

自噬在结直肠癌中的双重作用

屈紫怡^{1*}, 吴师鸿¹, 何佳¹, 刘又宾², 罗静³, 罗顺莉^{1#}

¹湖南医药学院医学检验学院食品卫生与营养学教研室, 湖南 怀化

²湖南医药学院护理学院, 湖南 怀化

³湖南医药学院临床学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月5日; 发布日期: 2025年12月11日

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一, 其治疗主要依赖手术切除, 并以化疗、靶向治疗及免疫治疗等手段作为辅助治疗手段。然而, 早期症状隐匿及普遍存在的耐药问题严重影响了患者的预后。自噬作为一种高度保守的细胞自我降解与物质回收机制, 在CRC的发生、发展与治疗中展现出双重作用: 一方面, 自噬可通过诱导肿瘤细胞凋亡、增强免疫应答、改善治疗敏感性等方式抑制肿瘤进展; 另一方面, 在肿瘤晚期或特定微环境下, 自噬又可促进肿瘤细胞存活、侵袭、转移及耐药。本文系统综述了自噬在CRC中的双重作用及其调控机制, 重点探讨了自噬在免疫调节、代谢通路、氧化应激、DNA损伤修复等方面的作用, 并分析了其在临床干预中的潜在价值, 为实现CRC的精准治疗奠定基础。

关键词

结直肠癌, 自噬, 机制, 双重作用

The Dual Role of Autophagy in Colorectal Cancer

Ziyi Qu^{1*}, Shihong Wu¹, Jia He¹, Youbin Liu², Jing Luo³, Shunli Luo^{1#}

¹Department of Food Hygiene and Nutrition, School of Medical Laboratory Science, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

²School of Nursing, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

³School of Clinical Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

Received: November 11, 2025; accepted: December 5, 2025; published: December 11, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 屈紫怡, 吴师鸿, 何佳, 刘又宾, 罗静, 罗顺莉. 自噬在结直肠癌中的双重作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1540-1546. DOI: 10.12677/acm.2025.15123562

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the malignant tumors with high incidence and mortality worldwide. Its treatment primarily relies on surgical resection, supplemented by chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. However, the insidious nature of early symptoms and the widespread problem of drug resistance significantly affect patient prognosis. Autophagy, a highly conserved cellular self-degradation and material recycling mechanism, exhibits a dual role in the occurrence, development, and treatment of CRC: on the one hand, autophagy can inhibit tumor progression by inducing tumor cell apoptosis, enhancing immune response, and improving treatment sensitivity; on the other hand, in advanced stages of cancer or under specific microenvironments, autophagy can promote tumor cell survival, invasion, metastasis, and drug resistance. This article systematically reviews the dual role of autophagy in CRC and its regulatory mechanisms, focusing on its roles in immune regulation, metabolic pathways, oxidative stress, and DNA damage repair, and analyzes its potential value in clinical intervention, laying the foundation for achieving precision treatment of CRC.

Keywords

Colorectal Cancer, Autophagy, Mechanism, Dual Role

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CRC 已成为全球性的重大健康挑战。根据 2020 年的癌症统计数据显示, CRC 是全球第三大常见的恶性肿瘤, 且死亡率居第 2 位, 估计有 188 万新发病例(9.8%)和 91 万死亡病例(9.2%) [1]。目前在治疗方案上, 手术切除依旧是 CRC 治疗的主要手段, 并以化疗、靶向治疗及免疫治疗为辅助治疗方式, 已成熟应用于临床, 为不同病情的患者提供了更多治疗选择。然而, 早期 CRC 通常几乎没有明显的症状, 因此很容易被忽视[2]; 而且大部分患者在治疗中对化疗药物及靶向药物容易产生耐药现象[3], 这两大问题直接导致 CRC 患者整体预后效果较差。

研究表明, 自噬在 CRC 的治疗中起着非常重要的作用; 而基于自噬机制而设计的临床干预策略, 也为破解当前结直肠癌的治疗困境提供了潜在方向。但是自噬在调节癌症发展中既有抑制的作用也有促进的作用[4] [5], 且潜在机制尚不清楚。

2. 自噬

2.1. 自噬的概念

自噬, 即自我吞噬, 是细胞降解体内功能异常的细胞器等所有不利于细胞生长的废物并回收其营养物质去维持细胞内环境平衡的一种普遍存在的细胞自我防御和物质回收的过程[6]。根据底物运输到溶酶体的方式的不同, 自噬可分为微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬[7]。

2.2. 自噬的发生过程和机制

自噬是细胞内普遍存在的自我防御和物质回收的过程, 该过程按顺序可以分为四个步骤。以巨自噬

为例, 第一步为起始与成核, 在细胞的正常生理情况下, 细胞内自噬的功能表达不足, 但当细胞处于营养缺乏或其他压力下, mTOR 复合物 1 (Mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 受到此压力的刺激, 从而提高自噬启动关键酶的活性, 开启自噬。Unc-51 类自噬激活激酶 (Unc51-like autophagy activating kinase 1, ULK1), 即自噬启动关键酶, 能诱导自噬前体的形成; 第二步为生长与闭合, 目前已经发现几十种自噬相关基因 (Autophagy-related genes, ATG) 及其同源物, ATG 分子组成类泛素修饰系统, 在自噬发生过程中发挥了关键作用。当胞质中的底物靠近游离双层膜后, 为了更进一步地延伸形成闭合的膜完全包裹底物, 这时候就需要类泛素修饰系统和自噬特异蛋白质微管相关蛋白 1 轻链 3 (Microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)。首先是游离膜上有 3-磷酸磷脂酰肌醇激活 ATG 和其他下游分子, 然后多种 ATG 在催化作用下结合形成复合物反作用于膜上, 使得膜上的磷脂酰乙醇胺与 LC3 结合, LC3 变为 LC3-II, 参与到膜的延伸, 故 LC3-II 的产生标志着自噬体膜的形成, 也反映了自噬活性的高低[8]-[11]。随后自噬体膜完全闭合, 形成自噬体; 第三步为移动与融合, 自噬体朝着溶酶体移动, 并与溶酶体融合成为自噬溶酶体; 第四步为降解与回收利用, 首先溶酶体的水解酶消化自噬体的细胞膜, 进一步露出底物, 然后底物被彻底消化降解为氨基酸等小分子营养物质, 最后营养物质被细胞回收利用[12]-[14]。

3. 自噬在结直肠癌中的双重作用

近年来的大量研究表明, 自噬在结直肠癌发生发展进程中呈现出复杂且多元的作用, 它不仅具备抑制肿瘤进展的潜力, 能够通过多种机制如诱导肿瘤细胞凋亡、增强治疗药物的敏感性以及调控免疫系统的反应, 成为抑制肿瘤生长的潜在靶点; 同时, 自噬也可能转变为肿瘤发展的“帮凶”, 通过促进肿瘤细胞的存活能力、加速肿瘤的转移过程以及诱导肿瘤细胞对治疗药物产生耐药性, 从而加速肿瘤的进展[10]。自噬的这种双重作用方向并非固定不变, 而是受到多种因素的影响, 包括肿瘤的不同分期、肿瘤微环境的动态变化以及治疗干预的具体措施等。因此, 在实际应用中, 对自噬的调控需要精准策略, 以确保其在抑制肿瘤进展方面发挥积极作用, 同时避免其促进肿瘤发展的不利影响。

3.1. 自噬抑制结直肠癌的作用及机制

3.1.1. 自噬调控铁死亡相关通路抑制 CRC 进展

在 CRC 恶性进展的调控网络中, 自噬通过靶向铁死亡关键分子与信号通路, 构成抑制 CRC 进展的核心机制, 相关研究表明, 转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TFRC) 降解可以介导自噬发生[15], 当膜联蛋白 A10 被敲低时, 自噬介导的铁转运蛋白 TFRC 降解过程被阻断, TFRC 蛋白稳定性显著增强, 其介导的细胞铁摄取效率提升, 进而触发铁依赖的脂质过氧化反应, 诱导 CRC 细胞铁死亡, 最终实现对 CRC 进展的抑制[16]。黄芩素通过直接靶向结合 Janus 激酶 2 (blocking janus kinase 2, JAK2), 阻断 JAK2/STAT3 信号轴, 剂量依赖性地下调 HCT116 与 DLD1 细胞中铁死亡核心调控因子谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 的蛋白水平, 从而诱导结直肠癌细胞发生铁死亡[17]。此外, 已有研究证明, FFAR2-cAMP-PKA-mTORC1 通路可通过自噬相关调控机制影响铁死亡关键保护酶 GPX4 的蛋白合成过程, 参与丁酸钠诱导的 mTOR 依赖性铁死亡调控[18], 通过改变 GPX4 介导的脂质过氧化物清除能力[19], 间接对 CRC 的发展进程产生调控作用。

3.1.2. AKT/mTOR 通路靶向抑制介导肿瘤细胞自噬性凋亡的机制

在自噬启动与动态调控过程中, AKT/mTOR 信号轴已被广泛确立为中枢性分子通路[20]。在 CRC 研究中, 抗血管生成药物阿帕替尼展现出明确的代谢通路调控与抗肿瘤效应。研究证实, 阿帕替尼可直接靶向抑制 AKT/mTOR 信号通路的活化[21], 该通路作为调控肿瘤细胞代谢与增殖的核心通路, 其活性被

抑制后能直接打破肿瘤细胞的代谢稳态。同时,阿帕替尼可上调 CRC 细胞中自噬标志物 LC3-II 的表达水平[22],提示结肠癌细胞自噬活性被有效诱导;最终,这种“抑制代谢通路 + 激活自噬”的协同作用,可直接触发结肠癌细胞的凋亡程序,发挥抗肿瘤作用。

3.1.3. 缺氧微环境对肿瘤起始细胞功能的分子调控机制

肿瘤微环境中的缺氧状态,是影响肿瘤细胞代谢特征的重要因素。研究发现,缺氧条件不仅能显著增强肿瘤起始细胞,具有强致瘤性与自我更新能力,还可在肿瘤起始细胞的分化型对应细胞培养物中诱导增殖停滞,体现出对不同分化状态肿瘤细胞的差异化调控作用[23]。机制研究表明,核心激酶蛋白激酶 C α (PRKCA/PKC α)直接介入缺氧诱导的自噬进程,并通过该自噬途径调控肿瘤起始细胞(tumor-initiating cells, TIC)的自我更新能力;最终明确“缺氧-自噬-PKC α -埃兹蛋白(EZR)”信号轴,该信号轴通过串联微环境缺氧信号、自噬活性与细胞骨架相关蛋白功能,成为调控 TIC 自我更新能力及 CRC 进展的新型关键机制,而靶向该信号轴或可阻断 TIC 介导的肿瘤复发与转移。

3.1.4. 氧化应激靶向激活自噬抑制肿瘤细胞增殖的作用机制

据报道,活性氧(reactive oxygen species, ROS)和 IRE1 α 可诱导自噬[24]。研究证实,青蒿琥酯可促进肿瘤细胞内活性氧(ROS)的过量生成,而 ROS 累积不仅会诱导肿瘤细胞进入衰老状态,还能激活自噬通路[25];这种“氧化应激-自噬”的协同效应,可直接阻断结肠癌细胞的增殖周期,发挥明确的抗肿瘤作用[26]。此外,自噬还可通过调控氧化应激相关炎症反应抑制肿瘤进展。Min Liu 等[27]的研究发现,转录激活剂 BRG1 可通过直接调节自噬关键分子(ATG7, AMBRA1, Wipi2)的转录活性,促进自噬体生物发生;而激活后的自噬能以氧化应激介导的方式,一方面抑制氧化应激依赖性炎症的过度激活,另一方面增强肿瘤抑制机制的功能,最终实现对结肠炎症及 CRC 发展的双重抑制,从病理进程源头减少肿瘤发生风险。

3.1.5. 自噬靶向激活内质网应激介导的细胞死亡途径及其对肿瘤细胞增殖的抑制作用

内质网应激及其下游未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的异常激活在 CRC 的病理进程中扮演关键调控角色,尤其与 CRC 细胞自噬的激活及细胞死亡机制密切相关[28]。研究表明,青蒿琥酯作用于 CRC 细胞后,可显著诱导内质网应激并激活 UPR 通路,其中肌醇需求酶 1 α (Inositol requiring enzyme 1 alpha, IRE1 α)信号的特异性激活被证实是促进 CRC 细胞自噬启动的重要分子机制[25];抑制内质网氧化还原酶 1 α (Endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 alpha, ERO1L)可直接触发内质网应激(ER stress),在结直肠癌细胞中同时激活半胱天冬酶级联介导的凋亡程序并启动自噬流;当 ERO1L 靶向干预与 ER 应激诱导剂联合应用时,可通过协同重塑自噬-凋亡平衡,显著增强抗肿瘤效应[29]。此外,脱氢二异丁香酚(dehydrodiisoeugenol, DEH)可通过触发 UPR 通路诱导 CRC 细胞发生内质网应激,进而通过激活 PERK 和 IRE1 α 分支信号调控自噬活性,最终参与介导 CRC 细胞的死亡过程[30]。上述研究均提示,内质网应激可通过调控 UPR 关键信号通路激活自噬,进而介导 CRC 细胞死亡,为 CRC 的靶向治疗提供了潜在分子靶点。

3.1.6. 自噬通过调控 DNA 损伤修复进程影响基因组稳定性,并与肿瘤患者临床预后密切相关

选择性自噬在细胞 DNA 损伤修复中起进化保守关键作用,它精准清除损伤相关异常分子或结构,帮助细胞存活、保护基因组稳定,避免因 DNA 损伤累积致细胞功能紊乱或恶性转化[31]。已有研究表明,选择性自噬直接参与脊椎动物特定类型的核 DNA 损伤拓扑异构酶 1 切割复合物(TOP1cc)的修复,当选择性自噬处理核 DNA 损伤时,将这一过程被称为核自噬,这种临床相关途径可促进接受 TOP1 抑制剂伊立替康治疗的结直肠癌患者的无进展生存期提高 50%。因此,靶向调控自噬(如抑制肿瘤细胞自噬活性)可削弱其 DNA 损伤修复能力,增强肿瘤细胞对放化疗敏感性,为 CRC 治疗提供新策略。

3.2. 自噬在促进结直肠癌的发生与发展中的作用及发生机制

在肿瘤发展的晚期阶段, 自噬促进肿瘤恶性进展。自噬可以通过分解代谢为肿瘤细胞的生长提供必需的物质和能量, 同时还可以提高肿瘤细胞在应激下的适应力, 从而抑制细胞死亡以及增加细胞耐药性, 最终加剧疾病的进展[32]。

3.2.1. 自噬促进肿瘤细胞生存和增殖

自噬是一种自我回收的过程, 它通过分解功能失常的细胞器和蛋白质聚集体, 实现营养物质和能量的回收再利用, 以维持细胞内稳态和保证能量供应。在缺氧和氧化应激等不良环境下, 自噬也可以被认为是肿瘤细胞的一种临时的生存机制, 为它们提供新陈代谢和生长所需的营养物质和能量[4]。在 CRC 等实体瘤中, 自噬可通过其主要效应器缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)促进癌细胞的存活。据报道, 缺氧介导的 HIF-1 α 诱导可促进自噬, 从而控制糖酵解过程以维持能量供应和细胞进展[33]。此外, 自噬被证明对于促进 Ras 驱动的 CRC 肿瘤的生长至关重要。体外研究表明, Ras 驱动的癌细胞的存活需要自噬, 而获得自噬会导致恶性细胞在代谢应激条件下的存活率显著增加[4]。

3.2.2. 自噬有利于肿瘤细胞的侵袭、转移

在侵袭和转移的过程中, 肿瘤细胞必须应对多变的微环境和营养供应不足的挑战, 在这过程中, 自噬可促进肿瘤细胞在应激条件下存活, 为其生存保驾护航。自噬作为一种细胞内物质循环和能量再利用的机制, 能够帮助肿瘤细胞在营养不足或能量代谢压力下存活。通过自噬过程, 肿瘤细胞可以回收细胞内的物质和能量, 以支持其继续生长和扩散。上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)与自噬存在密切的协同关系, 二者共同促进肿瘤细胞的转移。接受 EMT 的细胞的存活和转移能力, 很大程度上需要借助自噬的帮助。研究提出, 在使用雷帕霉素(一种特定的 mTOR 抑制剂和自噬诱导剂)的 CRC 细胞中, 饥饿介导的自噬被证明可以诱导侵袭和迁移并增加 EMT 标志物的表达[33]。

3.2.3. 自噬有利于肿瘤细胞形成耐药性

自噬是细胞在应激下的一种适应性反应, 其在肿瘤细胞抵抗化疗药物杀伤的过程中扮演关键角色。化疗药物可以通过不同的途径来诱导肿瘤细胞死亡, 但长期暴露于相同药物并伴有细胞凋亡缺乏时, 肿瘤细胞可发生多药耐药性(multi-drug resistance, MDR) [34]。当肿瘤细胞面临化疗药物的攻击时, 自噬作为一种分解代谢的过程, 可通过分解代谢为肿瘤细胞提供能量, 帮助其应对刺激, 从而导致肿瘤进展[35]。5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)是临床治疗 CRC 的传统化疗药物之一, 但 5-FU 的治疗仍存在局限性, 即其疗效往往因肿瘤细胞耐药性的出现而受限。Manzoor S [36]等的研究指出, 5-FU 处理能引发一种促生存的自噬反应, 激活 LC3-II、SIRT1 等自噬蛋白, 并诱导微卫星稳定 CRC 细胞系中的核自噬, 从而介导了对 5-FU 的耐药性。研究表明, 丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14/p38 α)信号通路的激活可诱导细胞保护性自噬, 从而削弱 5-氟尿嘧啶(5-FU)与伊立替康对结直肠癌细胞的细胞毒性效应[37]。

3.2.4. 自噬介导的趋化因子信号调控肿瘤免疫逃逸

除自噬分子与抑制剂外, 自噬还可通过调控趋化因子信号影响肿瘤免疫状态。研究发现, 趋化因子 CXCL1 低表达能抑制 CRC 的免疫逃逸, 而作为自噬诱导剂, 雷帕霉素会削弱这种抑制作用; 进一步机制明确, CXCL1 可通过自噬介导的主要组织相容性复合体 I 类分子(major histocompatibility complex class I, MHC-I)降解, 促进 CRC 的免疫逃逸, 这提示 CXCL1 有望成为 CRC 免疫治疗的潜在靶点。

4. 小结和展望

CRC 是一种全球范围内发病率和致死率均较高的恶性肿瘤, 目前主要依赖手术治疗, 并结合化疗、

靶向治疗及免疫治疗作为辅助手段。然而, 由于疾病早期症状隐匿以及普遍存在的耐药现象, 整体预后仍不理想。自噬在 CRC 的发展与治疗中具有双重作用: 一方面, 其可通过维持细胞稳态抑制肿瘤进展; 另一方面, 在特定条件下也可促进肿瘤细胞存活并加剧耐药现象, 其作用机制受到肿瘤分期、微环境状态及治疗干预的影响。

自噬在 CRC 治疗中兼具“促癌”与“抑癌”双重功能, 其临床转化需结合肿瘤分期、分子分型及微环境特征, 采取动态、个体化的调控策略。关于结直肠癌的治疗, 未来研究方向可以考虑: 开发高选择性自噬调节剂; 建立基于自噬标志物的患者分型系统; 探索自噬调控与免疫治疗、代谢干预的协同组合。

基金项目

国家级大学生创新创业训练项目(S202412214008); 湖南省自然科学基金区域联合项目(2025JJ70435); 湖南省教育厅科研项目(20C1336); 2022 年湖南医药学院科研孵化库建设项目。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Tessmann, J.W., Rocha, M.R. and Morgado-Díaz, J.A. (2022) Mechanisms of Radioresistance and the Underlying Signaling Pathways in Colorectal Cancer Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **124**, 31-45. <https://doi.org/10.1002/jcb.30361>
- [3] Aparicio, C., Belver, M., Enríquez, L., Espeso, F., Núñez, L., Sánchez, A., *et al.* (2021) Cell Therapy for Colorectal Cancer: The Promise of Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11781. <https://doi.org/10.3390/ijms222111781>
- [4] Burada, F. (2015) Autophagy in Colorectal Cancer: An Important Switch from Physiology to Pathology. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **7**, 271-284. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i11.271>
- [5] Mathew, R., Karantza-Wadsworth, V. and White, E. (2007) Role of Autophagy in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **7**, 961-967. <https://doi.org/10.1038/nrc2254>
- [6] 曾维俊, 多杰. 细胞自噬在肺部疾病的研究进展及发展前景[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(61): 184.
- [7] 丁梓鹏, 朱燕娜, 丁晓惠. 糖尿病心肌病心肌自噬活性变化及其分子机制研究进展[J]. 汕头大学医学院学报, 2025, 38(2): 125-128.
- [8] 何心瞳, 张金佩, 曹培淇, 等. ATG16 复合体不同亚基对复合物结构稳定性及功能的调控研究[J]. 新疆医科大学学报, 2025, 48(5): 621-627.
- [9] 姚文静, 王翠峰, 高金亮, 等. 自噬相关蛋白 Beclin-1 及 LC3-II 在肺癌转移性胸腔积液中的表达研究[J]. 中国全科医学, 2025, 1-8.
- [10] 杨龙灿, 张莹, 余曦, 等. 细胞自噬与 ULK1 蛋白关系的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(23): 4635-4639+4646.
- [11] 万文强, 魏太云, 陈倩. 昆虫/植物的细胞自噬调控病毒侵染的研究进展[J]. 应用昆虫学报, 2025, 62(3): 535-548.
- [12] 王月霞, 陈敏. 自噬性细胞死亡及其与细胞凋亡、坏死关系研究进展[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(10): 1433-1436.
- [13] 张俊, 周欣雨, 万娟, 等. 自噬调节剂在心肌肥厚中的作用[J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(7): 98-108.
- [14] 雷兴芬, 李舜, 黄云飞, 等. 自噬在细菌感染中的作用机制研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2025, 52(9): 4505-4514.
- [15] Xiong, Q., Li, X., Li, W., Chen, G., Xiao, H., Li, P., *et al.* (2021) WDR45 Mutation Impairs the Autophagic Degradation of Transferrin Receptor and Promotes Ferroptosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 645831. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.645831>
- [16] Wang, X., Zhou, Y., Ning, L., Chen, J., Chen, H. and Li, X. (2023) Knockdown of ANXA10 Induces Ferroptosis by Inhibiting Autophagy-Mediated TFRC Degradation in Colorectal Cancer. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 588. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06114-2>
- [17] Lai, J., Zhao, L., Hong, C., Zou, Q., Su, J., Li, S., *et al.* (2024) Baicalein Triggers Ferroptosis in Colorectal Cancer Cells via Blocking the JAK2/STAT3/GPX4 Axis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 1715-1726. <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01258-z>
- [18] Wang, G., Qin, S., Chen, L., Geng, H., Zheng, Y., Xia, C., *et al.* (2023) Butyrate Dictates Ferroptosis Sensitivity through

- FFAR2-Mtor Signaling. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 292. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05778-0>
- [19] Zhang, Y., Swanda, R.V., Nie, L., Liu, X., Wang, C., Lee, H., *et al.* (2021) mTORC1 Couples Cyst(e)ine Availability with GPX4 Protein Synthesis and Ferroptosis Regulation. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1589. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21841-w>
- [20] Fan, S., Zhang, B., Luan, P., Gu, B., Wan, Q., Huang, X., *et al.* (2015) PI3K/AKT/mTOR/p70S6K Pathway Is Involved in A β 25-35-Induced Autophagy. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 161020. <https://doi.org/10.1155/2015/161020>
- [21] Yu, X., Fan, H., Jiang, X., Zheng, W., Yang, Y., Jin, M., *et al.* (2020) Apatinib Induces Apoptosis and Autophagy via the PI3K/AKT/mTOR and MAPK/ERK Signaling Pathways in Neuroblastoma. *Oncology Letters*, **20**, Article No. 52. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11913>
- [22] Li, J., Sun, H., Jiang, X., Chen, Y., Zhang, Z., Wang, Y., *et al.* (2022) Polyphyllin II Induces Protective Autophagy and Apoptosis via Inhibiting PI3K/AKT/mTOR and STAT3 Signaling in Colorectal Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 11890. <https://doi.org/10.3390/ijms231911890>
- [23] Qureshi-Baig, K., Kuhn, D., Viry, E., Pozdeev, V.I., Schmitz, M., Rodriguez, F., *et al.* (2019) Hypoxia-Induced Autophagy Drives Colorectal Cancer Initiation and Progression by Activating the PRKC/PKC-EZR (Ezrin) Pathway. *Autophagy*, **16**, 1436-1452. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1687213>
- [24] Poillet-Perez, L., Despouy, G., Delage-Mourroux, R. and Boyer-Guittaut, M. (2015) Interplay between ROS and Autophagy in Cancer Cells, from Tumor Initiation to Cancer Therapy. *Redox Biology*, **4**, 184-192. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.12.003>
- [25] Huang, Z., Gan, S., Zhuang, X., Chen, Y., Lu, L., Wang, Y., *et al.* (2022) Artesunate Inhibits the Cell Growth in Colorectal Cancer by Promoting ROS-Dependent Cell Senescence and Autophagy. *Cells*, **11**, Article No. 2472. <https://doi.org/10.3390/cells11162472>
- [26] Zhang, Q., Yi, H., Yao, H., Lu, L., He, G., Wu, M., *et al.* (2021) Artemisinin Derivatives Inhibit Non-Small Cell Lung Cancer Cells through Induction of Ros-Dependent Apoptosis/Ferroptosis. *Journal of Cancer*, **12**, 4075-4085. <https://doi.org/10.7150/jca.57054>
- [27] Liu, M., Sun, T., Li, N., Peng, J., Fu, D., Li, W., *et al.* (2019) BRG1 Attenuates Colonic Inflammation and Tumorigenesis through Autophagy-Dependent Oxidative Stress Sequestration. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4614. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12573-z>
- [28] Codogno, P. and Meijer, A.J. (2010) Autophagy: A Potential Link between Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, **11**, 449-451. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.006>
- [29] Chen, P., Chen, Y., Sharma, A., Gonzalez-Carmona Maria, A. and Schmidt-Wolf, I.G.H. (2025) Inhibition of ERO1L Induces Autophagy and Apoptosis via Endoplasmic Reticulum Stress in Colorectal Cancer. *Cellular Signalling*, **127**, Article ID: 111560. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111560>
- [30] Li, C., Zhang, K., Pan, G., Ji, H., Li, C., Wang, X., *et al.* (2023) Correction: Dehydrodiisoeugenol Inhibits Colorectal Cancer Growth by Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Autophagic Pathways. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02733-x>
- [31] Lascaux, P., Hoslett, G., Tribble, S., Trugenberger, C., Antičević, I., Otten, C., *et al.* (2024) TEX264 Drives Selective Autophagy of DNA Lesions to Promote DNA Repair and Cell Survival. *Cell*, **187**, 5698-5718.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.020>
- [32] Ma, T., Fan, Y., Zhao, Y. and Liu, B. (2023) Emerging Role of Autophagy in Colorectal Cancer: Progress and Prospects for Clinical Intervention. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **15**, 979-987. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i6.979>
- [33] Mahgoub, E., Taneera, J., Sulaiman, N. and Saber-Ayad, M. (2022) The Role of Autophagy in Colorectal Cancer: Impact on Pathogenesis and Implications in Therapy. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 959348. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.959348>
- [34] Li, Y., Lei, Y., Yao, N., Wang, C., Hu, N., Ye, W., *et al.* (2017) Autophagy and Multidrug Resistance in Cancer. *Chinese Journal of Cancer*, **36**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0219-2>
- [35] Yun, C.W., Jeon, J., Go, G., Lee, J.H. and Lee, S.H. (2020) The Dual Role of Autophagy in Cancer Development and a Therapeutic Strategy for Cancer by Targeting Autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 179. <https://doi.org/10.3390/ijms22010179>
- [36] Manzoor, S., Muhammad, J.S., Maghazachi, A.A. and Hamid, Q. (2022) Autophagy: A Versatile Player in the Progression of Colorectal Cancer and Drug Resistance. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 924290. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.924290>
- [37] Paillas, S., Causse, A., Marzi, L., de Medina, P., Poirot, M., Denis, V., *et al.* (2012) MAPK14/p38alpha Confers Irinotecan Resistance to Tp53-Defective Cells by Inducing Survival Autophagy. *Autophagy*, **8**, 1098-1112. <https://doi.org/10.4161/auto.20268>