, SMRITI M, et al. The association of genomic lesions and PD-1/PD-L1 expression in resected triple-negative breast cancers[J]. *Breast Cancer Research*, 2018, 20(1): 71-85.
- [21] PARRA K, VALENZUELA P, LERMA N, et al. Impact of CTLA-4 blockade in conjunction with metronomic chemotherapy on preclinical breast cancer growth[J]. *British Journal of Cancer*, 2017, 116(3): 324-334.
- [22] AQBI H F, TYUTYUNYK-MASSEY L, KEIM R C, et al. Autophagy-deficient breast cancer shows early tumor recurrence and escape from dormancy[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(31): 22113-22122.
- [23] CURRY A, KHATRI I, KOS O, et al. Importance of CD200 expression by tumor or host cells to regulation of immunotherapy in a mouse breast cancer model[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171586.
- [24] SLATTERY M L, LUNDGREEN A, TORRES-MEJIA G, et al. Diet and lifestyle factors modify immune/inflammation response genes to alter breast cancer risk and prognosis: the breast cancer health disparities study[J]. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2014, 770: 19-28.
- [25] YAO Q, CHEN J, LV Y, et al. The significance of expression of autophagy-related gene Beclin, Bcl-2, and Bax in breast cancer tissues[J]. *Tumour Biology the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology & Medicine*, 2011, 32(6): 1163-1171.
- [26] MAYCOTTE P, GEARHEART C M, BARNARD R, et al. STAT3-mediated autophagy dependence identifies subtypes of breast cancer where autophagy inhibition can be efficacious[J]. *Cancer Research*, 2014, 74(9): 2579-2590.
- [27] OZPOLAT B. Response of CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-low</sup> breast cancer stem/progenitor cells to tamoxifen? and doxorubicin? induced autophagy[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2013, 31(6): 1477-1483.
- [28] MA S, DIELSCHNEIDER R F, HENSON E S, et al. Ferroptosis and autophagy induced cell death occur independently after siramesine and lapatinib treatment in breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): 182-191.
- [29] EMENS L A. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade[J]. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2012, 12(12): 1597-1611.
- [30] LU J, SUN D P, GAO S, et al. Cyclovirobuxine D induces autophagy-associated cell death via the Akt/mTOR pathway in MCF-7 human breast cancer cells[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2014, 125(1): 74-82.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 袁泉, 马凯旋, 张国超, 等. 细胞自噬与免疫系统的关系及其在乳腺癌免疫治疗中的应用 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(19): 40-44.