

## ·综述·

## 自噬调控在神经母细胞瘤中的作用研究进展

曲志博 综述 张浩然 审校

**【摘要】** 神经母细胞瘤是儿童和婴儿时期常见的实体肿瘤之一,早期即可发生转移,恶性度极高。本病的治疗以手术联合化疗为主,但预后不理想。因此寻找新的治疗靶点是当今的研究热点之一。近年来研究发现,细胞自噬调控异常与肿瘤的炎症反应、能量代谢、细胞程序性死亡及对肿瘤治疗的耐药性等方面有密切联系。因此,本文就细胞自噬调控与神经母细胞瘤之间的关系作一综述,旨在为神经母细胞瘤防治工作提供新的思路。

**【关键词】** 自噬;神经母细胞瘤

**【中图分类号】** R729 R739.4

**Advances in autophagy regulation and neuroblastoma.** Qu Zhibo, Zhang Haoran. Author: Harbin Children's Hospital, 2nd Ward of General Surgery, Harbin, Heilongjiang Province, 150010. Corresponding author: Qu Zhibo, Email: zhiboqu@126.com

**【Abstract】** Neuroblastoma is one of the most common solid tumors in children and infants. The treatment of this disease is mainly surgery combined with chemotherapy, but the prognosis is not ideal. Therefore, the search for new therapeutic targets is one of the hot spots in current research. Recent studies have shown that abnormal regulation of autophagy is closely related to inflammatory response, energy metabolism, programmed cell death and resistance to tumor therapy. This paper summarizes the relationship between autophagy regulation and neuroblastoma, aiming to provide new ideas for the prevention and treatment of neuroblastoma.

**【Key words】** Autophagy; Neuroblastoma

1967年,比利时科学家 Christian 在电镜下观察到一个新的细胞结构,将其命名为自噬体,并首先提出“自噬 (autophagy)”这一概念<sup>[1]</sup>。自噬可被视为一个分解代谢过程,即细胞在饥饿、应激及能量匮乏时出现的一种本能反应。自噬过程中,细胞通过溶酶体降解消化细胞蛋白质或细胞器,以达到调控细胞内代谢平衡并使某些细胞器得到更新的目的<sup>[2]</sup>。

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是儿童常见的实体肿瘤之一,其高发年龄为 1~5 岁,发病率约 1/10 万。该病通常起源于神经嵴,早期即可发生转移,因此恶性程度极高<sup>[3]</sup>。此外,该肿瘤的起病部位相对隐匿,大部分患者确诊时已进展至晚期,超过 50% 的患者就诊时已发生骨骼或远处淋巴结转

移,因此预后极差。本病的治疗以手术联合化疗为主,但治疗过程十分困难,预后不理想,据报道Ⅳ期患儿的 2 年生存率仅 19%<sup>[4]</sup>。多数学者认为,神经嵴细胞在胚胎时期发育分化受阻是神经母细胞瘤发生的主要原因,同时也是判定神经母细胞瘤恶性程度及影响患者预后的重要因素。该病患者预后不佳主要与瘤细胞增殖过快有关,因此,抑制肿瘤细胞增殖可作为改善患者预后的重要干预途径之一<sup>[5]</sup>。

细胞自噬调控广泛参与真核生物的多种病理生理过程。有研究发现,自噬对肿瘤细胞的作用具有双重性<sup>[6-7]</sup>。近年来研究发现,自噬作用可以清除细胞内折叠异常的蛋白和功能异常的细胞器,还可使细胞在营养缺乏和低氧的环境下得以存活<sup>[8]</sup>。此外,有文献报道,自噬调控清除受损细胞器干扰了细胞的程序性死亡过程,这在某种程度上保护了肿瘤细胞,并降低了某些抗肿瘤疗法的有效性<sup>[9]</sup>。因此,笔者就细胞自噬调控与神经母细胞瘤之间的关系作一综述,旨在阐明自噬调控机制及其在神经母细胞瘤发生发展过程中的作用。

DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.017

**基金项目:** 哈尔滨市科技局科技创新人才研究专项基金后备人才项目资助 (编号: 2014RFQJ124)

**作者单位:** 哈尔滨市儿童医院普外二科 (黑龙江省哈尔滨市, 150010)

**通讯作者:** 曲志博, Email: zhiboqu@126.com

## 一、自噬分类及其生物学特性

自噬的主要分类方法有两种。根据自噬调控对细胞降解产物的选择性可将自噬分为选择性自噬和非选择性自噬;根据细胞内运送到溶酶体腔内的不同方式,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)。由于大自噬的研究背景相对成熟,因此大多数实验性研究中提及的自噬本质为大自噬<sup>[10]</sup>。值得说明的是,大自噬的发生、发展过程非常迅速,可批量降解细胞器以及可被诱导的特性与自噬十分相似,这有利于细胞快速适应各种恶劣环境<sup>[11]</sup>。通过不断探索,研究者们很快发现了自噬调控具有经典的双重作用。一方面自噬可以缓解由于营养匮乏、低氧缺氧及生长因子消耗殆尽等造成的应激反应,因为自噬能够清除有缺陷的细胞器或蛋白质,维护机体正常功能;另一方面自噬调控的活跃容易导致细胞出现过度应激,使得细胞发生自噬性死亡或通过激活凋亡-坏死通路使细胞死亡。正是因为这一双重特性,自噬调控对于感染性病变、细胞癌变、神经退行性病变的改善具有重要意义<sup>[12]</sup>。

## 二、自噬相关调控因子及其信号调控

### (一) Atg 蛋白 (autophagy-related protein)

自噬相关蛋白 Atg1 的发现是自噬研究热端的开端。迄今为止,已被发现的 Atg 蛋白达 40 个,且其中很多 Atg 蛋白中存在同源序列。有学者将其分为不同的功能组<sup>[13-14]</sup>: ①ULK1 复合体; ②Class III PI3K 复合体; ③Atg12 连接系统; ④LC3 (微管相关蛋白质轻链 3) 共轭系统; ⑤其它 (如 wipi-2、Atg2 及 Atg9 等)。

以酵母为研究对象,在自噬的形成过程中许多 Atg 蛋白集中分布在一个与细胞质隔离的空间内,该结构被称为隔离膜集合位点(PAS)。对哺乳动物来说,一旦雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 在氨基酸缺乏的情况下被堵塞,将导致最上游 ULK1 被激活并与细胞核及扩大囊膜形成 ULK1 复合体。该结构将扩大并包住部分细胞质,形成自噬吞噬体。ULK1 复合物包括 Atg13、FIP200 和 Atg101,该复合体的作用是补充其他 Atg 蛋白到 PAS 中,并通过一些特殊底物的磷酸化促进自噬吞噬体的形成。Atg9 是一种跨膜蛋白,它负责将酵母菌中的线粒体结构或其它高等生物中的高尔基体膜结构传递给 PAS; Class III PI3K 和 UVRAG 与 Atg6/Beclin-1, Atg14/Atg14L

组成的复合体称为 Ptd Ins3P, 该酶的激活需要以自噬过程中囊泡的集合作为反应条件; Atg2、Atg18 可以与 Atg9 相互作用,并通过 PAS 调节 Atg9 的水平; 在 Atg12 连接系统中, Atg7 可激活 Atg12, 并将其与 Atg10 连在一起, Atg12 最终与其对应的目的蛋白 Atg5 结合。总的来说,自噬是由众多 Atg 蛋白及其他因子参与的复杂过程,参与此过程中的任何成员或者组成这些连接的其他成分发生突变均可导致自噬吞噬体的形成缺陷,敲除上述基因可能会抑制自噬的过程<sup>[15-18]</sup>。

### (二) Beclin 1 蛋白

Beclin 1 蛋白在许多肿瘤中低表达或几乎不表达。饥饿或药物等因素的刺激可使 c-JNK 磷酸化形成 Bcl-2、DAPK 磷酸化形成 Beclin 1, 从而诱导自噬。Beclin 1 调节自噬活性分子 (Ambra 1)、紫外线抵抗相关基因蛋白 (UVRAG)、ATG14/囊泡膜蛋白 (VMP1) 等调节因子可通过与 Beclin 1-class III PI3K 复合物作用的方式使 Beclin 1 表达上调,以促进自噬。近年来有研究发现, Beclin 1 可被 caspase-3、caspase-7、caspase-8 酶切而失去调节自噬的功能,而磷酸化酶 PTEN 诱导的激酶 1 (PINK1) 片段与 Beclin 1 结合可诱导自噬。因此综上所述, Beclin 1 对自噬过程具有很强的调控作用,可能会成为肿瘤治疗的一个重要靶点<sup>[19-20]</sup>。

### (三) ras

ras 是经典的癌基因,是 GTP 酶基因家族的成员,包括 K-ras、H-ras、N-ras 三种主要类型。其编码的蛋白质有 K-ras (4A 和 4B)、H-ras、N-ras。其中 ras 蛋白位于细胞膜内侧,是细胞浆内参与跨膜信号传递的主要物质。活化的 ras 蛋白既可通过激活 Rac1/Mkk7/JNK 或 Raf-1/MEK/ERK 通路促进自噬,也可通过激活 PI3K/Akt/mTOR1 通路抑制自噬。根据细胞所处环境的不同, ras 诱导自噬对肿瘤的形成和发展可产生抑制或促进作用。 ras 抑制剂也可诱导自噬影响肿瘤的发展。通过干预 ras 基因调控肿瘤细胞自噬功能是一种潜在的肿瘤治疗策略<sup>[22]</sup>。文献报道, H-ras 的阳性表达与小儿神经母细胞瘤的临床分期及预后有关,因为 H-ras 可能是神经母细胞瘤细胞内生长抑制信号的传递者, H-ras 的高表达提示预后较好,即使从组织分级来看,恶性程度较低的原发瘤如果 H-ras 表达弱,其预后也往往不理想。此外, ras 也是细胞信号传递的重要中介,在不同类型的细胞中作用不同,在神经母细胞瘤中, H-ras 高表达可能会使分化信号增强、增殖信号减弱或

抑制生长信号增强,提示预后较好<sup>[23]</sup>。

#### (四) LC3 蛋白

LC3 蛋白是自噬标志蛋白,分为 LC3-I 和 LC3-II。LC3-I 位于正常状态下的细胞质中,在自噬诱导下形成 ATG12-ATG5-ATG16L 复合体。LC3-I 通过涉及包含 ATG7 和 Atg3 等分子的泛素样脂化偶联系统的加工,使 LC3 与磷脂酰乙醇胺 (PtdEth, PE) 共价连接并插入到自噬体的双层膜中,这种与 PE 连接后形成的 LC3 片段也被称作 LC3-II。LC3-II 水平的增加意味着自噬吞噬体结构的增加,也意味着细胞内自噬水平的升高,故 LC3-II 是最常用的自噬检测指标<sup>[24]</sup>。

#### 三、自噬调控与肿瘤

自噬调控在肿瘤不同阶段发生、发展的作用机制不全相同<sup>[25]</sup>。一方面,自噬可以清除肿瘤细胞内折叠异常的蛋白和功能异常的细胞器,抑制细胞应激反应,避免基因损伤,而这一机制很可能发生在肿瘤早期;另一方面,在肿瘤生长的中后期,肿瘤细胞可利用自噬作用使自身在营养缺乏和低氧环境下存活<sup>[8]</sup>。这一“双刃剑”作用引起了专家学者的广泛关注,成为癌症研究领域的一个热点。自噬调控异常与肿瘤的炎症反应、能量代谢、细胞程序性死亡及对肿瘤治疗的耐药性等方面有密切联系。因此,全面正确地理解自噬可为肿瘤防治工作提供新思路<sup>[26]</sup>。

##### (一) 自噬调控对肿瘤的抑制作用

现有证据已表明,自噬对肿瘤是有抑制作用的,抑制细胞自噬与肿瘤的发生、发展存在着某种联系<sup>[27]</sup>。自噬抑制与肿瘤发生、发展的关系可能体现在如下方面:①通过细胞自噬能够清除或降解功能受损或功能紊乱的细胞器。研究表明,线粒体异常会导致肿瘤发展的过程加速<sup>[28]</sup>,而在细胞内,只有通过自噬作用才可以将异常的线粒体送到溶酶体溶解并清除,这个过程被称为线粒体自噬 (mitophagy),也是自噬作用的重要体现之一。若细胞内发生线粒体异常,将使细胞膜通透性增加,产生大量活性氧簇 (ROS),这同样会激活细胞自噬调控,通过清除受损的线粒体达到抑制肿瘤的作用。②通过细胞自噬调控可以诱导细胞非程序性死亡:研究表明,某些肿瘤细胞因在其凋亡通路上存在一些特异基因的突变,使其不能发生程序性细胞死亡,却仍可通过自噬途径得到清除。③通过细胞自噬可以抑制炎症反应:相关实验表明,细胞在坏死过程中可释放一种核苷酸并激活 TOLL 受体促进炎症

的发生,如果组织损伤且炎症没有得到修复,肿瘤细胞便会趁虚而入。而细胞通过自噬可抑制组织炎症的发生,抑制肿瘤细胞生长。④通过细胞自噬使染色体保持稳定:研究表明,自噬相关基因 *Beclin 1* 等位基因的缺失与染色体的不稳定密切相关,*Beclin 1* 基因的存在会使染色体相对稳定,进而抑制肿瘤的发生、发展<sup>[28]</sup>。

##### (二) 自噬调控对肿瘤的促进作用

细胞自噬的调控异常达到一定程度后会诱导细胞出现应激反应,而应激反应可产生大量 ROS,引起基因损伤、染色体不稳定,最终导致肿瘤发生。自噬促进肿瘤发生、发展的过程可能体现在如下方面:①通过自噬为肿瘤细胞增殖提供环境保护:在 *K-ras* 基因被激活的人类胰腺癌中,肿瘤细胞依赖于上调自噬的方式存活生长;非折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 对肿瘤细胞有保护作用,这表明自噬调控在缺氧的微环境中可起到保护癌细胞的作用;②通过自噬抑制细胞凋亡作用:Kang 等<sup>[29]</sup>在研究胰腺癌时,发现自噬可抑制胰腺癌细胞凋亡,从而促进肿瘤细胞的增殖;③细胞自噬能增强肿瘤细胞对化疗及放疗的耐受性:研究发现,患者在接受化疗及放疗后会出现大量的细胞器受损,而此时通过细胞自噬可及时清除这些受损物质,并为细胞补充能量,为肿瘤细胞修复赢得条件和时间,维持肿瘤细胞的持续增殖。

#### 四、自噬调控与神经母细胞瘤

有关细胞自噬调控与神经母细胞瘤关联性的文献报道不多。Samardzija G<sup>[30]</sup>报道神经母细胞瘤中自噬现象极为活跃,并具有较高的自噬水平。同时指出高自噬水平的肿瘤细胞存活能力强,提示预后不良。Nevena Z 等<sup>[31]</sup>研究表明,丙二醇甲醚醋酸酯 (PMA) 可诱导并加强神经母细胞瘤细胞出现自噬现象,可能是通过对 ERK1/2 的磷酸化通路诱导自噬,使神经母细胞瘤细胞生存能力提高。王忠强等<sup>[32]</sup>研究发现,通过建立缺血再灌注损伤模型,使神经母细胞瘤 N2a 细胞缺血 90 min,再灌注 24 h 后可干扰 *Beclin-1* 的表达,虽不能明显改变神经母细胞瘤 N2a 细胞自噬水平,却减少了细胞凋亡,有利于神经母细胞瘤细胞存活。这提示自噬为肿瘤细胞提供保护并促进其存活,本质上可促进肿瘤细胞生长。

王雪晶等<sup>[33]</sup>研究发现,丙戊酸 (VPA) 可诱导神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 细胞自噬的激活,导致巨自噬标志物 LC3 及 *Beclin-1* 表达上调,MDSC 染色

显示 VPA 孵育后自噬小体出现明显聚集,且呈剂量依赖性。证实 VPA 能够通过诱导细胞自噬激活,上调 SH-SY5Y 促进细胞凋亡。研究还发现,随着 VPA 浓度的增加,SH-SY5Y 细胞存活率明显降低,且呈剂量依赖性。这说明自噬现象会抑制肿瘤细胞的生长。Ambrosio S<sup>[34]</sup> 等研究发现,一种胺基氧化酶 LSD1 活性与肿瘤恶性程度呈正相关,并与细胞自噬密切相关。这项研究表明,通过抑制 LSD1 的表达可使神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 自噬活性提高,细胞增殖受到抑制可能是通过提高 mTORC 1 中一个关键调节基因 *SESN2* 活性实现的,因此 LSD 1 及细胞自噬可能是调控神经细胞瘤过程中的关键靶点。Fan<sup>[35]</sup> 等通过研究发现,c2-神经酰胺可以诱导神经母细胞瘤细胞产生自噬,降低 Akt 和 mTOR 的活性,增加 JNK 和 ERK1/2 的活性,从而导致神经母细胞瘤细胞受到抑制。Hagenbuchner J<sup>[36]</sup> 等发现通过微管蛋白抑制剂 MG-2477 可抑制神经母细胞瘤的自噬现象。Bastola Tonking<sup>[37]</sup> 等通过研究发现,西阿林(Cearoin)可以通过 ROS 介导 ERK 的磷酸化,使神经母细胞瘤细胞自噬现象加强。

上述研究表明,自噬对神经母细胞瘤的双重作用可能取决于所选的细胞系类型及肿瘤所处的阶段。现在越来越多的证据倾向于自噬在肿瘤形成的早期抑制肿瘤发生,而后期则促进肿瘤发展。细胞自噬水平过高会导致自噬性细胞死亡;而细胞自噬水平过低,肿瘤细胞对肿瘤微环境(如低氧、营养缺乏、生长因子缺乏等)适应能力下降,导致肿瘤细胞无法获得足够的营养而难以继续存活。因此肿瘤细胞对自噬的调控是非常严密的。细胞内的基础自噬是一种保护机制,神经母细胞瘤自噬基础水平较其他上皮性恶性肿瘤高,研究认为自噬更多倾向于肿瘤细胞保护机制,即在肿瘤微环境中,自噬发挥着细胞保护作用,而不是抑制肿瘤细胞的生长;而在接受化疗的患者中,自噬过高往往导致肿瘤患者对放化疗产生耐受。因此,自噬的抑制很可能成为神经母细胞瘤治疗的有效方法。

## 参考文献

- 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. DOI: 10. 1083/jcb. 35. 2. C11.
- Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. Cell, 2008, 132 (1): 27 - 42. DOI: 10. 1016/j. cell. 2007. 12. 018.
- Castel V, Grau E, Noguera R, et al. Molecular biology of neuroblastoma[J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9 (8): 478 - 483. DOI: 10. 1007/s12094-007-0091-7.
- Kiyonari S, Kadomatsu K. Neuroblastoma models for insights into tumorigenesis and new therapies[J]. Expert Opin Drug Discov. 2015, 10 (1): 53 - 62. DOI: 10. 1517/17460441. 2015. 974544.
- Chen S, Zhou C, Ma X, Gong L. Abnormality of anaplastic lymphoma kinase gene and its expression in pediatric neuroblastoma[J]. Chinese Journal of Pathology, 2014, 43 (8): 541 - 545. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529 - 5807. 2014. 08. 009.
- Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: A double-edged sword[J]. Science, 2004, 306 (5698): 990 - 995. DOI: 10. 1126/science. 1099993.
- Liu J, Fan L, Wang H, et al. Autophagy, a double-edged sword in anti-angiogenesis therapy[J]. Med Oncol, 2016, 33 (1): 10. DOI: 10. 1007/s12032-015-0721-9.
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. Nature, 2008, 451 (7182): 1069 - 1075. DOI: 10. 1038/nature06639.
- Yuan H, Li AJ, Ma SL, Cui LJ, et al. Inhibition of autophagy significantly enhances combination therapy with sorafenib and HDAC inhibitors for human hepatoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (17): 4953 - 4962. DOI: 10. 3748/wjg. v20. i17. 4953.
- Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy: unanswered questions[J]. J Cell Sci, 2005, 118 (Pt 1): 7 - 18. DOI: 10. 1242/jcs. 01620.
- Mizushima Noboru, Levine Bet, Cuervo AM. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. Nature, 2008, 451 (7182): 1069 - 1075. DOI: 10. 1038/nature06639.
- Chen N, Karantza V. Autophagy as a therapeutic target in cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11 (2): 157 - 168. DOI: 10. 4161/cbt. 11. 2. 14622.
- Matsuura A, Tsukada M, Wada Y, et al. Apg1p, a novel protein kinase required for the autophagic process in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Gene, 1997, 192 (2): 245 - 250. DOI: 10. 1016/s0378-1119(97)00084-x.
- Feng YC, Yao ZY, Klionsky DJ. How to control self-digestion: transcriptional, post-transcriptional and post-translational regulation of autophagy[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25 (6): 354 - 363. DOI: 10. 1016/j. tcb. 2015. 02. 002.
- Ganley IG, Lam du H, Wang J, et al. ULK1, ATG13, FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for auto-

- phagy[J]. J Biol Chem, 2009; 284 ( 18 ) : 12297 - 12305. DOI:10. 1074/jbc. M900573200.
- 16 Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13 ( 2 ) : 132 - 141. DOI: 10. 1038/ncb 2152.
  - 17 Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, Vasquez DS, Joshi A, Gwinn DM, Taylor R, Asara JM, Fitzpatrick J, Dillin A, et al. Phosphorylation of ULK1 ( hATG1 ) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy [J]. Science, 2011, 331 ( 6 ) : 456-461. DOI:10. 1126/science. 1196371.
  - 18 Maycotte P, Thorburn A. Autophagy and cancer therapy [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11 ( 2 ) : 127 - 137. DOI: 10. 4161/cbt. 11. 2. 14627.
  - 19 Yu J, Lan L, Lewin SJ, et al. Identification of novel small molecule Beclin 1 mimosides activating autophagy [J]. Oncotarget, 2017, 8 ( 31 ) : 51355 - 51369. DOI: 10. 18632/oncotarget. 17977.
  - 20 Li Yue, Zhao Yuting, Su Minfei, et al. Structural insights into the interaction of the conserved mammalian proteins GA-PR-1 and Beclin 1, a key autophagy protein [J]. Acta Crystallogr D Struct Biol, 2017, 73 ( Pt 9 ) : 775 - 792. DOI: 10. 1107/S2059798317011822.
  - 21 Lock R, Roy S, Kenific CM, Su JS, Salas E, Ronen SM, Debnath J. Autophagy facilitates glycolysis during Ras-mediated oncogenic transformation [J]. Mol Biol Cell, 2011, 22 ( 2 ) : 165 - 178. DOI: 10. 1091/mbc. E10-06-0500.
  - 22 柳慧芳, 白双, 王鹏, 等. Ras 影响肿瘤的另一种机制: 自噬 [J]. 生命的化学. 2016, 36 ( 2 ) : 245 - 251. DOI: 10. 13488/j. smhx. 20160218.  
Liu HF, Bai S, Wang P, et al. Alternative mechanism of Ras influencing tumors: autophagy [J]. Life Chemistry. 2016, 36 ( 2 ) : 245 - 251. DOI: 10. 13488/j. smhx. 20160218.
  - 23 智立柱, 董芽倩, 许成学. Ha-ras 癌基因蛋白在小儿神经母细胞瘤中的表达及其临床意义 [J]. 中华小儿外科杂志, 1998, 19 ( 1 ) : 26 - 29.  
Zhi LZ, Dong YQ, Xu CX. Expression and clinical significance of Ha-ras oncogenic protein in pediatric neuroblastomas [J]. Chinese Journal of Pediatric Surgery, 1998, 19 ( 1 ) : 26 - 29. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253 - 3006. 1998. 01. 010.
  - 24 Giatromanolaki A, Sivridis E, Mendrinou S, et al. Autophagy proteins in prostate cancer: relation with anaerobic metabolism and Gleason score [J]. Urol Oncol, 2014, 32 ( 39 ) : e11 - 38. DOI: 10. 1016/j. urolonc. 2013. 04. 003.
  - 25 Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: A double-edged sword [J]. Science, 2004, 306 ( 5698 ) : 990 - 995. DOI: 10. 1126/science. 1099993.
  - 26 Amaravadi R, Kimmelman AC, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer [J]. Genes De, 2016, 30 ( 17 ) : 1913 - 1930. DOI: 10. 1101/gad. 287524. 116.
  - 27 Hernández-Tiedra S, Fabriàs G, Dávila D, et al. Dihydroceramide accumulation mediates cytotoxic autophagy of cancer cells via autolysosome destabilization [J]. Autophagy, 2016, 16 ( 1 ) : 1 - 17. DOI: 10. 1080/15548627. 2016. 1213927.
  - 28 曲志博, 刘连新, 尹大龙, 等. 三氧化二砷对乳腺癌细胞凋亡及线粒体跨膜电位的影响 [J]. 中华外科杂志, 2007, 45 ( 13 ) : 883 - 884. DOI: 10. 3760/j. issn: 0529 - 5815. 2007. 13. 007  
Qu ZB, Liu LX, Yan DL, et al. Effect of Trisenox upon cell apoptosis and mitochondrial transmembrane potential [J]. Chinese Journal of Surgery, 2007, 45 ( 13 ) : 883 - 884. DOI: 10. 3760/j. issn: 0529 - 5815. 2007. 13. 007
  - 29 He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy [J]. Annual Review of Genetics, 2009, 43 ( 1 ) : 67 - 93. DOI: 10. 1146/annurev-genet - 1028 08 - 114910.
  - 30 Samardzija G, Stevovic TK, Djuricic S, et al. Aggressive human neuroblastomas show a massive increase in the numbers of autophagic vacuoles and damaged mitochondria [J]. Ultrastruct Pathol, 2016, 40 ( 5 ) : 240 - 248. DOI: 10. 1080/ 01913123. 2016. 1187689.
  - 31 Nevena Z, Gordana TK, Maja M, et al. Coordinated activation of AMP-activated protein kinase, extracellular signal-regulated kinase, and autophagy regulates phorbol myristated acetate-induced differentiation of SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. Journal of Neurochemistry, 2015, 133 ( 3 ) : 223 - 232. DOI: 10. 1111/jnc. 12980.
  - 32 王忠强, 杨剑虹, 姚秀芬, 等. 抑制 beclin-1 信号通路对缺血再灌注后神经母细胞瘤 N2a 细胞自噬的影响 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2011, 16 ( 8 ) : 481 - 484. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009 - 153X. 2011. 08. 012.  
Wang ZQ, Yang JH, Yao XF, et al. Effect of suppressing beclin-1 signal transduction pathway on cell autophagy of neuroblastoma N2a after ischemia-reperfusion [J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2011, 16 ( 8 ) : 481 - 484. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009 - 153X. 2011. 08. 012.
  - 33 王雪晶, 滕军放, 丁雪冰, 等. 丙戊酸促进神经母细胞瘤细胞自噬性死亡. 肿瘤基础与临床 [J]. 2015, 28 ( 2 ) : 93 - 95. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673 - 5412. 2015. 02. 001.  
Wang XJ, Teng JF, Ding XB, et al. Promoting autophagy of neuroblastoma by valproic acid [J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2015, 28 ( 2 ) : 93 - 95. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673 - 5412. 2015. 02. 001.

DOI:10.1179545X17699849.

- 6 Wang P, Zhou W, Tao L, et al. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates [J]. BMC Pediatr, 2014, 14 (1):146. DOI:10.1186/1471-2431-14-146.
- 7 Ryu YJ, Choi YH, Cheon JE, et al. Knowledge-based iterative model reconstruction: comparative image quality and radiation dose with a pediatric computed tomography phantom [J]. Pediatric Radiology, 2016, 46 (3):303-315. DOI: 10.1007/s00247-015-3486-6.
- 8 曲志博, 刘家旭, 鞠春成等. 小儿腹膜后淋巴管瘤破裂出血1例[J]. 临床小儿外科杂志, 2014, 13 (2):128. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2014.02.012.  
Qu ZB, Liu JX, Ju CC, et al. Rupture and hemorrhage of retroperitoneal lymphangioma in children; one case report [J]. J Clin Ped Surg, 2014, 13 (2):128. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.02.012.
- 9 周少毅. Kasabach-Merritt 综合征治疗研究新进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 33 (12):948-950. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2012.12.020.  
Zhou SY. Research advances in the treatment of Kasabach-Merritt syndrome [J]. Chin J Pediatr Surg, 2012, 33 (12):948-950. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2012.12.020.
- 10 Rodríguez V, Lee A, Witman PM, et al. Kasabach-merritt phenomenon: case series and retrospective review of the Mayo Clinic experience [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2009, 31 (7):522-526. DOI:10.1097/MPH.0b013e3181a71830.
- 11 雷红召, 孙斌, 刘大看, 等. 综合序贯疗法治疗 Kasabach-Merritt 综合征[J]. 中华医学杂志, 2011, 91 (36):2538-2541. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.36.005.  
Lei HZ, Sun B, Liu DK, et al. Combined sequential therapy for Kasabach-Merritt syndrome [J]. Nat Med J China, 2011, 91 (36):2538-2541. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.36.005.
- 12 赵宁, 王萍, 吕俊健, 等. 新生儿 Kasabach-Merritt 综合征 17 例临床分析[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40 (4):426-429. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2013.04.028.  
Zhao N, Wang P, Lv JJ, et al. Clinical analysis of 17 cases of neonatal Kasabach-Merritt syndrome [J]. Int J Pediatr, 2013, 40 (4):426-429. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2013.04.028.

(收稿日期:2018-01-25)

**本文引用格式:** 吴凯, 王健俊, 何继贤, 等. 结肠系膜血管瘤合并 Kasabach-Merritt 综合征破裂伴失血性休克 1 例并文献复习[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18 (3):247-249. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.018.

**Citing this article as:** Wu K, Wang JJ, He JX, et al. Rupture of mesenteric Kasabach-Merritt syndrome associated with hemorrhagic shock: one case report and literature review [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18 (3):247-249. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.018.

(上接第246页)

- 34 Ambrosio S, Saccà CD, Amente S, et al. Lysine-specific demethylase LSD1 regulates autophagy in neuroblastoma through SESN2-dependent pathway [J]. Oncogene, advance online publication, 7 August 2017, 1-11. DOI:10.1038/onc.2017.267.
- 35 Fan Chenghe, Liu Yuanyuan, Zhao Mingming, et al. Autophagy inhibits C2-ceramide-mediated cell death by decreasing the reactive oxygen species levels in SH-SY5Y cells [J]. Neurosci Lett, 2017, 651 (2):198-206. DOI:10.1016/j.neulet.2017.03.006.
- 36 Hagenbuchner Judith, Lungkofler Lorena, Kiechl-Kohlendorfer Ursula, et al. The tubulin inhibitor MG-2477 induces autophagy-regulated cell death, ROS accumulation and activation of FOXO3 in neuroblastoma [J]. Oncotarget, 2017, 8 (19):32009-32026. DOI:10.18632/oncotarget.16434.
- 37 Bastola Tonking, An Ren-Bo, Kim Youn-Chul, et al. Cearoin induces autophagy, ERK activation and apoptosis via ROS generation in SH-SY5Y neuroblastoma cells. Molecules, advance online publication, 2017, 22 (2):242-249. DOI:10.3390/molecules22020242.

(收稿日期:2018-01-15)

**本文引用格式:** 曲志博, 张浩然. 自噬调控在神经母细胞瘤中的作用研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18 (3):242-246. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.017.

**Citing this article as:** Qu ZB, Zhang HR. Advances in autophagy regulation and neuroblastoma [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18 (3):242-246. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.017.