

· 基础研究 ·

细胞外基质金属蛋白酶诱导因子通过 Toll 样受体-4 信号通路调节巨噬细胞自噬水平

赵嫦清¹, 王志明², 梁星¹, 郭瑞威¹, 杨丽霞^{1*}, 王先梅¹, 石燕昆¹

(¹ 联勤保障部队第 920 医院心血管内科, 昆明 650100; ² 江苏省苏州市第九人民医院心血管内科, 江苏 苏州 215000)

【摘要】目的 探讨细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(EMMPRIN)是否通过 Toll 样受体-4(TLR4)通路调节巨噬细胞自噬水平。**方法** 用终浓度为 5 ng/ml 的佛波酯(PMA)诱导人单核细胞白血病细胞系(THP-1) THP-1 单核细胞 48 h, 采用分化成功的巨噬细胞进行实验。实验分为空白对照组、EMMPRIN 组和 TAK-242 组。蛋白印迹法检测各组 TLR4、核因子- κ B(NF- κ B)、LC3-II、Beclin1 及 P62 蛋白表达水平; 免疫荧光检测各组 LC3-II、Beclin1 及 P62 蛋白荧光表达情况。采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理。**结果** Western blot 检测发现, EMMPRIN 组与对照组及 TAK-242 组相比, TLR4、NF- κ B 蛋白表达水平均升高(均 $P < 0.05$), LC3-II 蛋白表达水平均升高($P < 0.05$), Beclin1 蛋白表达水平也升高[EMMPRIN 组与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但仍较对照组升高; EMMPRIN 组与 TAK-242 组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)], P62 蛋白表达水平均降低(均 $P < 0.05$)。免疫荧光检测发现, EMMPRIN 组与对照组及 TAK-242 组相比, LC3-II、Beclin1 蛋白荧光表达水平明显升高(均 $P < 0.05$), P62 蛋白表达水平无差异统计学意义($P > 0.05$)。**结论** EMMPRI 可能通过 TLR4 信号通路调节人 THP-1 巨噬细胞过度自噬。

【关键词】 动脉粥样硬化; 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子; Toll 样受体-4 信号通路; 核转录因子- κ B 通路; 自噬

【中图分类号】 R543.5; R361.3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.02.028

Autophagy regulation by EMMPRIN in macrophages *via* Toll-like receptor-4 signaling pathway

ZHAO Chang-Qing¹, WANG Zhi-Ming², LIANG Xing¹, GUO Rui-Wei¹, YANG Li-Xia^{1*}, WANG Xian-Mei¹, SHI Yan-Kun¹

(¹Department of Cardiology, 920th Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming 650100, China; ²Department of Cardiology, Ninth People's Hospital of Suzhou City, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China)

【Abstract】Objective To investigate whether extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) regulates autophagy in macrophages *via* the Toll-like receptor-4 (TLR4) pathway. **Methods** Human monocytic leukemia cell line (THP-1) monocytes were induced with phorbol ester (PMA) at a final concentration of 5 ng/ml for 48 h, and the successfully differentiated macrophages were tested. The cells were divided into the control group, EMMPRIN group and TAK-242 group. The expressions of TLR4, NF- κ B, LC3-II, Beclin1 and P62 were detected by Western blot. The expressions of LC3-II, Beclin1 and P62 were detected by immunofluorescence. SPSS statistics 22.0 was used to process the data. **Results** Western blot showed that the EMMPRIN group had higher expression of TLR4, NF- κ B, LC3-II($P < 0.05$) than the control group and the TAK-242 group. Beclin1 protein expression level also increased in the EMMPRIN group, but with no significant difference compared with the control group ($P > 0.05$), and with significant difference compared with the TAK-242 group($P < 0.05$). Expression of P62 were lower in the EMMPRIN group than the control group and the TAK-242 group($P < 0.05$). Expression of P62 were lower in the EMMPRIN group than the control group and the TAK-242 group ($P < 0.05$). Immunofluorescence found that, the fluorescent expression of LC3-II and Beclin1 protein were significantly higher in the EMMPRIN group than that in the control group and TAK-242 group ($P < 0.05$), but the difference in the expression of P62 was not statistically significant. **Conclusion** EMMPRI may regulate excessive autophagy in human THP-1 macrophages through the TLR4 signaling pathway.

【Key words】 atherosclerosis; extracellular matrix metalloproteinase inducer; Toll-like receptor-4 signaling pathway; nuclear factor- κ B pathway; autophagy

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81370383).

Corresponding author: YANG Li-Xia, E-mail: doctorlxyang@126.com.

收稿日期: 2020-05-29; 接受日期: 2020-08-02

基金项目: 国家自然科学基金(81370383)

通信作者: 杨丽霞, E-mail: doctorlxyang@126.com

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作为一种复杂的慢性血管炎症性疾病,多种细胞因子、炎症通路及相关降解机制均参与其调节,粥样斑块的突然破裂诱发急性心血管事件。近年发现,细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN)^[1]、Toll样受体-4(Toll like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)炎症通路^[2]、自噬^[3]均调节AS。

EMMPRIN 又称 CD147, 可促进巨噬细胞迁移至内膜, 改变斑块组成, 介导炎症反应, 增加斑块脆性, 在巨噬细胞表面大量表达^[4]。TLR-4 信号通路作为经典的炎症通路, 可激活 NF- κ B 通路, 启动炎症链式反应^[2]。在 AS 部位和斑块中可发现 NF- κ B 蛋白的大量表达, 而在正常血管中很少检测到^[5]。自噬, 即自我吞噬过程, 是细胞维持稳态的溶酶体降解途径。其作为炎症的负调节剂, 可清除受损的细胞器和抑制促炎复合物的形成, 减缓炎症反应^[6]。基础水平的自噬可减轻炎症反应, 及时清除功能失调的线粒体及受损的细胞器, 对细胞起保护作用。但过度自噬则导致正常细胞死亡, 斑块纤维帽变薄, 炎症因子高表达, 加剧斑块破裂。自噬标志一般包括 LC3-II、Beclin1 和 P62, 当发生过度自噬时 LC3-II、Beclin1 蛋白表达增加, 而 P62 蛋白的表达量与时间相关, 较短时间内 P62 的表达可不变或者降低, 超过 24 h 或 48 h 后可能升高。EMMPRIN 在巨噬细胞中可激活 NF- κ B 信号通路^[7], 同时 EMMPRIN 也可上调细胞自噬水平^[8], 具体通路还有待进一步研究。TLR4 和 NF- κ B 通路的激活均可上调细胞自噬水平^[9]。所以我们推测 EMMPRIN、TLR-4 信号通路和自噬三者之间可能存在一定关系。为证实这一假设, 本实验通过建立人单核细胞白血病细胞系(human monocytic leukemia cell line, THP-1)巨噬细胞模型, 用 EMMPRIN 刺激及 TAK-242 抑制 TLR4 信号通路, 观察 TLR4、NF- κ B 及自噬相关蛋白的表达情况, 以说明三者之间的关系。

1 材料与方法

1.1 实验细胞及主要试剂

人 THP-1 单核细胞购于中科院典型培养物保藏委员会上海细胞库。1640 培养基购于美国 HyClone 公司, 胎牛血清购于美国 Gibco 公司。佛波酯(phorbol myristate acetate, PMA)、4%多聚甲醛均购于北京索莱宝公司。EMMPRIN 购于美国 Kalang 公司, TAK-242 购于美国 MCE 公司。兔抗人 TLR-4、NF- κ B、Beclin1 抗体及甘油醛-3-磷酸脱氢酶

(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 鼠抗均购于美国 Abcam 公司。P62 小鼠抗人、LC3B 兔抗人抗体及羊抗兔 IgG 抗体、羊抗兔荧光二抗、羊抗小鼠荧光二抗、DAPI 均购于美国 Cell Signaling Technology 公司。羊抗小鼠 IgG 抗体购于武汉塞维尔生物公司, 3%戊二醛购于北京酷莱搏公司。

1.2 人 THP-1 巨噬细胞诱导及分组

肉眼观察人 THP-1 单核细胞清亮透明, 镜下细胞呈圆形, 大小均一, 悬浮生长, 生长量达 70%~80%、计数达 1×10^6 个/ml 时, 用 5 ng/ml 的 PMA 诱导 48 h。将其分为空白对照组(仅有 RPMI 1640 培养基培养的人 THP-1 巨噬细胞)、EMMPRIN 组(1 ng/ml EMMPRIN 刺激 6 h)及 TAK-242 组[5 μ mol/L TAK-242 刺激 4 h 后, 磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)清洗 3 次, 再加 1 ng/ml EMMPRIN 刺激 6 h]。

1.3 蛋白印迹法检测各组 TLR4、NF- κ B、LC3-II、Beclin1、P62 蛋白表达水平

收集各实验组人 THP-1 巨噬细胞, 加 1 ml 蛋白裂解液在冰上裂解 15 min, 4 $^{\circ}$ C 下 13 000 转/min 离心 15 min 后收集上清液, 100 $^{\circ}$ C 变性 5 min, 根据所测蛋白分子量配胶。胶上每孔上样 30 μ l 蛋白悬液, 100 V 电泳 3 h 后切胶、转膜[聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜], Tris 缓冲液(TBS + Tween, 即 Tris-HCl + NaCl + Tween20 三种物质, TBST)洗膜 3 次, 每次 10 min, 随后 37 $^{\circ}$ C 下脱脂奶粉封闭 1 h。分别用兔抗人 TLR-4(1~3 μ g/ml)、NF- κ B(1:50 000~1:100 000)、LC3-II(1:1 000)、Beclin1(1:2 000)、鼠抗人 P62(1:1 000)、GAPDH(1:2 000)抗体 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 清洗后用辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠 IgG 抗体(1:3 000~1:5 000)、羊抗兔 IgG 抗体(1:1 000~1:3 000)室温避光孵育 1 h, TBST 清洗后用化学发光试剂(electrochemiluminescence, ECL)显色液避光显色 3 min, Tamon MP 显影仪显示灰度值, 并计算目的蛋白的相对表达量(目的蛋白与 GAPDH 蛋白的比值)。

1.4 免疫荧光检测各组 LC3-II、Beclin1、P62 蛋白荧光表达水平

将各组人 THP-1 巨噬细胞消化离心后爬片于盖玻片上, 4%多聚甲醛固定 30 min, 然后 PBS 清洗 3 次, 每次 5 min。加 50~100 μ l 破膜工作液, 室温孵育 10 min, 结束后 PBS 清洗, 随后滴加山羊血清封闭 30 min。加相应二抗避光室温孵育 50 min, PBS 清洗后去除 PBS, 加细胞核染色液[2-(4-amidinophenyl)-6-indolecarbamidine, DAPI]染液避光室温孵育 10 min。PBS 清洗后, 封片剂将玻片封固

在载玻片上,正置荧光显微镜下观察并采集图像。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较应用单因素方差分析,组间两两比较用 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人 THP-1 巨噬细胞模型的成功建立

5 ng/ml 的 PMA 刺激人 THP-1 单核细胞 48 h,建立人 THP-1 巨噬细胞模型。光学显微镜下人 THP-1 单核细胞悬浮生长,大小均一,呈圆形或类圆形(图 1A,B);PMA 诱导 6 h 后开始贴壁,细胞变为不规则,胞体逐渐增大(图 1C);PMA 诱导 48 h 后细胞基本贴壁生长,呈长梭形或棘形,部分伸出伪足(图 1D)。

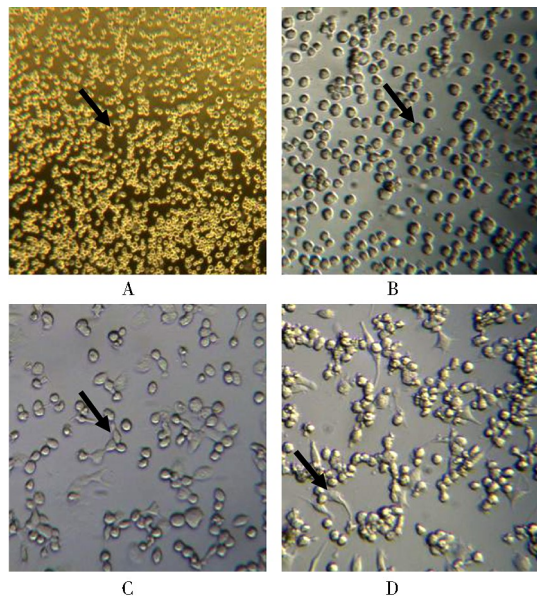


图 1 人 THP-1 单核细胞和人 THP-1 巨噬细胞形态

Figure 1 Morphology of human THP-1 monocytes and human THP-1 macrophages

A: human THP-1 monocytes ($\times 40$); B: human THP-1 monocytes ($\times 100$); C: human THP-1 macrophages after 6 h of PMA induction ($\times 100$); D: human THP-1 macrophages after 48 h of PMA induction ($\times 100$). THP-1: human monocytic leukemia cell line; PMA: phorbol myristate acetate.

2.2 EMMPRIN 及 TAK-242 对人 THP-1 巨噬细胞中 TLR4、NF- κ B、LC3-II、Beclin1、P62 蛋白表达的影响

EMMPRIN 可上调人 THP-1 巨噬细胞中 TLR4、NF- κ B、LC3-II 蛋白的表达,抑制 P62 蛋白的表

达($P < 0.05$),对 Beclin1 蛋白表达的影响无统计学意义。TAK-242 可抑制人 THP-1 巨噬细胞中 TLR4、NF- κ B、LC3-II、Beclin1 蛋白的表达,促进 P62 蛋白表达($P < 0.05$;图 2)。

2.3 EMMPRIN 及 TAK-242 对人 THP-1 巨噬细胞中 LC3-II、Beclin1、P62 蛋白荧光表达影响

EMMPRIN 可促进人 THP-1 巨噬细胞中 LC3-II、Beclin1 的表达($P < 0.05$),对 P62 蛋白荧光表达的影响无统计学意义。TAK-242 可促进人 THP-1 巨噬细胞中 P62 蛋白的表达($P < 0.05$),对 LC3-II、Beclin1 蛋白荧光表达的影响无统计学意义(图 3)。

3 讨论

AS 作为一种慢性血管疾病,围绕巨噬细胞的转化开始^[10]。EMMPRIN 在 AS 中大量表达,在人 THP-1 巨噬细胞研究中发现,EMMPRIN 可介导 NF- κ B 活化,促进 MMP-9、IL-6 和 TNF- α 的表达,抑制 EMMPRIN 后,NF- κ B 信号通路的活性被抑制^[7]。在类风湿性关节炎的研究中同样发现,CD147 通过促进 IKK/I κ B/NF- κ B 通路的激活抵抗 TNF 介导的细胞坏死^[11]。由此可见 EMMPRIN 可上调 NF- κ B 信号通路。而 TLR4 通路作为 NF- κ B 信号通路的上游通路,EMMPRIN 是否同时上调 TLR4/NF- κ B 通路少有研究。

自噬作为一种保护性机制,EMMPRIN 可激活下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路,其中 MAPK1 和 MAPK14 可上调细胞自噬水平^[8]。同时 MAPK 可激活 5-单磷酸激活蛋白激酶^[12],并导致 mTOR 活性降低,自噬增加^[13]。研究也证实 III 型 PI3K/Akt/mTOR 通路可正向调节自噬^[14]。

据报道,岩藻糖化抗原修饰的 CD147^[15]及 CD147 核定位片段(CD147-ICD)^[16]均可增强细胞自噬水平。上述研究虽然自噬水平上调,但是否发生过度自噬仍不清楚。

在下颌下腺炎相关研究^[17]及 Fujita 等^[18]的研究中均发现 TLR4 的激活上调自噬水平。而 Qin 等^[19]关于大脑白质缺血性损伤的研究发现,TLR 基因的敲除可抑制 LC3 II 及 Beclin-1 蛋白的上调,并增加脑白质中 p62 蛋白的表达。同样 NF- κ B 信号通路的激活也上调细胞自噬水平,阻断 NF- κ B 通路后,自噬标志 Beclin1、LC3-II 同时降低、P62 则大量积累^[20]。说明 TLR4 信号通路的激活可上调自噬水平。而 TLR4 信号通路是否参与 EMMPRIN 对自噬的调节少有研究。

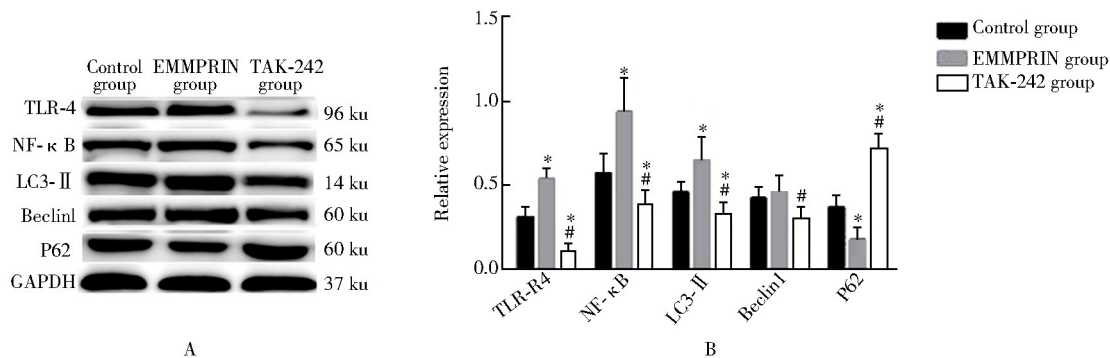


图2 EMMPRIN及TAK-242对人THP-1巨噬细胞中TLR4、NF-κB、LC3-II、Beclin1、P62蛋白表达的影响

Figure 2 Effects of EMMPRIN and TAK-242 on TLR4, NF-κB, LC3-II, Beclin1, P62 protein expression in human THP-1 macrophages

A: Western blotting; B: Statistical analysis.

EMMPRINL; extracellular matrix metalloproteinase inducer; TLR-4; Toll-like receptor-4; NF-κB; nuclear factor-κB; GAPDH; glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. Compared with control group, * $P < 0.05$; compared with EMMPRIN group, # $P < 0.05$.

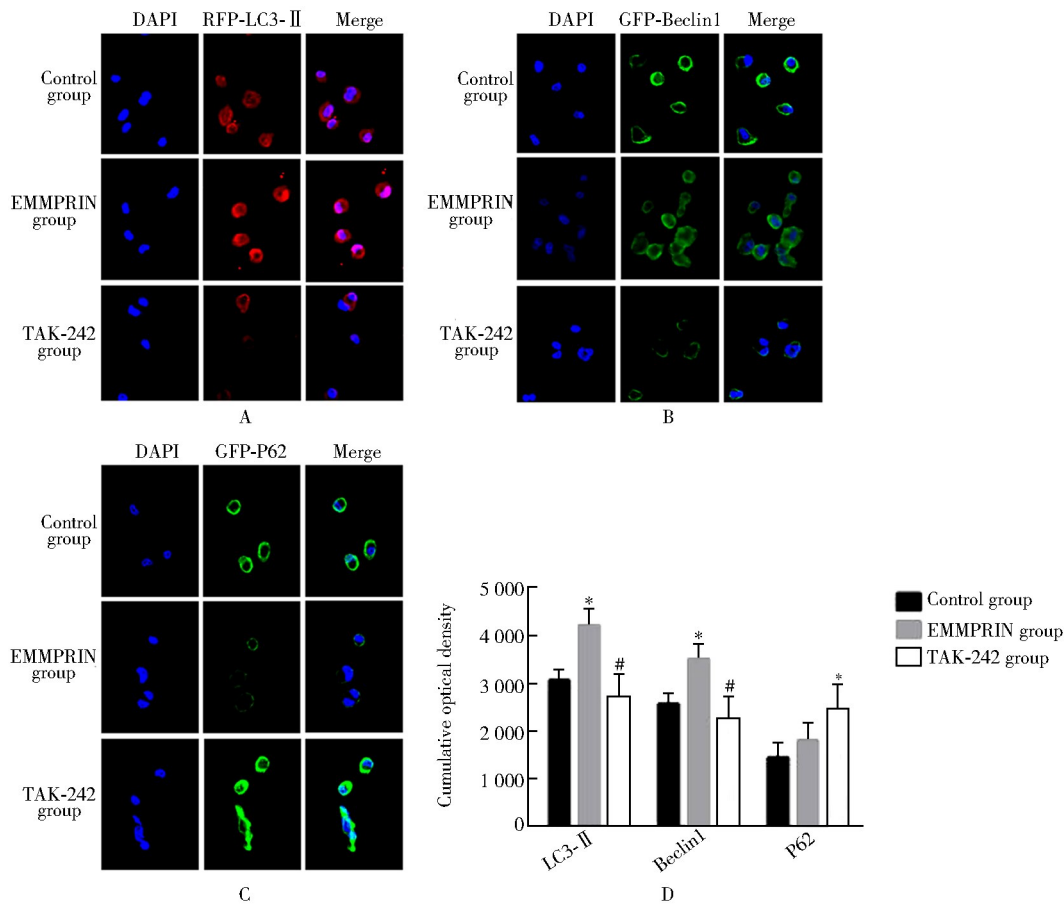


图3 EMMPRIN及TAK-242对人THP-1巨噬细胞中LC3-II、Beclin1、P62蛋白荧光表达的影响

Figure 3 Effect of EMMPRIN and TAK-242 on fluorescence expression of LC3-II, Beclin1, P62 protein in human THP-1 macrophages.

A: fluorescence expression of LC3-II protein. RFP-LC3-II refers to red fluorescence expression of LC3-II protein. B: fluorescent expression of Beclin1 protein. GFP-Beclin1 refers to green fluorescent expression of Beclin1 protein. C: fluorescence expression of P62 protein. GFP-P62 refers to green fluorescent expression of P62 protein. DAPI is 20 times microscope staining of nuclear nuclei. D: statistical analysis of cumulative fluorescence optical density. EMMPRINL; extracellular matrix metalloproteinase inducer; DAPI 2-(4-aminophenyl)-6-indolecarbamidine. Compared with control group, * $P < 0.05$; compared with EMMPRIN group, # $P < 0.05$.

本实验通过建立巨噬细胞模型,初步探讨了 EMMPRIN 刺激及 TAK-242 阻断 TLR4 通路对巨噬细胞自噬的影响。EMMPRIIN 刺激后 TLR4、NF- κ B 蛋白表达水平均明显升高,说明 EMMPRIN 可能正向调节 TLR4/NF- κ B 通路。而 EMMPRIN 刺激后,Western blot 和免疫荧光检测均发现自噬相关蛋白表达上调,说明 EMMPRIN 可能导致巨噬细胞过度自噬;当抑制 TLR4 通路后,自噬相关蛋白表达降低,进一步说明 EMMPRIN 可能通过 TLR4 信号通路调节巨噬细胞过度自噬。

综上,本研究虽说明了 EMMPRIN 可能通过 TLR-4 通路调节巨噬细胞过度自噬,但有一定局限性。EMMPRIIN 作为大分子物质,活性很难检测,进入细胞的量无法控制,且 EMMPRIN 下游通路众多,刺激浓度及时间不同,激活的下游通路可能也不同,其详细机制仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Cao J, Ye B, Lin L, *et al.* Curcumin alleviates oxLDL induced MMP-9 and EMMPRIN expression through the inhibition of NF- κ B and MAPK pathways in macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 62. DOI:10.3389/fphar.2017.00062.
- [2] 李如月, 向晓辉, 张斌,等. TLR4 信号通路相关 miRNAs 在炎症反应调节中的[J]. *天津医药*, 2017,45(7):771-776. DOI: 10.11958/20170207.
Li RY, Xiang XH, Zhang B, *et al.* Research progress of miRNAs related to TLR4 signaling pathway in the regulation of inflammatory response[J]. *Tianjin Pharmaceutical*, 2017, 45(7): 771-776. DOI: 10.11958/20170207.
- [3] Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, *et al.* Vascular smooth muscle cell death,autophagy and senescence in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634. DOI: 10.1093/cvr/cvy007.
- [4] Wang CP, Jin R, Zhu XL, *et al.* Function of CD147 in atherosclerosis and atherothrombosis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2015, 8(1): 59-66. DOI: 10.1007/s12265-015-9608-6.
- [5] Morita M, Yano S, Yamaguchi T, *et al.* Advanced glycation end products-induced reactive oxygen species generation is partly through NF-kappa B activation in human aortic endothelial cells[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(1): 11-15. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.07.006.
- [6] Evans TD, Jeong SJ, Zhang X, *et al.* TFEB and trehalose drive the macrophage autophagy-lysosome system to protect against atherosclerosis[J]. *Autophagy*, 2018, 14(4): 724-726. DOI: 10.1080/15548627.2018.1434373.
- [7] Huang Z, Meng S, Wang L, *et al.* Suppression of oxLDL-induced MMP-9 and EMMPRIN expression by berberine *via* inhibition of NF- κ B activation in human THP-1 macrophages[J]. *Anat Rec*, 2012,295(9): 78-86. DOI: 10.1002/ar.21489.

- [8] Hirota Y, Yamashita SI, Kurihara Y, *et al.* Mitophagy is primarily due to alternative autophagy and requires the MAPK1 and MAPK14 signaling pathways[J]. *Autophagy*, 2015, 11(2): 332-343. DOI: 10.1080/15548627.2015.1023047.
- [9] Khan N, Vidyarthi A, Pahari S, *et al.* Signaling through NOD-2 and TLR-4 bolsters the T cell priming capability of dendritic cells by inducing autophagy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19084. DOI: 10.1038/srep19084.
- [10] Cochain C, Zernecke A. Macrophages in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(3-4): 485-499. DOI: 10.1007/s00424-017-1941-y.
- [11] Zhai Y, Wu B, Li J, *et al.* CD147 promotes IKK/I κ B/NF- κ B pathway to resist TNF-induced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(1): 71-82. DOI: 10.1007/s00109-015-1334-7.
- [12] Schultze SM, Hemmings BA, Markus N, *et al.* PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: protein kinases in glucose homeostasis[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2012, 14: e1. DOI: 10.1017/S14623994-11002109.
- [13] Sheng W, Chunyan W, Fuxia Y, *et al.* N-Acetylcysteine attenuates diabetic myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting excessive autophagy[J]. *Mediators Inflamm*, 2017,2017: 1-10. DOI: 10.1155/2017/9257291.
- [14] Jaber N, Dou Z, Chen JS, *et al.* Class III PI3K Vps34 plays an essential role in autophagy and in heart and liver function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(4): 2003-2008. DOI: 10.1073/pnas.1112848109.
- [15] Hu Z, Cai M, Deng L, *et al.* The fucosylated CD147 enhances the autophagy in epithelial ovarian cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 82921-82932. DOI: 10.18632/oncotarget.13289.
- [16] Wu B, Cui J, Yang XM, *et al.* Cytoplasmic fragment of CD147 generated by regulated intramembrane proteolysis contributes to HCC by promoting autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2017,8(7): e2925. DOI: 10.1038/cddis.2017.251.
- [17] Li J, Li B, Cheng Y, *et al.* The synergistic effect of NOD2 and TLR4 on the activation of autophagy in human submandibular gland inflammation[J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(1): 87-95. DOI: 10.1111/jop.12793.
- [18] Fujita KI, Srinivasula SM. TLR4-mediated autophagy in macrophages is a p62-dependent type of selective autophagy of aggregate-like induced structures (ALIS)[J]. *Autophagy*,2011,7(5): 552-554. DOI: 10.4161/auto.7.5.15101.
- [19] Qin C, Liu Q, Hu ZW, *et al.* Microglial TLR4-dependent autophagy induces ischemic white matter damage *via* STAT1/6 pathway[J]. *Theranostics*, 2018, 8(19): 5434 - 5451. DOI: 10.7150/thno.27882.
- [20] Vequaud E, Seveno C, Loussouarn D, *et al.* YM155 potently triggers cell death in breast cancer cells through an autophagy-NF- κ B network[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 13476-13486. DOI: 10.18632/oncotarget.3638.

(编辑:温玲玲)