

• 论 著 •

自噬相关蛋白 LC3 与宫颈癌风险相关性的 Meta 分析*

谢珊珊¹, 刘珊珊², 杨 茵^{1△}

1. 广州卫生职业技术学院, 广东广州 510000; 2. 广州医科大学, 广东广州 510000

摘要:目的 系统评价自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)与宫颈癌及其不同临床病理特征的相关性。方法 计算机检索 EMBASE、PubMed 等数据库,查找关于 LC3 蛋白与宫颈癌及其不同临床病理特征相关性分析的病例-对照研究,设定检索时限为从建库到 2021 年 5 月。采用 RevMan 软件行 Meta 分析。结果 纳入 9 个研究,共 1 252 例患者,其中宫颈癌组 660 例,宫颈上皮内瘤变(CIN)组 313 例,健康宫颈组 279 例。Meta 分析结果显示,宫颈癌组 LC3 蛋白阳性率显著低于健康宫颈组,差异有统计学意义($P < 0.05$);宫颈癌组 LC3 蛋白阳性率显著低于 CIN 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);CIN 组 LC3 蛋白阳性率低于健康宫颈组,差异有统计学意义($P < 0.05$);宫颈癌组中低分化患者 LC3 蛋白阳性率低于高分化患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);宫颈癌组中国际妇产科协会临床分期 I 期和 II 期患者 LC3 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 LC3 蛋白的表达与宫颈癌有显著相关性。因纳入研究质量和数量受限,仍需更多高质量研究支撑。

关键词:微管相关蛋白 1 轻链 3; 宫颈癌; 病例-对照试验; 系统评价; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.012

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2022)14-1721-05

文献标志码:A

Correlation between autophagy-related protein LC3 and cervical cancer risk: a Meta-analysis*

XIE Shanyan¹, LIU Shanshan², YANG Yin^{1△}

1. Guangzhou Health Science College, Guangzhou, Guangdong 510000, China;

2. Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the correlation between autophagy-related protein microtubule-associated protein 1 light chain 3(LC3) and cervical cancer as well as its different clinicopathological features. **Methods** EMBASE, PubMed and other databases were electronically searched to collect the correlation between LC3 protein expression and cervical cancer as well as its different clinicopathological features from inception to May 2021. Then Meta-analysis was implemented by using RevMan software. **Results** A total of 9 case-control studies involving 1 252 objects were considered, of which, 660 cases in the cervical cancer group, 313 cases in the cervical intraepithelial neoplasia(CIN) group, and 279 cases in the normal cervical tissue group. The results of Meta-analysis showed that the positive rate of LC3 protein in cervical cancer group was significantly lower than that in healthy cervical cancer group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of LC3 protein in cervical cancer group was significantly lower than CIN group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of LC3 protein in CIN group was lower than that in healthy cervical group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of LC3 protein of cervical cancer group in patients with medium and low differentiation was lower than that in patients with high differentiation, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in LC3 positive rate between patients with FIGO stage I and II in cervical cancer group ($P > 0.05$). **Conclusion** LC3 protein expression is significantly correlated with cervical cancer. Due to the limited quality and quantity of included studies, more high-quality studies are needed.

Key words: microtubule-associated protein 1 light chain 3; cervical cancer; case-control study; systematic review; Meta-analysis

宫颈癌位全球 36 个国家的女性肿瘤死亡原因之首^[1]。文献[2]数据显示,我国该病的发生和死亡均

* 基金项目:广东省自然科学基金博士启动项目(2018A030310253)。

作者简介:谢珊珊,女,实验师,主要从事肿瘤免疫研究。△ 通信作者,E-mail:692374555@qq.com。

呈上升趋势。我国宫颈癌 5 年生存率随年龄的增大而逐渐下降,与世界趋势一致^[3]。当下我国老龄化的进程加速,老年患者在诊断时还常伴其他疾病,这些情况均为该病治疗和管理带来挑战^[3]。自噬是真核生物细胞内成分的自我降解过程,通过转运待降解物到液泡或溶酶体内,并使待降解物在其内被水解酶分解。自噬在癌症中具有双向的、环境依赖的作用,通过刺激和抑制自噬的干预措施已被提出可作为癌症治疗的方法^[4]。微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)是当前研究较多的自噬标志性物质,是酵母 ATG8 基因的同源物,位于前自噬泡和自噬泡膜的表面,是已知的与成熟自噬体相关的 Atg 蛋白,被认为是较特异的自噬诊断指标^[5-6]。目前,自噬与宫颈癌之间的关系未完全明了。因此,本研究利用 Meta 分析,对所有相关的研究结果进行系统评价,以期明确在宫颈癌发生发展中 LC3 蛋白的作用,进而为自噬与宫颈癌之间的关系提供线索。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 建库至 2021 年 5 月国内外公开发表的中文和英文文献,有关评价 LC3 蛋白和宫颈癌相关性的病例-对照研究。研究对象为病例取材前未经放疗、化疗或免疫治疗,均经病理结果证实,纳入人群不受年龄、种族、国籍限制,且均有完整临床病理资料;纳入文献研究的问题及方法相似;LC3 蛋白的检测方法均为链霉菌抗生素素蛋白-过氧化物酶连接法(SP 法)。

1.1.2 排除标准 (1)LC3 蛋白的检测非 SP 法;(2)重复报告的文献,纳入方法学质量较好者;(3)数据不完整;(4)纳入研究的对象未经病理学证实或未提供来源。

1.2 检索策略 计算机检索 EMbase、The Cochrane Library、PubMed、万方数据、中国知网和维普资讯数

据库,收集所有相关研究,检索时限从建库到 2021 年 5 月。结合关键词、主题词和自由词进行检索。中文检索词包括:宫颈、癌、LC3 和蛋白表达;英文检索词包括:cervical cancer、uterine cervical neoplasms、LC3 protein、human、light chain 3、MAP1LC3A protein、MAP1LC3B protein、MAP1LC3C protein。

1.3 筛选文献、提取资料和质量评价 文献筛选、资料提取及质量评价均由 2 人独立完成。如遇分歧,则交给第三方定夺。资料提取包括了纳入研究的基本信息,如作者、文题等;质量评价相关性要素;结果测量相关数据,如淋巴结转移、组织学分级、临床分期等;对象基线特征,如样本量、患者年龄等。采用病例对照研究纽卡斯尔-渥太华质量评价量表(NOS)^[7]评价质量。

1.4 统计学处理 在 RevMan 5.3 软件中执行 Meta 分析,将 OR 与其 95%CI 视为效应量。运用 χ^2 检验进行各研究结果间的异质性分析(检验水准为 $\alpha = 0.1$),结合 I^2 定量异质性。当 $I^2 \geq 75\%$ 存在高度异质性, $I^2 \geq 50\%$ 存在中度异质性, $I^2 \geq 25\%$ 存在低度异质性。若有统计学异质性时,阐述异质性原因后,随机效应模型行 Meta 分析;异质性突出,仅行描述性分析;若无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索 检索 EMbase、Cochrane 等数据库,共检出文献 105 篇,经去重、排除非 SP 法、数据不全和未获全文,最终纳入 9 个研究^[8-16],其中中文 8 个^[9-16],英文 1 个^[8],包括 1 252 名研究对象,纳入宫颈癌组 660 例、宫颈上皮内瘤变(CIN)组 313 例、健康宫颈组 279 例。

2.2 纳入研究的基本特征 见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	年份(年)	n	平均年龄 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	淋巴结转移 (有/无,n/n)	肿瘤分化 (高分化/中低分化,n/n)	肿瘤最大径 (≤4 cm/>4 cm,n/n)
HU 等 ^[8]	2015	160	45.0(28.0,70.0)	20/60	21/59	—
张晶等 ^[9]	2017	170	47.0(21.0,65.0)	31/19	28/22	13/37
张钗红 ^[10]	2018	80	—	—	4/26	—
潘小虹 ^[11]	2012	76	42.0(20.0,68.0)	7/43	4/46	—
王廷恒 ^[12]	2017	100	47.4(30.0,70.0)	20/30	27/23	—
程文青 ^[13]	2017	90	53.0(34.0,76.0)	11/49	28/32	32/28
程海燕等 ^[14]	2011	188	39.0(25.0,71.0)	23/99	—	103/19
赵洪萍 ^[15]	2015	198	44.0(30.0,65.0)	14/112	7/119	105/21
马学华等 ^[16]	2021	190	51.4(25.0,73.0)	29/63	28/64	48/44

续表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	浸润深度 ($<1/2$ 肌层/ $\geq 1/2$ 肌层, n/n)	国际妇产科协会临床分期 (I 期/II 期, n/n)	LC3(阳性例数/总例数, n/n)		
			宫颈癌	宫颈上皮内瘤变	健康宫颈
HU 等 ^[8]	—	49/31	23/80	28/40	30/40
张晶等 ^[9]	41/9	29/21	11/50	70/100	18/20
张钊红 ^[10]	10/20	10/20	8/30	19/30	14/20
潘小虹 ^[11]	41/9	36/14	13/50	—	20/26
王廷恒 ^[12]	—	31/19	19/50	17/30	19/20
程文青 ^[13]	—	—	21/60	—	22/30
程海燕等 ^[14]	60/62	103/19	63/122	25/35	26/31
赵洪萍 ^[15]	—	98/28	89/126	—	67/72
马学华等 ^[16]	—	54/38	21/92	45/78	19/20

注:—表示无数据。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	年份(年)	①	②	③	④	⑤A	⑤B	⑥	⑦	⑧	NOS 总分(分)
HU 等 ^[8]	2015	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
张晶等 ^[9]	2017	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
张钊红 ^[10]	2018	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
潘小虹 ^[11]	2012	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
王廷恒 ^[12]	2017	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
程文青 ^[13]	2017	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
程海燕等 ^[14]	2011	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7
赵洪萍 ^[15]	2015	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
马学华等 ^[16]	2021	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7

注:①为确定研究病例;②为病例代表性;③为研究对照选择;④为确定研究的对照;⑤A 为研究控制了年龄;⑤B 为研究控制了病理类型;⑥为暴露因素确定;⑦为调查方法相同;⑧为无应答率。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 宫颈癌组和健康宫颈组 LC3 蛋白表达情况比较 共 9 个研究^[8-16]描述了两组的 LC3 蛋白表达情况,两组间异质性结果比较,差异无统计学意义($P = 0.20, I^2 = 27\%$)。固定效应模型 Meta 分析结果显示,宫颈癌组 LC3 蛋白阳性率(阳性例数/总例数 40.61%, 268/660)显著低于健康宫颈组(阳性例数/总例数 84.23%, 235/279),差异有统计学意义($OR = 0.12, 95\%CI: 0.08 \sim 0.17, P < 0.05$)。

2.4.2 宫颈癌组和 CIN 组 LC3 蛋白表达情况比较 共 6 个研究^[8-10, 12, 14, 16]发表了两组 LC3 蛋白表达的情况,两组异质性结果比较,差异无统计学意义($P = 0.18, I^2 = 34\%$)。固定效应模型 Meta 分析结果显示,宫颈癌组 LC3 蛋白阳性率(34.20%, 145/424)显著低于 CIN 组(65.18%, 204/313),差异有统计学意义($OR = 0.23, 95\%CI: 0.17 \sim 0.33, P < 0.05$)。

2.4.3 CIN 组和健康宫颈组 LC3 蛋白表达情况比较 共 6 个研究^[8-10, 12, 14, 16]报告了两组 LC3 的表达情况,两组异质性结果比较,差异无统计学意义($P =$

$0.11, I^2 = 44\%$)。固定效应模型 Meta 分析结果显示, CIN 组 LC3 蛋白阳性率(65.18%, 204/313)低于健康宫颈组(83.44%, 126/151),差异有统计学意义($OR = 0.35, 95\%CI: 0.21 \sim 0.59, P < 0.05$)。

2.4.4 宫颈癌组中低分化和高分化患者 LC3 蛋白表达情况比较 共 8 个研究^[8-13, 15-16]阐述了宫颈癌组中不同分化患者间 LC3 蛋白的表达情况,宫颈癌组中低分化和高分化患者异质性结果比较,差异无统计学意义($P = 0.63, I^2 = 0\%$)。固定效应模型 Meta 分析结果显示,宫颈癌组中低分化患者 LC3 蛋白阳性率(36.57%, 143/391)低于高分化患者(49.66%, 73/147),差异有统计学意义($OR = 0.28, 95\%CI: 0.17 \sim 0.44, P < 0.05$)。

2.4.5 宫颈癌组中有、无淋巴结转移患者 LC3 蛋白表达情况比较 共 8 个研究^[8, 9, 11-16]报告了宫颈癌组中有、无淋巴结转移患者 LC3 蛋白表达的情况,宫颈癌组中有、无淋巴结转移患者异质性结果比较,差异无统计学意义($P = 0.61, I^2 = 0\%$)。经固定效应模型 Meta 分析结果显示,宫颈癌组中有淋巴结转移患者 LC3 蛋白阳性率(36.78%, 57/155)和无淋巴结转移

患者 (49.05%, 233/475) 比较, 差异无统计学意义 ($OR=0.77, 95\%CI:0.51\sim 1.15, P>0.05$)。

2.4.6 宫颈癌组中肿瘤最大径 ≤ 4 cm 和肿瘤最大径 > 4 cm 患者 LC3 蛋白表达情况比较 共 5 个研究^[9,13-16] 报告了宫颈癌组中不同肿瘤最大径患者 LC3 蛋白表达的情况, 宫颈癌组中不同肿瘤最大径患者异质性结果比较, 差异无统计学意义 ($P=0.11, I^2=47\%$)。经固定效应模型 Meta 分析结果显示, 宫颈癌组中肿瘤最大径 ≤ 4 cm 患者 LC3 蛋白阳性率 (59.80%, 180/301) 和肿瘤最大径 > 4 cm 患者 (50.34%, 75/149) 比较, 差异无统计学意义 ($OR=1.08, 95\%CI:0.68\sim 1.70, P>0.05$)。

2.4.7 宫颈癌组中肌层浸润深度 $< 1/2$ 肌层和肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层患者 LC3 蛋白表达情况比较 共 4 个研究^[9-11,14] 报告了宫颈癌组中肌层浸润深度 $< 1/2$ 肌层肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层患者 LC3 蛋白的表达情况, 宫颈癌组中肌层浸润深度 $< 1/2$ 肌层和肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层患者异质性结果比较, 差异无统计学意义 ($P=0.44, I^2=0\%$)。经固定效应模型 Meta 分析结果显示, 宫颈癌组中肌层浸润深度 $< 1/2$ 肌层患者 LC3 蛋白阳性率 (35.53%, 54/152) 与肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层患者 (43.00%, 43/100) 比较, 差异无统计学意义 ($OR=0.97, 95\%CI:0.55\sim 1.72, P>0.05$)。

2.4.8 宫颈癌组中国际妇产科协会临床分期 I 期和 II 期患者 LC3 蛋白表达情况比较 共 8 个研究^[8-12,14-16] 报告了宫颈癌组中不同国际妇产科协会临床分期患者 LC3 蛋白的表达情况, 宫颈癌组中国际妇产科协会临床分期 I 期和 II 期患者中度、高度异质性结果比较, 差异有统计学意义 ($P=0.001, I^2=71\%$)。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 宫颈癌组中国际妇产科协会临床分期 I 期患者 LC3 阳性率 (52.17%, 204/391) 和 II 期患者 (36.41%, 67/184) 比较, 差异无统计学意义 ($OR=1.41, 95\%CI:0.61\sim 3.28, P>0.05$)。

3 讨 论

自噬是一种进化保守的分解代谢途径, 根据形态和机制上的不同分为巨自噬、微自噬和伴蛋白介导的自噬, 通常巨自噬被称为自噬。有研究表明, 自噬在肿瘤的发生发展中也起着重要作用, 且对于肿瘤的影响具有双面性^[4]。自噬在肿瘤发生中的致瘤前作用已通过基因工程小鼠模型进行了研究和验证^[17], 该模型证实自噬抑制有利于肿瘤的发生; 而在肿瘤形成后, 通过降低自噬水平可抑制肿瘤细胞的生长。事实上药物羟氯喹已经在多个临床试验中测试, 以评估自噬抑制在胰腺腺癌和其他癌症中的有效性^[18]。另一方面自噬具有抑瘤作用, 如自噬可通过降解癌蛋白抑

制肿瘤的进展和转移^[19], 部分新型药物可体外诱导肿瘤细胞发生自噬性死亡^[20]等。迄今, 已报道有 31 个自噬相关 (Atg) 基因^[21], 其中, 酵母 ATG8 的编码基因目前有 6 个与人类同源, 即微管相关蛋白-1 轻链 3 家族 (MAP1LC3A、MAP1LC3B、MAP1LC3C) 和氨基丁酸受体相关蛋白 (GABARAP、GABARAPL1、GABARAPL2)。酵母 Apg8/Aut7p 是酵母自噬所必需的, 在自噬小体的形成中起着关键作用^[22]。酵母 Apg8/Aut7p 和大鼠 MAP1LC3 (与 Apg8/Aut7p 具有 28% 的氨基酸同源性) 位于自噬膜上, 已被用作自噬体膜的标记物^[6,23]。早在 1983 年, VALLEE 等^[24] 在小牛大脑皮质中发现了与含有 MAP1A 和 MAP1B 部分共纯化的相对分子质量为 $(17\sim 19)\times 10^3$ 的蛋白质, 随后, KUZNETSOV 等^[25] 证实该蛋白为相对分子质量为 18×10^3 的蛋白质 LC3。接着 MAP1LC3 被鉴定为与大鼠脑 MAP1A 和 MAP1B 共纯化的蛋白^[26]。而后, HE 等^[27] 发现 3 个人类蛋白 MAP1LC3A、MAP1LC3B、MAP1LC3C 与大鼠 MAP1LC3 的同源性分别为 81%、94% 和 55%, 与大鼠 MAP1 LC3 的相似性分别为 91%、96% 和 72%; 且 MAP1 LC3A 和 MAP1 LC3C 与大鼠 MAP1 LC3 存在几乎相同的亚细胞定位; 另外, 在 HeLa 细胞生存条件由正常改变为应激状态时, MAP1LC3B 的分布从高尔基体/核周模式改变为点状自噬小体模式。近年, LEE 等^[28] 发现了 LC3 在经典的自噬途径中参与货物的选择, 促进自噬体的关闭和促进膜的融合。

本研究结果显示: 宫颈癌组 LC3 蛋白阳性率低于健康宫颈组, 提示过低的 LC3 蛋白表达有可能是宫颈癌发生的危险因素。LC3 蛋白表达在组织分化上也存在显著差异, 在宫颈癌组中低分化患者明显低于高分化患者, 提示 LC3 蛋白表达有可能随着宫颈癌的分化程度降低而降低, 这与张晶等^[9]、王廷恒^[12]、程文青^[13]、赵红萍^[15]、马学华等^[16] 的研究结果一致。

本研究局限性: (1) 纳入的文献均未能按照种族、年龄等因素进行亚组分析, 故使用本研究结论时应谨慎; (2) 缺乏灰色文献, 可能遗漏阴性的结果; (3) 未对纳入研究进行偏倚描述及讨论; (4) SP 法检测 LC3 蛋白的试剂盒不统一。

综上所述, 本研究首次对 LC3 蛋白的表达与宫颈癌及其不同临床病理特征相关性进行系统评价。依当前证据可见 LC3 蛋白与宫颈癌及其不同临床病理特征之间存在着显著的相关性, 揭示在宫颈癌的发生发展中, LC3 蛋白可能起着重要作用。进而为细胞自噬水平与宫颈癌发生和发展机制的研究提供了比较有指向性的证据, 也为宫颈癌的生物疗法提供了较为正确的方向。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] 黄留叶, 赵雪莲, 赵方辉. 宫颈癌的发病与死亡变化趋势及其预防策略进展[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 21-25.
- [3] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): 555-567.
- [4] LEVY J M M, TOWERS C G, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(1): 528-542.
- [5] JIANG H, CHENG D, LIU W, et al. Protein kinase C inhibits autophagy and phosphorylates LC3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 395(4): 471-476.
- [6] KABEYA Y, MIZUSHIMA N, UENO T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosomal membranes after processing[J]. *EMBO J*, 2000, 19(21): 5720-5728.
- [7] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [8] HU Y F, LEI X, ZHANG H Y, et al. Expressions and clinical significance of autophagy-related markers Beclin1, LC3, and EGFR in human cervical squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8(1): 2243-2249.
- [9] 张晶, 舒丽莎, 张林西. 自噬相关基因 BECN1、LC3B、mTOR 在宫颈鳞状上皮病变进展中的表达及意义[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(7): 497-501.
- [10] 张钊红. hrHPV 阳性的不同宫颈鳞状上皮病变中 MAP1LC3、Ki-67 的表达及其意义[D]. 延安: 延安大学, 2018.
- [11] 潘小虹. 自噬相关基因 Beclin1 和 LC3 II 在早期宫颈癌组织中的表达及临床意义[D]. 江苏: 苏州大学, 2012.
- [12] 王廷恒. 自噬基因 ARHI 与 LC3 在宫颈癌中的表达及临床意义[D]. 山东: 青岛大学, 2017.
- [13] 程文青. P62、Beclin-1、LC-3 在宫颈癌组织中的表达及作用的初步研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [14] 程海燕, 张彦娜, 吴秋良, 等. 宫颈癌组织 LC3 表达及其临床意义的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(16): 1247-1251.
- [15] 赵洪萍. LC3B 与 CAIX 在早期子宫颈鳞状细胞癌自噬中的表达意义及相关性[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2015.
- [16] 马学华, 吴慧芳, 陈晓红. LC3 II、Beclin1 在宫颈鳞状细胞癌中的表达及其与相关病理因素的关系[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2021, 47(2): 60-64.
- [17] XIE X, KOH J Y, PRICE S, et al. Atg7 overcomes senescence and promotes growth of BrafV600E-driven melanoma[J]. *Cancer discovery*, 2015, 5(1): 410-423.
- [18] VOGL D T, STADTMAUER E A, TAN K S, et al. Combined autophagy and proteasome inhibition; a phase 1 trial of hydroxychloroquine and bortezomib in patients with relapsed/refractory myeloma [J]. *Autophagy*, 2014, 10(1): 1380-1390.
- [19] MARSH T, DEBNATH J. Autophagy suppresses breast cancer metastasis by degrading NBR1 [J]. *Autophagy*, 2020, 16(6): 1164-1165.
- [20] LEE J, JUNG J H, HWANG J, et al. CNOT2 is critically involved in atorvastatin induced apoptotic and autophagic cell death in non-small cell lung cancers[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(10): 1470.
- [21] NAKATOGAWA H, SUZUKI K, KAMADA Y, et al. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(7): 458-467.
- [22] KIRISAKO T, BABA M, ISHIHARA N, et al. Formation process of autophagosome is traced with Apg8/Aut7p in yeast[J]. *J Cell Biol*, 1999, 147(2): 435-446.
- [23] MUNAFÓ D B, COLOMBO M I. A novel assay to study autophagy: regulation of autophagosome vacuole size by amino acid deprivation[J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(20): 3619-3629.
- [24] VALLEE R B, DAVIS S E. Low molecular weight microtubule-associated proteins are light chains of microtubule-associated protein 1(MAP 1)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983, 80(5): 1342-1346.
- [25] KUZNETSOV S A, GELFAND V I. 18 kDa microtubule-associated protein: identification as a new light chain (LC-3) of microtubule-associated protein 1 (MAP-1) [J]. *FEBS Lett*, 1987, 212(1): 145-148.
- [26] MANN S S, HAMMARBACK J A. Molecular characterization of light chain 3: a microtubule binding subunit of MAP1A and MAP1B[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(15): 11492-11497.
- [27] HE H, DANG Y, DAI F, et al. Post-translational modifications of three members of the human MAP1LC3 family and detection of a novel type of modification for MAP1LC3B[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(31): 29278-29287.
- [28] LEE Y K, LEE J A. Role of the mammalian ATG8/LC3 family in autophagy: differential and compensatory roles in the spatiotemporal regulation of autophagy[J]. *BMB Rep*, 2016, 49(8): 424-430.