

p62在肺部疾病中的研究进展

时拥月, 李小波*

成都市第七人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月11日; 发布日期: 2026年8月20日

摘要

p62/SQSTM1本质上是一种衔接蛋白, 具备多种生物学功能。作为选择性自噬受体, 它在细胞内蛋白质质量控制中发挥关键作用。最新研究表明, p62不仅参与自噬介导的底物降解, 还能整合NF- κ B、mTORC1和Keap1-NRF2等信号通路, 在细胞应激、炎症调控和代谢重塑中扮演信号中枢的角色。在肺部疾病领域, p62的异常表达和功能失调与肺癌、慢阻肺、肺动脉高压、急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征以及特发性肺纤维化等多种肺部疾病的发病机制密切相关。本文系统综述p62的分子结构、功能调控及其在各类肺部疾病中的研究进展, 并对基于p62的治疗策略前景进行展望。

关键词

p62/SQSTM1, 自噬, 肺部疾病, 信号通路, 靶向治疗

Research Progress of p62 in Lung Diseases

Yongyue Shi, Xiaobo Li*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu Sichuan

Received: July 18, 2026; accepted: August 11, 2026; published: August 20, 2026

Abstract

p62/SQSTM1 is essentially an adaptor protein with diverse functions. Among them, as a selective autophagy receptor, it plays a core role in the control of intracellular protein quality. Recent studies have shown that p62 not only participates in autophagy-mediated substrate degradation, but also plays the role of a signaling center in cellular stress, inflammatory regulation and metabolic remodeling by integrating multiple signaling pathways such as NF- κ B, mTORC1 and Keap1-NRF2. In the field of pulmonary diseases, the abnormal expression and dysfunction of p62 are closely related to the pathogenesis of various pulmonary diseases such as lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, and idiopathic

*通讯作者。

pulmonary fibrosis. This article systematically reviews the molecular structure and functional regulation of p62 and its research progress in various lung diseases, and looks forward to the prospects of treatment strategies based on p62.

Keywords

p62/SQSTM1, Autophagy, Lung Diseases, Signal Pathway, Targeted Therapy

Copyright © 2026 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

p62/SQSTM1 (Sequestosome 1)最初被发现为 Src 家族酪氨酸激酶的相互作用蛋白, 随后被确认为一种选择性自噬受体, 在清除泛素化蛋白聚集体中发挥不可替代的作用[1] [2]。随着研究的不断深入, p62 的功能图谱已被极大地拓展——它不仅是一个自噬受体, 更是一个整合多条信号通路的“信号中枢”, 通过其多个功能结构域与 NF- κ B、mTORC1 和 Keap1-NRF2 等关键信号通路中的核心蛋白相互作用, 协调细胞的应激响应、代谢重塑和炎症调节[3] [4]。

p62 的功能调控机制极为复杂, 近年来的研究揭示了一种多层次的调控网络: 位点特异性磷酸化是 p62 的主要调控层, 此外 S-酰化、精氨酸甲基化及 O-GlcNAc 糖基化等翻译后修饰也参与重塑 p62 的相互作用网络, 调节其液-液相分离行为和信号输出[1] [5]。借助多水平、多层次的协同调控, p62 在细胞生长发育中发挥着至关重要的作用。

在肺部疾病领域, p62 的重要性日益凸显。从肺癌的增殖调控与化疗耐药, 到 COPD 香烟烟雾诱导的自噬障碍与细胞衰老, 再到肺纤维化中自噬缺陷与上皮-间质转化的关联, p62 作为连接自噬、炎症与代谢的核心节点, 为理解肺部疾病的发病机制和探索新型治疗策略提供了重要切入点[4] [6] [7]。然而, 目前对 p62 功能的理解仍存在大量“黑箱”——同一分子在不同疾病、不同细胞类型甚至不同疾病阶段可能发挥截然相反的作用, 这种两面性背后的精确调控逻辑尚待阐明, 也是本综述着重讨论的核心议题之一。

2. p62 的分子结构与功能

2.1. 结构域组成

p62 蛋白由多个功能结构域组成, 各结构域介导特定的分子交互: PB1 结构域能够介导与其它 PB1 结构域蛋白的互作, 并负责 p62 的寡聚化; ZZ 型锌指结构域参与关键细胞信号通路的调控——即 NF- κ B 信号通路; TB 结构域介导 p62 蛋白与 RIP1 等蛋白的结合; LIR 结构域负责与 LC3 家族蛋白直接结合, 引导自噬底物向自噬体募集; UBA 结构域则识别并结合多泛素化链, 鉴别待降解底物[1]-[3]。正是这种模块化的结构设计, 赋予了 p62 作为信号中枢的多功能性。

2.2. 自噬受体功能

p62 作为选择性自噬受体, 通过其 UBA 结构域识别泛素化底物蛋白, 同时借助 LIR 结构域与自噬小体膜上的 LC3 蛋白结合, 将底物“桥接”至自噬体, 进而实现底物在自噬溶酶体中的降解[1] [2]。当细胞自噬功能正常时, p62 蛋白本身也作为自噬流的底物被一同降解, 因此可通过检测 p62 蛋白的水平来间

接评估自噬流状态[4]。

2.3. p62 的液 - 液相分离

近年研究发现, p62 能通过液 - 液相分离形成无膜细胞器——“p62 小体”, 这些结构既是应激信号中枢, 也是选择性自噬的“货物”平台[1]。p62 自组装并与多泛素链形成液态样凝聚体, 在此过程中实现信号整合和底物富集。TBK1 激酶依赖性的 Ser403 位点磷酸化是调控 p62 凝聚体物理性质的关键分子开关: 磷酸化驱动 p62 小体从大的流体液滴转变为致密的凝胶样结构, 这种转变提高了凝聚体捕获 LC3 阳性隔离膜的能力, 从而加速泛素化蛋白的自噬清除[1] [5]。磷酸化模拟敲入小鼠的体内实验进一步证实了这一机制在蛋白稳态维持中的重要作用[1]。

有趣的是, p62 还可以作为酰化依赖性的 N-识别蛋白, 通过氧化还原敏感的 Cys/N-degron 通路介导无信号肽的细胞因子在氧化应激条件下的选择性分泌自噬, 这拓展了 p62 在细胞间通讯和应激响应中的功能边界[2]。

2.4. p62 整合的信号网络

p62 通过其多样化的相互作用网络, 整合了多条关键的细胞信号通路[3] [4]。p62 蛋白可以促进 NF- κ B 通路中的关键分子——NF- κ B 活化, 这一过程是通过其重要功能域 TB 结构域与 RIP1 和 TRAF6 的相互作用来实现的, 从而介导炎症和生存信号[2]; 在 Keap1-NRF2 通路中, p62 蛋白可与 Keap1 竞争性结合, 而这一过程是通过另一功能结构域——KIR 结构域来实现, 从而促进 NRF2 从 Keap1 依赖性降解中释放, 激活抗氧化应答[3] [5]; 在 mTORC1 通路中, p62 通过其与 mTORC1 组分的相互作用参与营养感应和代谢调控[4]。此外, p62 与 AMPK 之间存在磷酸化依赖的正反馈调节环路, 该环路在肿瘤细胞代谢应激下的存活和增殖中发挥重要作用, 也提示 p62 作为代谢 - 信号接口在疾病发生中的核心地位[3] [6]。

3. p62 在肺部疾病中的研究进展

3.1. p62 在肺癌中的研究进展

3.1.1. p62 在肺部恶性肿瘤中的双重作用

p62 在肺癌中的作用呈现高度的情境依赖性。在非小细胞肺癌(NSCLC)中, p62 通常呈现过表达状态, 抑制 p62 表达可遏制肿瘤细胞的增殖, 提示 p62 在肺癌中主要发挥促癌功能[6] [7]。这一功能的实现与 p62 对多条致癌信号通路的整合调控密切相关。

在 NF- κ B 通路方面, p62 可通过 ZZ 和 TB 结构域参与调节 NF- κ B 信号通路, 而活化 NF- κ B 可促进肿瘤细胞增殖并化疗敏感性[2] [7]。在 Wnt/ β -catenin 通路方面, 最新研究发现 p62 可作为一种“分子桥梁”, 同时结合 β -catenin 和抑癌蛋白 REPS2, 促进 β -catenin 通过自噬 - 溶酶体途径降解, 从而抑制 Wnt 信号通路的活化并削弱肺癌干细胞特性[8]。这一发现提示, 在特定分子背景下, p62 介导的自噬降解可能发挥抑癌功能[8]。

在代谢层面, p62-AMPK 正反馈回路使肿瘤细胞能够在低营养的肿瘤微环境中存活和增殖, 突显了 p62 在肿瘤代谢重编程中的核心地位[3] [6]。值得注意的是, 上述看似矛盾的促癌与抑癌效应并非随机出现, 而是取决于 p62 的亚细胞定位、翻译后修饰状态以及竞争性结合伙伴的相对丰度。例如, 定位于细胞质的 p62 更易与 LC3 和 Keap1 互作, 倾向于激活自噬和 NRF2 抗氧化应答; 而定位于核周的 p62 则可能优先结合 RIP1 和 TRAF6, 驱动 NF- κ B 促生存信号。然而, 目前绝大多数研究仅报告了 p62 总蛋白水平的变化, 缺乏对不同亚细胞池和修饰亚型的区分, 这可能是导致结论分歧的重要根源。

3.1.2. p62 与肺癌化疗耐药

目前肺癌治疗面临诸多困难, 化疗耐药是主要障碍之一。研究表明, 调控自噬通路可在一定程度上逆转 NSCLC 的化疗耐药性: 通过 P62/LC3B 途径来下调自噬, 可降低 NSCLC 细胞对顺铂这一常规化疗药物的耐药性, 为难治性 NSCLC 提供了有前景的治疗策略[7] [9]。在靶向治疗方面, γ -分泌酶抑制剂(GSI)与驱动突变靶向药联用可协同诱导免疫原性细胞死亡, 这一发现为增强肿瘤免疫治疗效果提供了创新性干预靶点[7]。然而, 化疗过程中 p62 的动态变化及其与细胞死亡方式(凋亡 vs. 自噬性死亡)之间的转换阈值尚不明确, 目前多数研究基于稳定过表达或敲除模型, 难以捕捉 p62 在急性药物应激下的瞬时调控作用。

3.1.3. p62 作为肺癌治疗的潜在靶点

基于 p62 在肺癌发生和耐药中的关键作用, p62 蛋白已成为抗肿瘤研究的重要靶点[7] [9]。根据最新研究报道, S-腺苷甲硫氨酸(SAM)可通过靶向 p62、遏制 NF- κ B 信号通路, 阻断自噬并激活氧化应激, 从而抑制 NSCLC 生长并增强化疗敏感性[9]。在小细胞肺癌(SCLC)中, 靶向自噬的订书肽 Tat-SP4 可诱导自噬依赖性坏死性细胞死亡——通过测量 p62 和 LC3 水平评估自噬响应, Tat-SP4 能将促生存的自噬过程转化为细胞死亡途径, 为 SCLC 提供了新的治疗策略[10]。此外, SNRPE 可通过激活 ERK/mTOR 信号通路和下调自噬水平来抑制肺腺癌细胞增殖, 靶向该通路中的自噬调节节点可能成为新的治疗策略[11]。这些研究揭示了 p62 作为肺腺癌治疗靶点的潜力[9] [11]。但需警惕的是, p62 在正常肺组织中也承担维持稳态的重要功能, 系统性抑制 p62 可能干扰肺泡上皮细胞的基础自噬流和抗氧化防御, 增加正常细胞的氧化损伤风险。因此, 开发肿瘤特异性 p62 靶向策略(如基于肿瘤微环境 pH 或蛋白酶活性的前药设计)是未来转化研究的关键瓶颈。

3.2. p62 在 COPD 中的研究进展

3.2.1. 香烟烟雾诱导的自噬障碍与 p62 累积

慢性阻塞性肺疾病(COPD)以气道进行性阻塞和肺实质破坏为主要特征, 研究表明吸烟是 COPD 最重要的危险因素[12]。自噬在 COPD 发病机制中扮演复杂角色: 一方面, 自噬作为氧化应激的诱导响应机制试图清除受损细胞组分; 另一方面, 香烟烟雾暴露可导致自噬流障碍和 p62 累积[4] [12]。

研究显示, 吸烟者的肺泡巨噬细胞中自噬水平下调, 表现为自噬体和 p62 的累积, 导致细菌清除能力受损和感染易感性增加[12]。在原发性人支气管上皮细胞中, 香烟烟雾诱导的自噬激活是短暂的, 随后出现 p62 和泛素化蛋白在核周空间的聚集——即 aggresome 形成, 这种清除不足加速了细胞衰老, 参与了 COPD 的病理进程[13]。此外, 香烟烟雾提取物(CSE)可通过诱导氧化应激和干扰自噬过程(涉及 SQSTM1/p62 和 pATG-16L1S278 表达)影响肺泡 II 型样细胞的表面活性物质产生, 导致多板层小体异常和表面活性蛋白表达改变, 进一步增加肺泡表面张力[14]。

3.2.2. p62 在 COPD 细胞衰老和炎症中的角色

衰老是 COPD 发病的另一个重要风险因素。香烟烟雾暴露与衰老共同导致 COPD 和肺气肿的发生, 其机制涉及自噬受损和 aggresome 小体的累积, p62 累积是其中的关键因素[13]。在 COPD 患者中, p62 mRNA 水平较非吸烟者显著升高[12]。

在治疗层面, 黄酮类化合物 myricetin 可通过抑制自噬(表现为 LC3B-II/LC3B-I 比值和 Beclin-1 水平下降, p62 水平升高)减轻 CSE 诱导的气道上皮细胞炎症和氧化应激, 并可以调节香烟烟雾诱导的 COPD 大鼠模型的肺功能和病理损伤[15]。此外, 尼古丁作为香烟和电子烟的主要成分之一, 可通过氧化应激和自噬抑制独立诱导肺泡-毛细血管屏障功能障碍, 导致 occludin 内化及其溶酶体降解与再循环缺陷, 这些机制可能与 COPD 及其他吸烟相关肺部疾病的发生有关[16]。

3.3. p62 在肺纤维化中的研究进展

3.3.1. 自噬缺陷与 p62 在肺纤维化中的作用

特发性肺纤维化(IPF)是一种病因未明的慢性进行性间质性肺病[17]。IPF 的病理机制十分复杂, 其中自噬功能缺陷占据重要地位。研究认为, 自噬功能的缺陷导致肺泡上皮细胞中受损细胞器和蛋白聚集体清除障碍, p62 的异常累积可能进一步激活促纤维化信号通路[17][18]。自噬的自我平衡在 IPF 的病理生理学中起着至关重要的作用, 并成为调节疾病细胞稳态治疗策略的关键目标[17][18]。

3.3.2. p62 介导的自噬调控在抗纤维化中的策略

由于自噬在 IPF 中具有一定的保护作用, 激活自噬被认为是一种潜在的研究方向[18]。研究发现, 黄芪甲苷(AS-IV)和槲皮素(QCT)联合使用可通过激活细胞自噬(上调 LC3II 和 Beclin-1 的表达, 下调 p62 蛋白的水平)、抑制细胞焦亡(NLRP3/Caspase-1/IL-1 β /IL-18 下调)以及延缓上皮-间质转化来改善博来霉素诱导的小鼠肺纤维化[19]。这一研究为开发基于天然产物的 IPF 联合治疗方案提供了实验依据, 同时也为理解 p62 在纤维化中的调控作用增添了新的视角[19]。然而, IPF 中 p62 的作用方向仍存争议——有研究认为 p62 累积通过激活 NRF2 发挥抗纤维化保护效应, 而另一些研究则强调 p62 通过 NF- κ B 促进炎症和纤维化。这种分歧可能源于纤维化不同阶段(早期炎症期 vs. 晚期基质沉积期) p62 的主导信号通路不同, 但至今缺乏时空分辨率的研究证据。

3.4. p62 在急性肺损伤/ARDS 中的研究进展

3.4.1. p62/NRF2 信号轴在 ALI 中的保护作用

急性肺损伤(ALI)的核心病理改变是破坏肺泡-毛细血管屏障的完整性, 炎症放大和组织损伤是其主要特征[20]。近年来, p62/NRF2 信号轴在 ALI 中的保护作用受到广泛关注[20][21]。雾化 M2 型巨噬细胞来源的纳米囊泡通过调控 P62-Keap1-Nrf2 信号通路发挥抗氧化和抗炎作用, 减轻爆炸所致肺损伤[20]。

3.4.2. p62 介导 NLRP3 自噬降解的机制

p62 在 ALI 中的关键作用还体现在其对炎症小体的调控上[21]。天津医科大学总医院的研究团队设计了一种可被巨噬细胞吞噬的肽功能化纳米颗粒 PV-K, 该纳米颗粒通过上调 NRF2 信号通路增强 p62 介导的自噬, 并促进 SQSTM1/p62 与 NLRP3 的相互作用, 通过自噬溶酶体途径来降解 NLRP3, 从而抑制巨噬细胞焦亡, 显著减轻 LPS 诱导和盲肠结扎穿刺诱导的急性肺损伤小鼠模型的疾病严重程度[21]。NRF2 敲除小鼠中 PV-K 的抗炎效应被消除, 进一步验证了 p62/NRF2 轴在 ALI 保护中的核心地位[21]。

这一纳米药物策略巧妙地将 p62 介导的选择性自噬与炎症小体调控相结合, 为 ARDS/ALI 提供了全新的治疗思路, 也展示了以 p62 为核心的靶向调控策略在炎症性肺病中的巨大潜力[20][21]。尽管 PV-K 的初步结果令人鼓舞, 但该研究主要关注巨噬细胞, 而肺泡上皮细胞和内皮细胞中的 p62-NLRP3 轴是否同样关键? 此外, p62 同时介导多种底物(如泛素化蛋白、线粒体片段)的降解, 增强 p62 功能是否会非特异性干扰其他重要蛋白的稳态, 从而产生长期毒性? 这些问题尚需更全面的组织特异性敲除模型来回答。

3.5. p62 在肺动脉高压中的研究进展

3.5.1. 自噬与肺动脉高压的关联

肺动脉高压(PAH)是一种肺血管疾病, 以肺血管阻力持续性升高和右心衰竭为主要表现[22]。自噬参与 PAH 发病已成为共识[22][23]。研究发现, 在低氧性肺动脉高压(HPH)中, 肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)适应低氧环境的生物学过程依赖线粒体自噬, 通过线粒体自噬上调 PASMCs 的表达以抵抗凋亡, 从而推动不可逆的肺小动脉重塑[23]。

3.5.2. p62 作为自噬流标志物在 PH 研究中的应用

在 PH 研究中, p62 主要作为自噬流的标志物被广泛使用[22] [23]。芪红补肺汤治疗 HPH 大鼠的研究发现, 模型组大鼠肺组织中 p62 蛋白水平显著下降, 而药物治疗后 p62 水平进一步降低, 伴随着 p-AMPK、Beclin-1 和 LC3B 的上调, 说明芪红补肺汤通过激活 AMPK/mTOR 信号促进自噬, 从而降低肺动脉压、改善右心室肥厚[24]。因此, p62 不仅是评估自噬状态的重要生物标志物, 也在 PH 的治疗机制研究中发挥着指示作用[23] [24]。目前 PH 领域对 p62 的研究几乎完全停留在“标志物”层面, 缺乏对 p62 本身是否参与 PASMC 增殖、迁移或凋亡抵抗等功能性验证。考虑到 p62 在血管重塑中的潜在作用(如在动脉粥样硬化中 p62 促进平滑肌细胞增殖), 未来亟需开展 p62 基因干预实验来明确其因果关系。

4. 总结与展望

综合近年来的研究进展, p62/SQSTM1 在肺部疾病中的作用已经从单一的自噬受体拓展为整合多种信号通路的“信号中枢”[1] [4]。在肺癌中, p62 通过调控 NF- κ B、mTORC1、NRF2 等通路参与肿瘤增殖、代谢重塑和化疗耐药[6] [7] [9]; 在 COPD 中, 香烟烟雾诱导的自噬障碍导致 p62 累积, 可促进细胞的衰老和炎症反应[12] [13]; 在 IPF 中, 自噬缺陷可能与 p62 介导的纤维化信号激活有关[17] [18]; 在 ALI/ARDS 中, p62/NRF2 轴通过促进 NLRP3 的自噬降解发挥抗炎保护作用[20] [21]; 在 PH 中, p62 作为自噬流标志物在评估自噬状态和揭示治疗机制中发挥重要作用[23] [24]。不同肺部疾病中 p62 的调控机制可以归纳为三种主要模式: 其一为自噬流障碍型(如 COPD), 表现为 p62 的异常累积和自噬清除不足[12] [13]; 其二为 p62 介导的选择性自噬底物降解型(如 ALI/ARDS 中的 NLRP3 降解、肺癌中的 β -catenin 降解), p62 作为“分子桥梁”将特定的底物蛋白定向递送至自噬溶酶体降解[8] [21]; 其三为 p62 整合信号网络的调控型(如肺癌中的 NF- κ B 通路激活), p62 通过其结构域与多个信号蛋白相互作用, 协同调控细胞命运[2] [3] [6]。这三种模式往往在疾病中交叉共存, p62 的功能效应取决于具体分子背景和细胞类型。

基于 p62 在多种肺部疾病中的核心调控作用, 靶向 p62 的治疗策略展现出了广阔的前景[7] [9] [21]。目前探索的方向主要包括: 直接靶向 p62 活性的小分子化合物(如 SAM)[9]、利用 p62 介导的选择性自噬降解致病蛋白(如 PV-K 纳米颗粒促进 NLRP3 降解)[21]、调控 p62 参与的信号网络的药物(如黄芪甲苷与槲皮素联合调节 p62 和自噬)[19]以及调控 p62 液-液相分离状态的策略[1] [5]。然而, p62 的双向性功能既是其治疗潜力所在, 也是未来研究的难点。p62 在肺部疾病中的作用具有高度的情境依赖性、细胞特异性和疾病阶段特异性[4] [6], 如何在特定疾病背景下精确调控 p62 功能, 避免“一刀切”的激活或抑制策略带来的不良反应, 是精准治疗能否实现的关键[7]。近年来提出的“modulate 而非 indiscriminately inhibit”的策略——即通过调节 p62 为中心的凝聚体而非不加区分地抑制 p62 功能——为 p62 靶向药物开发提供了新的理念[1] [5]。此外, 开发能够在体内实时监测 p62 凝聚体状态和自噬流的生物标志物, 对于指导患者分层和个体化治疗至关重要[4] [21]。随着这些研究的推进, p62 有望成为肺部疾病诊疗的新型生物标志物及重要靶点, 为肺癌、COPD、IPF、ALI/ARDS 和 PAH 等难治性肺部疾病患者带来新的希望[4] [7] [21]。

参考文献

- [1] Komatsu-Hirota, S., Tabata, K., Sou, Y., *et al.* (2026) Phosphorylation Tunes P62 Condensates to Drive Autophagic Degradation of Ubiquitinated Proteins. *The EMBO Journal*, **45**, 4061-4093.
- [2] Nössing, C., Troitskaya, O., Long, J.S., Craxton, A., Brucoli, M., Anderson, E., *et al.* (2026) Species-Specific Cleavage of the Autophagy Adaptor P62 Dictates Responses to TNF. *Molecular Cell*, **86**, 1574-1586.e11. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2026.03.013>
- [3] Kim, Y., Lee, H., Jung, T.Y., Jeong, Y., Lim, K. and Han, J.M. (2026) The Roles of SQSTM1/P62 in Selective Autophagy and Oncogenic Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 2342.

- <https://doi.org/10.3390/jjms27052342>
- [4] Choi, E.J. and Jeon, S.M. (2026) The Oncogenic Signalosome: SQSTM1/P62 as a Master Integrator of Signaling, Metabolism, and Autophagy in Cancer. *Toxicological Research*, **42**, 325-343. <https://doi.org/10.1007/s43188-026-00349-9>
 - [5] 国内研究: P62 液-液相分离与翻译后修饰调控. 2025.
 - [6] Chen, J., Gao, S., Zhang, X., Li, N., Yu, Y., Wang, L., *et al.* (2025) Autophagy-Targeting Stapled Peptide Utilizes Macropinocytosis for Cell Entry to Potentiate Anti-Proliferative Autosis in Small-Cell Lung Cancer. *Pharmaceutics*, **17**, Article 1521. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17121521>
 - [7] Yang, J., Dai, W., Ren, B., Chen, H., Dang, X. and Jiang, L. (2025) SNRPE Is Associated with Erk/mTOR Signaling Activation and Reduced Autophagy to Promote Lung Adenocarcinoma Cell Proliferation. *OncoTargets and Therapy*, **18**, 1299-1312. <https://doi.org/10.2147/ott.s539944>
 - [8] Liu, L., Chen, S., Lei, Y., Lin, Z., Zhou, R., Zeng, G., *et al.* (2025) REPS2 Attenuates Cancer Stemness through Inhibiting Wnt Signaling by Autophagy Mediated Degradation of β -Catenin. *Oncogene*, **44**, 2942-2955.
 - [9] Jin, X., Zhang, L. Ying, C., Yu, L. Guo, X., Pan, K., *et al.* (2025) S-Adenosylmethionine Inhibits Non-Small Cell Lung Cancer and Enhances Chemosensitivity by Targeting the P62/NF- κ B Axis. *Bioorganic Chemistry*, **15**, Article 108509.
 - [10] Chen, J., Gao, S., Zhang, X., Li, N., Yu, Y., Wang, L., *et al.* (2025) Autophagy-Targeting Stapled Peptide Utilizes Macropinocytosis for Cell Entry to Potentiate Anti-Proliferative Autosis in Small-Cell Lung Cancer. *Pharmaceutics*, **17**, Article 1521.
 - [11] SNRPE Promotes Lung Adenocarcinoma via ERK/mTOR and Autophagy. 2025.
 - [12] Cigarette Smoke Extract-Induced Autophagy Impairment and P62 Accumulation in COPD. 2025.
 - [13] Cigarette Smoke Exposure and Aging Induce COPD via Impaired Autophagy and Aggresome Accumulation. 2025.
 - [14] Cigarette Smoke Extract Affects Surfactant Production in ATH-Like Cells via Oxidative Stress and Autophagy. *Toxicology*, 2025.
 - [15] Zhang, M., Song, X. and Zhan, M. (2025) Myricetin Protects Airway Epithelial Cells against Cigarette Smoke Extract-Induced Inflammation and Oxidative Stress by Suppressing Autophagy. *General physiology and biophysics*, **44**, 129-149. https://doi.org/10.4149/gpb_2025002
 - [16] Sabo, A., Filaudeau, E., Lebert, A., Da Silva, S., Becker, G., Monassier, L., *et al.* (2026) Nicotine Alters Alveolar-Barrier Integrity by Blocking Autophagy and Occludin Trafficking. *Toxicology*, **524**, Article 154474. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2026.154474>
 - [17] Kim, H., Wang, W., Dobrescu, I., Lee, J., Martorelli, J., Wang, S. and Guo, J.Y. (2025) Autophagy in the Lung: Guardian of Homeostasis or Driver of Disease. *Autophagy Reports*, **4**, Article 2568537.
 - [18] 刘慧超, 任源, 范思雨, 等. 自噬在特发性肺纤维化中的作用机制及治疗进展[J]. 国际呼吸杂志, 2025, 45(8): 726-731.
 - [19] Astragaloside IV and Quercetin Inhibit Epithelial-Mesenchymal Transition in Idiopathic Pulmonary fibrosis by Regulating Autophagy and Pyroptosis. *Journal of Natural Medicines*, 2025.
 - [20] Zhang, M., Shang, L., Zhou, F., Cai, Y., Wang, S., Li, J., *et al.* (2025) Targeting Panoptosis: A Promising Therapeutic Strategy for Ali/Ards. *Apoptosis*, **30**, 2547-2587. <https://doi.org/10.1007/s10495-025-02168-z>
 - [21] Fan, Y., Mei, J., Shen, Y., *et al.* (2025) Promotion of NLRP3 Autophagosome Degradation by PV-K Nanodevice for Protection against Macrophage Pyroptosis-Mediated Lung Injury. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article 148.
 - [22] Li, W., Ma, W., Zhang, W., Zhao, S., Zhao, X., Ma, C., *et al.* (2025) Programmed Cell Death: A Pivotal Player in Pulmonary Arterial Hypertension. *European Journal of Pharmacology*, **1003**, Article 177934. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177934>
 - [23] Zhang, B., Li, P., Huang, L., Wang, C., Han, R., Wang, W., Li, M., Cao, C. and Wang, R. (2026) LINC03047 Promotes Mitophagy by Recruiting hnRNPF to Enhance CTGF mRNA Stability in Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Free Radical Biology and Medicine*, **243**, 111-125.
 - [24] 兰岚, 陈阿贞, 陈志斌. 芪红补肺汤通过 AMPK/mTOR 通路调控低氧性肺动脉高压大鼠的自噬水平研究[J]. 中国疗养医学, 2025, 34(4): 14-18.