

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201010.1134.010.html\(2020-10-10\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201010.1134.010.html(2020-10-10))

## 自噬在皮肤光损伤中的作用\*

白根龙, 王姿月 综述, 王 萍, 陈爱军<sup>△</sup> 审校  
(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

**[摘要]** 由紫外线(UV)辐照诱导的皮肤损伤可以引起一系列的 DNA 损伤反应信号通路的激活,包括细胞周期停滞、DNA 损伤修复等,如果损伤不可修复,还可引起细胞凋亡。自噬是机体维持稳态的重要生物学过程,可以清除不需要的或受损的蛋白、脂质和细胞器。近年来越来越多的研究发现自噬在皮肤光损伤过程中具有重要作用,因此笔者综述了 UV 调节自噬的机制,以及自噬在调节细胞对 UV 诱导的光损伤中的作用。

**[关键词]** 自噬;光损伤;光老化;皮肤

**[中图分类号]** R751 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)06-1044-04

## Roles of autophagy in UV-induced skin damage\*

BAI Genlong, WANG Ziyue, WANG Ping, CHEN Aijun<sup>△</sup>

(Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

**[Abstract]** Skin damage induced by UV irradiation can cause activation of a series of DNA damage response signaling pathways, such as cell cycle arrest, DNA damage repair, ect, if the damage is irreparable, it can also cause apoptosis. Autophagy is an important biological process for the body to maintain homeostasis by removing unnecessary or damaged proteins, lipids and organelles. Recent years, increasing studies have identified an important role for autophagy in the process of skin photodamage, therefore this article reviewed the mechanisms of UV-regulated autophagy and the role of autophagy in regulating cellular responses to UV-induced photodamage.

**[Key words]** autophagy; photodamage; photoaging; skin

紫外线(ultraviolet, UV)是引起皮肤光损伤及光致皮肤肿瘤的主要外源性因素。UV 根据波长可分为 UVA(315~400 nm)、UVB(280~315 nm)及 UVC(100~280 nm)。其中以 UVA 波长最长且最为丰富, UVA 可部分被表皮吸收,大部分可穿透至真皮,其中 20%~30%可到达皮肤真皮深部;UVB 在太阳光中含量相对较少,70%作用于表皮,10%可穿透至真皮上部,而 UVC 则在到达地面之前被臭氧层所过滤,因此,引起皮肤光损伤的 UV 主要为 UVA 及 UVB<sup>[1]</sup>。皮肤光损伤可分为急性光损伤和慢性光损伤,前者主要引起急性炎症反应,而后者即为光老化,两者在皮肤受 UV 照射后均会出现,共同参与 UV 所致皮肤光生物学变化<sup>[2]</sup>。自噬是维持机体细胞稳态的重要生物学过程,研究表明自噬参与了 UV 所致皮肤光损伤过程。本文就自噬在皮肤光损伤中的研究进展进行综述。

### 1 UV 所致皮肤光损伤

UVB 可被表皮角质形成细胞的 DNA 所吸收,并直接导致 DNA 损伤,生成一系列光化产物,其中最常见的是环丁烷嘧啶二聚体(cyclobutane pyrimidine dimers, CPDs),其次为 6-4 嘧啶光产物(pyrimidine-(6-4)-pyrimidone, 6-4PPs), 6-4PPs 分子较大,但比 CPDs 更容易被有效修复<sup>[3]</sup>,因此在修复失败及光损伤严重时,CPDs 是 UVB 导致 DNA 突变的最常见原因(约 80%)<sup>[4-5]</sup>。

UVA 导致 DNA 损伤所引起的光化产物的产生远远少于 UVB,且既往认为这些光化产物是无害的<sup>[6]</sup>,因此 UVA 所致光化产物的产生及其对皮肤损伤的影响仍存在争议。但近来有研究发现 UVA 也可引起 CPDs 的形成,并在 UVA 所引起的皮肤损伤中显著增加<sup>[7]</sup>,而 6-4PPs 则无明显改变<sup>[8]</sup>。UVA 引起 DNA 损伤所导致的 CPDs 主要为 T-T 二聚体,其存

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81874238)。 作者简介:白根龙(1988—),主治医师,硕士,主要从事皮肤性病研究 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:cajhx@aliyun.com。

在的时间较 UVB 所致的 CPDs 更长<sup>[9]</sup>。有学者认为 UVA 所引起的 CPDs 蓄积及皮损处 DNA 损伤修复失败是 UVA 所致皮肤损伤的重要原因<sup>[7]</sup>。UV 导致 DNA 损伤后可激活 DNA 的损伤修复过程、阻滞细胞周期及激活凋亡通路,其中阻滞细胞周期可促进光化产物的识别并修复,但若 DNA 受到广泛损伤且无法修复时细胞凋亡将被启动,而未经凋亡并存活细胞会进一步增殖替代死亡的细胞继而维持组织的稳态,该过程若出现失衡则会导致损伤细胞出现癌变,进而导致皮肤肿瘤的发生<sup>[10-11]</sup>。其中最重要的为已发现的肿瘤抑制分子 p53,其参与 DNA 损伤修复、原癌基因表达等过程,并通过抑制细胞周期、促进细胞凋亡清除损伤细胞或阻止原癌基因表达发挥作用<sup>[12-13]</sup>。当 UV 照射导致 DNA 损伤,可激活相应的感受器分子识别单链 DNA(ssDNA)并形成复合物,稳定 p53 表达水平阻滞细胞周期继而为 DNA 损伤修复提供充足的时间,并阻止受损细胞的增殖。研究发现着色性干皮病基因组(xeroderma pigmentosum complementation group C,XPC)及受损 DNA 结合蛋白 2(damage-specific DNA-binding protein 2,DDB2)分子可促进感受器分子向 DNA 损伤部位聚集,并促进细胞周期阻滞通路<sup>[14]</sup>。

## 2 自噬参与 UV 导致的 DNA 损伤修复

UVB 照射可直接快速激活磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase,AMPK),紫外线抵抗相关基因(UV radiation resistance-associated gene,UVRAG)及 p53 并激活自噬<sup>[15-16]</sup>,而 p53 的激活可进一步诱导自噬激活相关分子 AMPK、结节性硬化症复合体 2(tuberous sclerosis complexes 2,TSC2)、Sestrin1 及 Sestrin2 的转录<sup>[17]</sup>。在基因毒性应激反应过程中,Sestrin1 及 Sestrin2 可与 AMPK、TSC1 及 TSC2 相互作用并抑制 mTOR 信号通路<sup>[18]</sup>,而基因毒性应激反应是自噬的触发因素,因此 UV 导致的 DNA 损伤修复受到自噬的调节。有研究发现当敲低自噬关键基因 Atg5、7、12 及 14 后可妨碍 UVB 所致 DNA 损伤的修复过程,其中当敲低 Atg5 后,自噬的缺乏将导致 Twist1 的聚集并通过蛋白激酶 B(AKT)信号通路激活转录抑制复合物 E2F4-RBL2,E2F4-RBL2 复合物可抑制 XPC 的转录并导致 DNA 损伤的聚集<sup>[19]</sup>。此外,p300 为 DDB2 聚集的关键分子,研究发现 UVB 照射后,如自噬缺乏则会引起 Twist1 与 p300 的结合,并抑制 p300 的产生,从而影响 DDB2 向 CPDs 聚集,表明 DDB2 识别 UV 导致的 DNA 损伤也是依赖于自噬<sup>[19]</sup>。也有研究表明自噬缺乏时在 p62 的作用下 Twist1 可持续存在<sup>[20]</sup>,提示自噬调节 DNA 损伤修复过程依赖于 Twist1。自噬的发生依赖于 AMPK 的激活,UVB 照

射后可激活 AMPK,促进 XPC 蛋白生成并修复 CPDs,当敲低 AMPK 基因则会抑制 CPDs 的修复,但研究发现该过程并不影响 6-4PPs 的修复<sup>[21]</sup>,进一步说明了自噬可正向调节 UVB 所致 DNA 损伤修复过程。

自噬激活分子 UVRAG 最初在遗传筛选中被鉴定为与全基因组核苷酸剪切修复(global genome nucleotide excision repair,GG-NER)相关<sup>[22]</sup>,而 UVRAG 在 DNA 损伤修复中的作用仍不清楚。有研究发现 UVRAG 可促进 DDB1 及 DDB2 向 UV 所导致的 DNA 损伤部位聚集并与 DDB1 相结合,当敲低 UVRAG 后在核苷酸剪切修复(NER)启动时可抑制 DNA 从 DDB1 向 XPC 转运,但 UVRAG 激活自噬及 GG-NER 的过程是相互独立的<sup>[23]</sup>,提示 UVRAG 可以作为同时激活 DNA 损伤修复和自噬的信号传导中枢。

磷酸酶张力蛋白(phosphatase and tensin homolog,PTEN)可抑制 mTOR 并促进自噬的发生,但研究发现在 UVB 照射所致的 DNA 损伤应答过程中 PTEN 可被 Sestrin2 抑制<sup>[24]</sup>,而抑制 PTEN 后会下调 XPC 并影响 GG-NER 过程<sup>[25]</sup>,提示 PTEN 可正向调节 UVB 所致的 DNA 损伤。

## 3 自噬与 UV 所致的氧化应激过程

自噬在氧化应激应答过程中具有重要作用<sup>[26]</sup>,但关于 UVA 所致氧化应激中自噬的作用研究尚少。有研究发现 UVA 照射后,若自噬缺失可导致表皮角质形成细胞中氧化磷脂及氧化蛋白的聚集,提示 UVA 所诱导的氧化应激可触发自噬并清除氧化产物,当用单态氧淬灭剂 NaN<sub>3</sub> 处理后可抑制 UVA 所诱导的自噬<sup>[27]</sup>,抗氧化剂则可抑制 UVB 照射后所引起的人真皮成纤维细胞的自噬<sup>[28]</sup>。此外,UVA 照射促进角质形成细胞中氧化磷脂、氧化胆固醇及胆固醇的增加,而 25-羟基胆固醇(25-hydroxycholesterol,25-OH)在角质形成细胞中可促进自噬的发生<sup>[27-28]</sup>。这些研究均提示 UV 诱导的活性氧(reactive oxygen species,ROS)产物可激活自噬。

此外,有研究发现在黑素细胞中,UVA 照射后自噬激活蛋白 Sestrin2 会降低核转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2,Nrf2)的表达水平并促进 ROS 产物的生成<sup>[17]</sup>,而自噬缺失则可促进 Nrf2 依赖的抗氧化应答过程<sup>[27]</sup>。这些研究表明自噬在 UVA 诱导的氧化应激损伤应答过程中起着复杂的作用:其可清除氧化蛋白及脂质并在不同的细胞中减少抗氧化反应。

## 4 自噬与 UV 导致的细胞增殖及凋亡

在正常皮肤中,UV 照射后可引起相应细胞出现增殖及凋亡,而补充性的增殖细胞可替代凋亡的细胞并维持组织稳态,且该过程受到严格的机制调节,以

防细胞出现癌变<sup>[29]</sup>。有研究发现当敲除激活自噬的相关基因 AMPK、Sestrin 2、Beclin1、Atg5 和 UVRAG 后可导致皮肤和皮肤癌细胞对 UVB 照射所诱导的细胞凋亡更为敏感,提示自噬具有抑制凋亡并对细胞存活具有保护作用<sup>[30]</sup>,但也有研究认为自噬促进了 UVB 所诱导的细胞凋亡过程<sup>[28]</sup>。UVB 照射后,自噬的发生可抑制 p62 的表达,并阻断 p62 所介导的 p38 激活及接下来的细胞凋亡过程<sup>[16]</sup>。而 UVB 照射后同样可增加自噬激活分子 Sestrin2 的产生并促进细胞的存活<sup>[31]</sup>,表明由 UVB 照射所触发的自噬可促进细胞的存活并抑制细胞凋亡。自噬激活相关分子 AMPK 可调节 XPC 的表达并促进 UVB 照射所引起的 DNA 损伤修复过程并抑制细胞增殖<sup>[21]</sup>,提示 AMPK 在调节自噬、增殖及凋亡过程中具有重要作用。

## 5 自噬与皮肤光损伤所致肿瘤

光损伤是由环境因素(主要是 UV 照射)导致,其进一步可引起光老化并导致皮肤增厚、下垂及皱纹出现等表现。UVA 及 UVB 均能通过增加 ROS 产物及 DNA、脂质及蛋白的氧化损伤而导致光老化,同时导致抗氧化酶的减少<sup>[24,32]</sup>。UVA 导致的 ROS 产物可使磷脂蛋白氧化并形成氧化磷脂蛋白,而自噬可降解这些氧化产物<sup>[27]</sup>,并阻止由于过多氧化蛋白产物蓄积所导致的光损伤。光损伤也是许多皮肤肿瘤发生的主要环境因素之一,自噬参与皮肤肿瘤发生,如自噬可通过促进 ROS 产物的清除、DNA 修复及降解原癌基因 p62 而抑制肿瘤发生<sup>[19,33]</sup>。而自噬调节分子在临床被作为皮肤肿瘤及其他疾病治疗的方向,有研究报告 AMPK 可被 UVB 所激活并引起自噬<sup>[16]</sup>,促进 DNA 修复<sup>[21]</sup>,抑制细胞增殖并促进凋亡<sup>[31]</sup>。而在皮肤肿瘤中,AMPK 的激活减少,因此,作用于 AMPK 可能会抑制肿瘤的生长,有体内研究发现 AMPK 激活剂二甲双胍及阿卡地新(AICAR)可抑制 UVB 所导致的皮肤肿瘤生长<sup>[21]</sup>。雷帕霉素为 mTOR 抑制剂,有研究发现在其处理 UV 照射的细胞后可通过下调 Twist1 而引起 XPC 水平的增加<sup>[19]</sup>,从而减少皮肤肿瘤中 UV 所导致的 p53 突变发生<sup>[34]</sup>。因此,以上研究均表明自噬在 UVB 应答过程中具有肿瘤抑制的功能。

在自噬缺失或 UVA 照射后导致 p62 增加时,蓄积的 p62 在与许多促癌蛋白的相互作用过程中扮演着信号中枢的作用,既往研究认为自噬通过 p62 的降解而发挥肿瘤抑制作用。Twist1 是参与上皮间充质转化的转录因子,p62 可与 Twist1 结合并稳定该分子,在体外实验中通过该作用 p62 促进皮肤肿瘤细胞的增殖和迁移,在 SCC 的动物模型中,p62-Twist1 相互作用也可促进肿瘤的生长和转移<sup>[20]</sup>。此外,p62 与

TRAF6 及与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的死亡结构域相互作用可激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,激活的 NF- $\kappa$ B 信号通路可促进 Ras 介导的肿瘤形成<sup>[35]</sup>。p62 还可以通过在遗传毒性、氧化或代谢应激时促进细胞存活并通过提供维持高增殖率所必需的大分子来促进肿瘤发展。有研究发现 p62 在皮肤鳞状细胞癌进展过程中具有促癌作用,可促进皮肤鳞状细胞癌细胞的存活并扩大 DNA 的损伤。

综上,皮肤在 UV 照射后的光损伤发生过程中,自噬通过不同的信号通路参与了光损伤所导致的皮肤细胞 DNA 损伤修复、氧化应激、增殖及凋亡过程,并影响皮肤肿瘤的发生与发展。随着对自噬在皮肤光损伤机制中的进一步研究,针对这些重要通路、分子的靶向治疗将有助于临床对于光损伤所导致皮肤病的防治。

## 参考文献

- [1] WILSON S R, MADRONICH S, LONGSTRETH J D, et al. Interactive effects of changing stratospheric ozone and climate on tropospheric composition and air quality, and the consequences for human and ecosystem health[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2019, 18(3):775-803.
- [2] AWAD F, ASSRAWI E, LOUVRIER C, et al. Photoaging and skin cancer: Is the inflammatory the missing link? [J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 172:131-137.
- [3] ZHANG M, WANG L, ZHONG D. Photolyase: Dynamics and Mechanisms of Repair of Sun-Induced DNA Damage[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(1):78-92.
- [4] CADET J, DOUKI T. Formation of UV-induced DNA damage contributing to skin cancer development[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, 17(12):1816-1841.
- [5] CADET J, GRAND A, DOUKI T. Solar UV radiation-induced DNA Bipyrimidine photoproducts: formation and mechanistic insights[J]. *Top Curr Chem*, 2015, 356:249-275.
- [6] METRAL E, BECHETOILLE N, DEMARNE F, et al. Keratinocyte stem cells are more resistant to UVA radiation than their direct progeny[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e0203863.
- [7] PREMI S, WALLISCH S, MANO C M, et al. Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long

- after UV exposure [J]. *Science*, 2015, 347 (6224):842-847.
- [8] SINGH S, SINGH M K, DAS P. Visual detection of cyclobutane pyrimidine dimer DNA damage lesions by Hg<sup>2+</sup> and carbon dots[J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1016:49-58.
- [9] MOURET S, BAUDOIN C, CHARVERON M, et al. Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(37):13765-13770.
- [10] LAIKOVA K V, OBEREMOK V V, KRASNODUBETS A M, et al. Advances in the understanding of skin cancer: ultraviolet radiation, mutations, and antisense oligonucleotides as anticancer drugs [J]. *Molecules*, 2019, 24 (8):1-26.
- [11] SEEBODE C, LEHMANN J, EMMERT S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36 (3): 1371-1378.
- [12] KAWAMURA G, HATTORI M, TAKAMATSU K, et al. Cooperative interaction among BMAL1, HSF1, and p53 protects mammalian cells from UV stress[J]. *Commun Biol*, 2018, 1:204.
- [13] GALINDO-MORENO M, GIRALDEZ S, LIMO N-MORTES M C, et al. SCF(FBXW7)-mediated degradation of p53 promotes cell recovery after UV-induced DNA damage[J]. *FASEB J*, 2019, 33 (10):11420-11430.
- [14] ROBU M, SHAH R G, PUROHIT N K, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 escorts XPC to UV-induced DNA lesions during nucleotide excision repair [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(33):E6847-5686.
- [15] CORDANI M, BUTERA G, PACCHIANA R, et al. Molecular interplay between mutant p53 proteins and autophagy in cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1867(1): 19-28.
- [16] XIE T, LI S J, GUO M R, et al. Untangling knots between autophagic targets and candidate drugs, in cancer therapy [J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(2):119-139.
- [17] ZHAO B, SHAH P, QIANG L, et al. Distinct role of sesn2 in response to UVB-induced DNA damage and UVA-induced oxidative stress in melanocytes [J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93 (1):375-381.
- [18] ZHANG J, WANG Z, ZHANG J, et al. Rapamycin attenuates endothelial apoptosis induced by low shear stress via mTOR and sestrin1 related redox regulation [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:769608.
- [19] QIANG L, ZHAO B, SHAH P, et al. Autophagy positively regulates DNA damage recognition by nucleotide excision repair [J]. *Autophagy*, 2016, 12(2):357-368.
- [20] QIANG L, ZHAO B, MING M, et al. Regulation of cell proliferation and migration by p62 through stabilization of Twist1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(25):9241-9246.
- [21] LU J, TANG M, LI H, et al. EBV-LMP1 suppresses the DNA damage response through DNA-PK/AMPK signaling to promote radioresistance in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1):191-200.
- [22] LIANG C, FENG P, KU B, et al. UVRAG; a new player in autophagy and tumor cell growth [J]. *Autophagy*, 2007, 3(1):69-71.
- [23] YANG Y, HE S, WANG Q, et al. Autophagic UVRAG promotes UV-induced photolesion repair by activation of the CRL4(DDB2) E3 ligase [J]. *Mol Cell*, 2016, 62(4):507-519.
- [24] ZHAO B, SHAH P, BUDANOV A V, et al. Sestrin2 protein positively regulates AKT enzyme signaling and survival in human squamous cell carcinoma and melanoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(52):35806-35814.
- [25] HE J, LONG C, HUANG Z, et al. PTEN Reduced UVB-Mediated Apoptosis in Retinal Pigment Epithelium Cells [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:3681707.
- [26] WANG M, CHARAREH P, LEI X, Zhong JL, et al. Autophagy: Multiple Mechanisms to Protect Skin from Ultraviolet Radiation-Driven Photoaging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:8135985.
- [27] YAGURA T, SCHUCH A P, GARCIA C C M, et al. Direct participation of DNA in the formation of singlet oxygen and base damage under UVA irradiation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108:86-93.

8400-8414.

- [18] KUMAR A, DEEP G. Hypoxia in tumor microenvironment regulates exosome biogenesis: Molecular mechanisms and translational opportunities[J]. *Cancer Lett*, 2020, 479: 23-30.
- [19] ZHAO L, FU C, TAN L, et al. Advanced nanotechnology for hypoxia-associated antitumor therapy[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(5): 2855-2874.
- [20] TAKEI N, YONEDA A, KOSAKA M, et al. ERO1 $\alpha$  is a novel endogenous marker of hypoxia in human cancer cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 510.
- [21] 王国琴, 张旭明, 王胜超, 等. 内质网氧化还原酶 1 $\alpha$  表达下调对结肠癌细胞增殖、凋亡、迁移和自噬的影响[J]. *肿瘤*, 2019, 39(5): 325-334.
- [22] HAN F, XU Q, ZHAO J, et al. ERO1L promotes pancreatic cancer cell progression through activating the Wnt/catenin pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 8996-9005.
- [23] KUTOMI G, TAMURA Y, TANAKA T, et al. Human endoplasmic reticulum oxidoreductin 1- $\alpha$  is a novel predictor for poor prognosis of breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(8): 1091-1096.
- [24] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [25] TANAKA T, KAJIWARA T, TORIGOE T, et al. Cancer-associated oxidoreductase ERO1- $\alpha$  drives the production of tumor-promoting myeloid-derived suppressor cells via oxidative protein folding[J]. *J Immunol*, 2015, 194(4): 2004-2010.
- [26] TANAKA T, KUTOMI G, KAJIWARA T, et al. Cancer-associated oxidoreductase ERO1- $\alpha$  promotes immune escape through up-regulation of PD-L1 in human breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24706-24718.
- [27] ZHAO G, GONG L, SU D, et al. Cullin5 deficiency promotes small-cell lung cancer metastasis by stabilizing integrin  $\beta$ 1 [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 972-987.
- [28] HAMMOUDA M B, FORD A E, LIU Y, et al. The JNK signaling pathway in inflammatory skin disorders and cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 857.
- [29] SEOL S Y, KIM C, LIM J Y, et al. Overexpression of endoplasmic reticulum oxidoreductin 1- $\alpha$  (ERO1L) Is Associated with Poor Prognosis of Gastric Cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(4): 1196-1209.
- [30] HAYES K E, BATSOMBOON P, CHEN W C, et al. Inhibition of the FAD containing ER oxidoreductin 1 (Ero1) protein by EN-460 as a strategy for treatment of multiple myeloma [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(8): 1479-1488.

(收稿日期: 2020-10-23 修回日期: 2020-12-29)

(上接第 1047 页)

- [28] CAVINATO M, KOZIEL R, ROMANI N, et al. UVB-induced senescence of human dermal fibroblasts involves impairment of proteasome and enhanced autophagic activity[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(5): 632-639.
- [29] MULLENDERS L H F. Solar UV damage to cellular DNA: from mechanisms to biological effects[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, 17(12): 1842-1852.
- [30] SAMPLE A, HE Y Y. Autophagy in UV Damage Response[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(4): 943-955.
- [31] ZHAO B, QIANG L, JOSEPH J, et al. Mitochondrial dysfunction activates the AMPK signaling and autophagy to promote cell survival [J]. *Genes Dis*, 2016, 3(1): 82-87.
- [32] KAMMEYER A, LUITEN R M. Oxidation events and skin aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 21: 16-29.
- [33] POILLET-PEREZ L, DESPOUY G, DELAGE-MOURROUX R, et al. Interplay between ROS and autophagy in cancer cells, from tumor initiation to cancer therapy[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 184-192.
- [34] CHEN H, WENG Q Y, FISHER D E. UV signaling pathways within the skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(8): 2080-2085.
- [35] BALDWIN A S. Regulation of cell death and autophagy by IKK and NF-kappaB: critical mechanisms in immune function and cancer [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 327-345.

(收稿日期: 2020-10-29 修回日期: 2020-12-06)