

# 自噬在香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病中的作用及研究进展

张欣月\*, 张 骞, 李江娅, 梁丽菊, 翁稚颖#

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2022年1月9日; 录用日期: 2022年2月3日; 发布日期: 2022年2月14日

## 摘 要

香烟烟雾中含有多种有害物质, 其诱导的炎症反应是引发COPD的重要因素。自噬是一种细胞维持自身内环境稳态的重要机制, 即将受损细胞器或大分子物质吞噬并降解的过程。自噬在香烟烟雾诱导的COPD发生与发展中起到重要的作用, 它涉及炎症反应、氧化应激与细胞凋亡等多种生理过程。因此本文以自噬在香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病中的作用及作用机制进行综述。

## 关键词

自噬, 香烟烟雾, 慢性阻塞性肺疾病, 炎症反应

# The Role and Research Progress of Autophagy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Induced by Cigarette Smoke

Xinyue Zhang\*, Qian Zhang, Jiangya Li, Liju Liang, Zhiying Weng#

School of Pharmacy, Kunming Medical University & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Yunnan

Received: Jan. 9<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 3<sup>rd</sup>, 2022; published: Feb. 14<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Cigarette smoke contains a variety of harmful substances, and its induced inflammatory response

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张欣月, 张骞, 李江娅, 梁丽菊, 翁稚颖. 自噬在香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病中的作用及研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 886-891. DOI: 10.12677/acm.2022.122128

is an important factor in COPD. Autophagy is an important mechanism for cells to maintain homeostasis in their internal environment, that is, the process of phagocytosis and degradation of damaged organelles or macromolecules. Autophagy plays an important role in the occurrence and development of COPD induced by cigarette smoke, which involves a variety of physiological processes such as inflammatory response, oxidative stress and apoptosis. Therefore, this paper reviews the role and mechanism of autophagy in chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke.

## Keywords

Autophagy, Cigarette Smoke, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Inflammatory Response

Copyright © 2022 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

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)在全球每年造成至少 300 万人死亡, 已是世界第四大死亡原因[1]。COPD 发病的重要发病机制之一是肺部免疫炎症反应, 其涉及到肺实质与肺血管系统, 吸烟是导致这种炎症反应的首要原因, 香烟以及电子烟所产生的烟雾中含有多种有毒气体及颗粒[2], 在吸烟者中观察到的肺气肿常始于小细支管的呼吸性支气管增厚与狭窄, 这些细支管的病变成为吸烟 COPD 患者呼吸障碍的主要病变部位[3]。自噬是细胞在自噬相关基因的调控下利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质的过程[4]。近年来诸多研究发现自噬与支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺癌与肺动脉高压等肺部疾病有密切关系, 研究人员发现在吸烟 COPD 早期患者肺上皮组织中检测出大量自噬蛋白以及自噬标志物, 在疾病后期检测出与细胞凋亡相关的酶, 这表明自噬在香烟烟雾诱导的 COPD 早期可对疾病起到一定的保护作用, 而在疾病进程发展到后期时过度的自噬开始诱导肺上皮细胞的凋亡反应, 继而加重患者的疾病程度[5]。因此自噬在香烟烟雾诱导的 COPD 中发挥着重要且复杂的作用。

## 2. 香烟烟雾(Cigarette Smoke, CS)与慢性阻塞性肺疾病

### 2.1. 香烟烟雾的化学成分

吸烟是 COPD 的重要致病因素, 绝大多数 COPD 病例是由主动暴露与香烟烟雾所导致的, 香烟以及电子烟所产生的烟雾均可诱导肺部疾病及血管、肿瘤等相关并发症, 相关研究显示吸烟者相比于不吸烟者预期寿命缩短至少 10 年[6]。香烟燃烧所产生的烟雾中有约 45%由吸烟者主动吸入, 而剩余的 55%则被释放于空气环境中, 造成更多人的被动环境香烟烟雾吸入, 香烟烟雾中含有至少 3500 种化合物, 其中多种化合物是有毒, 致癌和致突变的化学物质, 如苯、2-萘胺、镍、镉与苯并(a)芘等[7]。

### 2.2. 香烟烟雾诱发慢性阻塞性肺疾病的机制

长期吸入香烟烟雾会激活和释放炎症细胞, 造成肺部的持续炎症反应, 从而促使气道与肺组织重塑, 包括小气道纤维化与肺气肿性肺组织破坏[8]。香烟烟雾已经被证实与多种炎症反应标志物与促炎细胞因子水平的升高有密切关联, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 与 IL-8 等, 且香烟烟雾还具有降低抗炎细胞因子的能

力, 如 IL-10 [9], IL-10 及 IL-10 细胞因子家族在炎症性疾病中起着不可或缺的作用, IL-10 自身可以抑制促炎反应并且限制由炎症反应所引起的组织破坏, 其细胞因子家族成员如 IL-19、IL-20、IL-22 与 IL-24 等对于维持组织上皮层的完整性与稳态起着至关重要的作用[10]。吸烟诱导炎症反应的核心机制之一是 NF- $\kappa$ B 信号通路, 在正常细胞中, 由 p65 与 p50 亚基组成的 NF- $\kappa$ B 以通过与细胞内其抑制剂 I $\kappa$ B 结合的非活性形式存在于细胞质中[11]。香烟烟雾作为环境刺激物致使 NF- $\kappa$ B 磷酸化而激活, 当受到环境刺激时, NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B 非活性形式复合物通过 I $\kappa$ B 激酶(IKK)使 I $\kappa$ B 磷酸化而激活 NF- $\kappa$ B, 活化的 NF- $\kappa$ B 由细胞质易位至细胞核内诱导参与免疫调节和炎症反应的 400 多种基因的转录, 包括酶、细胞因子、粘附分子与血管生成因子等, 继而引发炎症反应的发生与扩大[12]。香烟烟雾同时通过诱导氧化应激反应促使 COPD 的发生, 香烟烟雾中的活性氧(ROS)与活性氮(RNS)类氧化剂通过形成脂质过氧化产物如丙烯醛等来激活应激激酶 JNK、MAPK、p38 与氧化还原敏感转录因子 NF- $\kappa$ B 等来增强炎症反应[13]。

### 3. 自噬(Autophagy)与慢性阻塞性肺疾病

#### 3.1. 自噬概述

自噬是一种对生存、分化、发育以及内环境稳态非常重要的溶酶体降解途径, 自噬在生物体内主要起到适应性作用, 以保护生物体免受各种病理损害, 包括感染、癌症、神经变性、衰老以及心脏疾病等[14]。自噬分为自噬起始、自噬体膜延伸和自噬溶酶体形成三个过程, 其由自噬相关基因(autophagy related gene, ATG)调控来对应激条件做出适应性应答, 如炎症反应、营养缺乏、能量耗尽或氧化应激等[15]。在受到外界条件刺激时, 无核糖体附着的粗面内质网脱落其部分双层膜覆盖部分需要在细胞内降解的物质形成自噬体, 其后通过溶酶体来降解其内容物如细胞质、细胞器、蛋白质等以满足细胞代谢与细胞器更新所需[16]。根据细胞内物质进入溶酶体途径的不同可将自噬分为三类, 即巨自噬, 以内质网衍生的膜覆盖降解物其后与溶酶体结合以分解其内容物的过程; 微自噬, 溶酶体直接通过吞噬作用使细胞中的“长寿蛋白质(long-lived proteins)”降解; 分子伴侣介导的自噬, 细胞内的可溶性蛋白质与分子伴侣结合并被转运至溶酶体而后被消化的过程[17] [18] [19]。越来越多的研究证据表明自噬在免疫反应方面具有重要的作用, 其涉及范围包括细胞的自主防御与多细胞免疫应答的协调作用, 这些作用主要与自噬与炎症信号级联反应之间的串扰效应有关[20]。研究人员发现在 LPS 的处理下, 进行了自噬相关基因 ATG5 敲减处理的 Caco-2 细胞(人克隆结肠腺癌细胞)与 HT-29 细胞(人结直肠腺癌细胞)相较于正常细胞其促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-8 与 TNF- $\alpha$  显著上调, 且 MDA (丙二醛)与 SOD (超氧化物歧化酶)等氧化应激反应标志物明显增多, 这表明了受自噬相关基因 ATG 调控的自噬反应对体外人结直肠腺癌细胞的炎症反应与氧化应激反应都具有一定的抑制作用[21]。诸多炎症级联反应可驱动 NF- $\kappa$ B 依赖性转录, 而 NF- $\kappa$ B 依赖性转录又会促进炎症反应进程与骨髓细胞的募集, 自噬可以调节基质微环境与肿瘤细胞中的 NF- $\kappa$ B 信号通路传导[22]。研究显示在近端 TEC 细胞(近端肾小管上皮细胞)中由自噬相关基因 ATG5 介导的自噬可以有效抑制 G2/M 细胞周期阻滞与肾纤维化, 为证明自噬在调节受损的近端肾小管上皮细胞引起的炎症反应的机制, 研究人员对近端肾小管特异性自噬缺陷的小鼠上进行单侧输尿管结扎处理以建立单侧输尿管梗阻模型, 其后发现肾小管上皮细胞中 ATG5 基因的缺失显著得损害了自噬通量, 继而导致了肾脏中 NF- $\kappa$ B 的激活、巨噬细胞与淋巴细胞浸润以及多种促炎细胞因子的增加, 而过表达的 ATG5 则阻碍了 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 有效减轻了由其介导的一系列炎症反应, 这表明由 ATG5 介导的自噬靶向调控了 NF- $\kappa$ B 信号通路以抑制炎症反应的发生[23]。

#### 3.2. 自噬与香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病

呼吸道内的持续性炎症反应是包括 COPD 在内的诸多慢性呼吸系统疾病的发病基础, COPD 主要由

个体遗传易感性与环境危险因素影响共同引起,包括长期接触微生物、大气颗粒、刺激物、污染物、过敏原与有毒分子等,香烟烟雾所产生的多种气相与固相有害物质是引发 COPD 的关键因素之一,自噬对肺部的炎症反应调控起到重要作用,其调控作用时双向的,在疾病的早期过程中自噬对抑制肺部炎症至关重要,而当疾病发展至后期时这种正向调节作用开始不受控制,持续的自噬反应可能对肺上皮细胞有害,甚至进一步加重肺损伤[24]。大量研究结果表明在 COPD 患者肺上皮细胞、体外细胞以及动物 COPD 疾病模型中自噬被异常激活,包括选择性自噬、线粒体自噬等[25],高浓度(5%~20%)的香烟烟雾或香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)能明显增加自噬通量,且诱导肺部上皮细胞凋亡,这些反应可能会进一步扩大气道炎症并促使粘液分泌增多[26],自噬基因 *Map1lc3b*、*Pink1* 与 *Hdac6* 的表达下调保护了香烟烟雾对小鼠所造成的肺气肿与粘膜纤毛清除功能缺失[27]。而在另一项体外研究中,当使用较低浓度(0.5%~1%)的香烟烟雾提取物对细胞进行干预时,以 siRNA 敲减自噬相关基因 *Pink1* 等或以特异性抑制剂对其进行抑制所导致的自噬反应缺失则增强了香烟烟雾所诱导的肺部上皮细胞的衰老,这表明在相对轻度的 COPD 疾病模型中,自噬反应对上皮细胞在香烟烟雾暴露时所受损害具有一定的保护作用[28]。氧化应激反应增强与细胞氧化/抗氧化功能的失衡同样是 COPD 发病的重要机制之一,而在此过程中自噬受到过量 ROS 生成所致的氧化应激反应的调控,而自噬与氧化应激反应之间的联系同时涉及到细胞的炎症反应,因此在 COPD 中自噬、氧化应激与炎症反应具有密切且复杂的联系[29]。ROS 的大量生成或氧化/抗氧化功能失衡所引起的 ROS 失调诱导了氧化应激反应的发生,继而导致了蛋白质、脂质与细胞器等氧化损伤,由氧化应激反应所诱导的大分子与细胞器等的氧化损伤可激活自噬途径,以此来代谢降解受损大分子与细胞器等,从而维持细胞的内环境稳态[30]。然而长时间持续的自噬过度激活会使其对细胞内环境稳态的调节崩溃,从而诱导氧化还原敏感转录因子例如 *NF- $\kappa$ B* 的激活,继而导致炎症信号通路激活,使肺部炎症反应持续发生并扩大,自噬对内环境稳态调控机制的崩溃在诱导氧化还原敏感转录因子激活的同时会诱导细胞凋亡,致支气管程序性细胞死亡而加重 COPD 的程度,使用  $H_2O_2$  长时间诱导 ARPE-19 细胞(人视网膜上皮细胞)使其处于氧化应激与氧化/抗氧化功能失衡时,其细胞内自噬蛋白 *Beclin1*、*ATG3*、*ATG7* 与 *ATG9* 等表达显著增多,且细胞内凋亡信号通路相关因子 *BAX*、*caspase-9*、*caspase-3* 等明显上调,而使用丹参酮 IIA 磺酸钠(STS)激活 *PI3K/AKT/mTOR* 通路以抑制自噬反应时,细胞内自噬相关蛋白以及相关凋亡因子表达水平均显著下调,这表明在持续高强度的氧化应激与氧化/抗氧化功能失衡时,自噬对细胞内环境稳态的调控作用崩溃后其长期激活会导致细胞凋亡增强[31][32]。

#### 4. 结语

综上所述, COPD 发病机制复杂,涉及炎症反应、氧化/抗氧化功能失衡、蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多个方面,它们相互作用,形成了复杂的致病机制。吸烟产生的香烟烟雾诱导的炎症反应是其发病的重要因素,自噬在其过程中发挥着复杂且重要的作用,在 COPD 的某些过程中自噬作为维持细胞内环境稳态的重要一环对 COPD 进程起着积极作用,而在一些特殊生理状况下自噬的失衡会加重 COPD 的病情发展。其中生理调节机制尚不十分明确,有待进一步研究对其潜在机制的挖掘。自噬反应与 COPD 之间联系的进一步研究将为治疗 COPD 提供新的靶点与方向。

#### 基金项目

国家自然科学基金资助项目(No. 81860012 腺苷酸环化酶 AC2 亚型在慢性阻塞性肺病疾病发病中的作用及其分子机制研究)。

#### 参考文献

- [1] Rabe, K.F. and Watz, H. (2017) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet*, **389**, 1931-1940.



- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9)
- [2] Bartał, M. (2005) COPD and Tobacco Smoke. *Monaldi Archives for Chest Disease*, **63**, 213-25. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2005.623>
- [3] Hogg, J.C. and Timens, W. (2009) The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **4**, 435-459. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145>
- [4] 宋斯佳, 罗淼. 自噬在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(78): 38-39. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.78.021>
- [5] Chen, Z.H., Kim, H.P., Sciruba, F.C., Lee, S.J., Feghali-Bostwick, C., Stolz, D.B., Dhir, R., Landreneau, R.J., Schuchert, M.J., Yousem, S.A., Nakahira, K., Pilewski, J.M., Lee, J.S., Zhang, Y., Ryter, S.W. and Choi, A.M. (2008) Egr-1 Regulates Autophagy in Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE*, **3**, e3316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003316>
- [6] Jha, P., Ramasundarahettige, C., Landsman, V., Rostron, B., Thun, M., Anderson, R.N., McAfee, T. and Peto, R. (2013) 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *New England Journal of Medicine*, **368**, 341-350. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1211128>
- [7] Valavanidis, A., Vlachogianni, T. and Fiotakis, K. (2009) Tobacco Smoke: Involvement of Reactive Oxygen Species and Stable Free Radicals in Mechanisms of Oxidative Damage, Carcinogenesis and Synergistic Effects with Other Respirable Particles. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **6**, 445-462. <https://doi.org/10.3390/ijerph6020445>
- [8] Aghapour, M., Raee, P., Moghaddam, S.J., Hiemstra, P.S. and Heijink, I.H. (2018) Airway Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Cigarette Smoke Exposure. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **58**, 157-169. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0200TR>
- [9] Arnson, Y., Shoenfeld, Y. and Amital, H. (2010) Effects of Tobacco Smoke on Immunity, Inflammation and Autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, **34**, J258-J265. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.003>
- [10] Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N.K., Valdez, P.A. and Hymowitz, S.G. (2011) Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annual Review of Immunology*, **29**, 71-109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>
- [11] Lawrence, T. (2009) The Nuclear Factor NF- $\kappa$ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **1**, Article ID: a001651. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651>
- [12] Ahn, K.S. and Aggarwal, B.B. (2005) Transcription Factor NF- $\kappa$ B: A Sensor for Smoke and Stress Signals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1056**, 218-233. <https://doi.org/10.1196/annals.1352.026>
- [13] Rahman, I. (2002) Oxidative Stress and Gene Transcription in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Antioxidant Therapeutic Targets. *Current Drug Targets: Inflammation & Allergy*, **1**, 291-315. <https://doi.org/10.2174/1568010023344607>
- [14] Levine, B. and Kroemer, G. (2008) Autophagy in the Pathogenesis of Disease. *Cell*, **132**, 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.018>
- [15] Cao, W., Li, J., Yang, K. and Cao, D. (2021) An Overview of Autophagy: Mechanism, Regulation and Research Progress. *Bulletin du Cancer*, **108**, 304-322. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.11.004>
- [16] Kang, S., Shin, K.D., Kim, J.H. and Chung, T. (2018) Autophagy-Related (ATG) 11, ATG9 and the Phosphatidylinositol 3-Kinase Control ATG2-Mediated Formation of Autophagosomes in Arabidopsis. *Plant Cell Reports*, **37**, 653-664. <https://doi.org/10.1007/s00299-018-2258-9>
- [17] Stavoe, A.K.H. and Holzbaur, E.L.F. (2020) Neuronal Autophagy Declines Substantially with Age and Is Rescued by Overexpression of WIPI2. *Autophagy*, **16**, 371-372. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1695401>
- [18] Ghosh, A.K., Mau, T., O'Brien, M., Garg, S. and Yung, R. (2016) Impaired Autophagy Activity Is Linked to Elevated ER-Stress and Inflammation in Aging Adipose Tissue. *Aging*, **8**, 2525-2537. <https://doi.org/10.18632/aging.101083>
- [19] Oshima, M., Seki, T., Kurauchi, Y., Hisatsune, A. and Katsuki, H. (2019) Reciprocal Regulation of Chaperone-Mediated Autophagy/Microautophagy and Exosome Release. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **42**, 1394-1401. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00316>
- [20] Cadwell, K. (2016) Crosstalk between Autophagy and Inflammatory Signalling Pathways: Balancing Defence and Homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, **16**, 661-675. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.100>
- [21] Zhou, M., Xu, W., Wang, J., Yan, J., Shi, Y., Zhang, C., Ge, W., Wu, J., Du, P. and Chen, Y. (2018) Boosting mTOR-Dependent Autophagy via Upstream TLR4-MyD88-MAPK Signalling and Downstream NF- $\kappa$ B Pathway Quenches Intestinal Inflammation and Oxidative Stress Injury. *eBioMedicine*, **35**, 345-360. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.035>
- [22] Monkkonen, T. and Debnath, J. (2018) Inflammatory Signaling Cascades and Autophagy in Cancer. *Autophagy*, **14**,

- 190-198. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1345412>
- [23] Peng, X., Wang, Y., Li, H., Fan, J., Shen, J., Yu, X., Zhou, Y. and Mao, H. (2019) ATG5-Mediated Autophagy Suppresses NF- $\kappa$ B Signaling to Limit Epithelial Inflammatory Response to Kidney Injury. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 253. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1483-7>
- [24] Racanelli, A.C., Kikkers, S.A., Choi, A.M.K. and Cloonan, S.M. (2018) Autophagy and Inflammation in Chronic Respiratory Disease. *Autophagy*, **14**, 221-232. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1389823>
- [25] Mizumura, K., Cloonan, S.M., Nakahira, K., Bhashyam, A.R., Cervo, M., Kitada, T., Glass, K., Owen, C.A., Mahmood, A., Washko, G.R., Hashimoto, S., Ryter, S.W. and Choi, A.M. (2014) Mitophagy-Dependent Necroptosis Contributes to the Pathogenesis of COPD. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 3987-4003. <https://doi.org/10.1172/JCI74985>
- [26] Zhang, Y., Huang, W., Zheng, Z., Wang, W., Yuan, Y., Hong, Q., Lin, J., Li, X. and Meng, Y. (2021) Cigarette Smoke-Inactivated SIRT1 Promotes Autophagy-Dependent Senescence of Alveolar Epithelial Type 2 Cells to Induce Pulmonary Fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **166**, 116-127. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.013>
- [27] Ahmad, T., Sundar, I.K., Lerner, C.A., Gerloff, J., Tormos, A.M., Yao, H. and Rahman, I. (2015) Impaired Mitophagy Leads to Cigarette Smoke Stress-Induced Cellular Senescence: Implications for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The FASEB Journal*, **29**, 2912-2929. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268276>
- [28] Fujii, S., Hara, H., Araya, J., Takasaka, N., Kojima, J., Ito, S., Minagawa, S., Yumino, Y., Ishikawa, T., Numata, T., Kawaishi, M., Hirano, J., Odaka, M., Morikawa, T., Nishimura, S., Nakayama, K. and Kuwano, K. (2012) Insufficient Autophagy Promotes Bronchial Epithelial Cell Senescence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oncotimmunology*, **1**, 630-641. <https://doi.org/10.4161/onci.20297>
- [29] Ornatowski, W., Lu, Q., Yegambaram, M., Garcia, A.E., Zemskov, E.A., Maltepe, E., Fineman, J.R., Wang, T. and Black, S.M. (2020) Complex Interplay between Autophagy and Oxidative Stress in the Development of Pulmonary Disease. *Redox Biology*, **36**, Article ID: 101679. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101679>
- [30] Cordani, M., Sánchez-Álvarez, M., Strippoli, R., Bazhin, A.V. and Donadelli, M. (2019) Sestrins at the Interface of ROS Control and Autophagy Regulation in Health and Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 1283075. <https://doi.org/10.1155/2019/1283075>
- [31] Yao, H. and Rahman, I. (2011) Current Concepts on Oxidative/Carbonyl Stress, Inflammation and Epigenetics in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **254**, 72-85. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.10.022>
- [32] Han, D., Wu, X., Liu, L., Shu, W. and Huang, Z. (2018) Sodium Tanshinone IIA Sulfonate Protects ARPE-19 Cells against Oxidative Stress by Inhibiting Autophagy and Apoptosis. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 15137. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33552-2>