

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.04.032

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250212.1009.002\(2025-02-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250212.1009.002(2025-02-12))

重组人 DNA 损伤诱导转录因子 4 在恶性肿瘤中的研究进展^{*}

曹淑云^{1,2},王季石^{1,2△}

(1. 贵州医科大学附属医院,贵阳 550004;2. 贵州医科大学,贵阳 550004)

[摘要] 重组人 DNA 损伤诱导转录因子 4(DDIT4)是一个在应激条件下激活的反应基因,参与细胞生长、凋亡、代谢和氧化应激。近年来,关于 DDIT4 在肿瘤发生、发展中的作用机制研究取得重要进展,已证实其参与调控肿瘤细胞凋亡、增殖、迁移和侵袭等过程,同时参与肿瘤微环境重塑、自噬调控及耐药形成等多个关键生物学过程。靶向 DDIT4 有望成为抑制肿瘤发生、发展进程的有效治疗选择。该文就 DDIT4 在癌症中的作用及其调节机制的相关研究进展予以综述。

[关键词] 重组人 DNA 损伤诱导转录因子 4;恶性肿瘤;肿瘤微环境;自噬;化疗耐药

[中图法分类号] R73.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)04-0972-05

Research progress on recombinant human DNA damage induced transcription factor 4 in malignant tumors^{*}

CAO Shuyun^{1,2},WANG Jishi^{1,2△}

(1. The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University,Guiyang,Guizhou 550004, China;2. Guizhou Medical University,Guiyang,Guizhou 550004,China)

[Abstract] DNA damage-inducible transcript 4 (DDIT4) is a gene activated under stress conditions, participating in cell growth, apoptosis, metabolism, and oxidative stress. In recent years, significant progress has been made in the research on the mechanism of DDIT4 in tumorigenesis and development. It has been confirmed that it is involved in regulating processes such as apoptosis, proliferation, migration and invasion of tumor cells, and is also involved in multiple key biological processes such as tumor microenvironment remodeling, autophagy regulation and drug resistance formation. Targeting DDIT4 may potentially become an effective therapeutic option for inhibiting the tumorigenesis and tumour progression. Targeting DDIT4 is expected to be an effective therapeutic option to inhibit the tumorigenesis and progression. This article reviews the research progress on the role and regulatory mechanisms of DDIT4 in cancer.

[Key words] DNA damage-inducible transcript 4; malignant tumor; tumor microenvironment; autophagy; drug resistance

重组人 DNA 损伤诱导转录因子 4(DNA damage-inducible transcript 4, DDIT4)是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的抑制因子,参与 DNA 损伤修复、氧化应激、内质网应激和细胞凋亡等多种生命过程^[1]。研究表明,DDIT4 在肺癌、膀胱尿路上皮癌、卵巢癌、胃癌、白血病等恶性肿瘤中的表达水平明显升高^[2],且其表达水平与临床分期及预后有关^[3]。本文就 DDIT4 的生物学功能及其在各种恶性肿瘤中的作用机制和未来前景予以综述。

1 DDIT4 概述

DDIT4,也称为 RTP801 或者 REDD1,编码基因

位于人染色体 10q22.1,含 3 个外显子,长度为 2.1 kb,包含 3 个外显子和 2 个内含子,其编码的蛋白在人体的卵巢中含量最高,主要存在于细胞质中,是在缺氧、能量/营养缺乏、DNA 损伤和应激激素等作用下诱导产生的应激蛋白,参与应激反应、生长和分化的调节、生存和细胞代谢^[4],其功能的发挥主要是通过抑制结节性硬化症复合物 1/2 或者丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase B, AKT)的去磷酸化从而抑制 mTOR 复合体 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1),mTORC1 是一种促增殖蛋白复合体,包括 mTOR 和哺乳动物致死蛋白 SEC13 蛋白 8,以及 mTOR 通路相关调节蛋白 Rap-

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82170168);贵州省自然科学基金项目(黔科合基础[2023]382 号)。

[△] 通信作者, E-mail: wangjishi9646@163.com。

tor 蛋白, mTORC1 的激活是细胞的蛋白质合成、增殖、分化、诱导自噬的重要因素。

2 DDIT4 在多种恶性肿瘤发生、发展中的作用

2.1 DDIT4 在恶性肿瘤中的异常表达和预后价值

研究表明, 膀胱癌、卵巢癌、髓系白血病、口腔鳞状细胞癌、多形性胶质母细胞瘤、胃癌、三阴性乳腺癌^[5]等患者体内 DDIT4 的表达相较于正常组织明显上调。另有研究^[6]表明, 结肠癌细胞核内 DDIT4 的表达与更晚的 TNM 分期有关, 且与不良预后有关。SONG 等^[7]对癌症基因组图谱数据库的 1 133 例肺癌患者进行分析, 结果显示 DDIT4 与肿瘤细胞的分化有关, 肿瘤细胞分化较低的患者 DDIT4 表达高于分化程度高的患者, DDIT4 高表达是肺癌患者不良预后的独立危险因素。同时, 有研究^[8]在三阴性乳腺癌中也发现了 DDIT4 对患者预后的不良影响。TA-JIK 等^[9]对 200 例胰腺癌患者的临床数据进行分析发现, DDIT4 高表达与较差的预后、肿瘤晚期、进展、转移相关。因此, DDIT4 可作为多种恶性肿瘤具有诊断及预后价值的生物学标志物。

2.2 DDIT4 在肿瘤细胞的增殖和凋亡中的作用

恶性增殖是肿瘤细胞的最典型的标志之一, 在肿瘤的发生、发展中必不可少。研究结果显示, 在前列腺癌中, DDIT4 高表达可诱导肿瘤细胞的增殖^[10]。过表达 DDIT4 后 p53 及 MAPK 通路激活可导致胃癌细胞的增殖能力增强^[11]。敲低 DDIT4 通过介导白细胞介素(IL)-34 的表达可有效抑制急性髓系白血病细胞增殖, 促进细胞凋亡和集落形成^[12]。慢病毒转染敲减 DDIT4 的表达后非小细胞肺癌的增殖能力受抑制^[13]。敲低 DDIT4 的表达抑制了急性髓系白血病细胞周期转换、增殖, 促进了细胞凋亡^[14]。过表达 DDIT4 可导致抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤(B-cell lymphoma, Bcl)-x(L) 和 Bcl-2 基因的表达增强, 降低死亡结构域蛋白、半胱氨酸蛋白酶(caspase)-1、caspase-8、caspase-9、caspase-10、Bax、Bad 和 Bcl-x(S) 蛋白的表达从而减少卵巢上皮细胞凋亡^[15]。FEEHAN 等^[16]研究表明, 在人角质形成细胞中敲除 DDIT4, 可导致紫外线诱导的细胞凋亡增加。以上结果表明, DDIT4 过表达参与了肿瘤的增殖及抗凋亡过程, 具有广泛的促癌作用, 其可能成为恶性肿瘤的预后标志物及治疗靶点。

2.3 DDIT4 在肿瘤侵袭和转移中的作用

肿瘤细胞的迁移侵袭是导致疾病进展的重要表型。研究表明, DDIT4 高表达与头颈部鳞状细胞癌的淋巴结转移呈正相关^[17], 另外, 过表达 DDIT4 可增强卵巢癌细胞的迁移和侵袭能力^[18]。DDIT4 的下调使肺癌细胞的迁移和侵袭能力受抑制^[19]。敲低 DDIT4

引发宫颈癌细胞中上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关蛋白的表达并抑制 NF- κ B 通路, 导致肿瘤细胞体外迁移和侵袭活性减弱^[20]。肺炎链球菌通过上调 DDIT4 的表达, 激活 mTORC2/AKT 通路, 促进肺腺癌细胞的迁移和侵袭^[21]。DDIT4 经 N6-甲基-腺苷去甲基化酶基因 FTO 调控高表达后, 抑制 PI3K-AKT-mTOR 通路, 从而导致 EMT 效应增强, 进而使前列腺癌细胞的迁移与侵袭能力提高^[22]。HIF1 α /DDIT4/mTOR 信号通路的激活可导致鼻咽癌的迁移与侵袭能力^[23]。但另有研究表明, DDIT4 引发肿瘤细胞 RAS 突变缺失, 进而导致脂质代谢的重编程、侵袭和转移进展及不良预后^[24]。上述研究结果表明由 EMT 驱动的肿瘤侵袭转移依赖于 DDIT4 的表达, 过表达 DDIT4 抑制 mTOR 通路, 或激活 AKT, 并引发肿瘤细胞 RAS 突变缺失, 这为肿瘤细胞迁移、侵袭提供了支持。

2.4 DDIT4 在肿瘤微环境中的作用

肿瘤微环境是肿瘤在发生、发展及转移过程中所处的内外环境, 是肿瘤与免疫相互作用的关键决定因素, 包含成纤维细胞、免疫细胞、脂肪细胞、血管内皮细胞、肿瘤细胞外基质。DDIT4 在肺癌脑转移瘤的上皮细胞中表达上调^[25], DDIT4 过表达抑制了内皮祖细胞的分化和动员^[26]。低氧肿瘤微环境诱导 DDIT4 上调表达后, 抑制糖酵解导致葡萄糖积累在内皮细胞, 刺激异常血管形成和转移^[27]。过表达 DDIT4 抑制 mTOR 活性, 可降低肿瘤相关巨噬细胞中 M1 型巨噬细胞分化和功能, 促使向 M2 表型转化^[28]。在初始 CD4⁺T 细胞中 DDIT4 的高表达, 使 mTOR 通路受抑, 从而抑制向 Th-17 细胞分化^[29]。目前关于 DDIT4 在肿瘤微环境中的研究仍局限于对部分免疫细胞及内皮细胞的影响, 对肿瘤微环境中其他间质细胞、炎症介质及细胞外基质的交互作用机制值得进一步探索。

2.5 DDIT4 在肿瘤自噬中的作用

自噬介导各种细胞间物质运输到溶酶体降解和再循环过程, 在维持蛋白质稳态、细胞器完整性中起主要作用, 对细胞稳态和细胞活力至关重要, 自噬在肿瘤的发生、发展中起着双向调节作用, 在肿瘤初期时常常抑制其发生, 但肿瘤晚期, 其常促进肿瘤存活及生长^[30]。有研究发现, DDIT4 通过抑制 m-TORC1 的功能诱导自噬过程中溶酶体和自噬体的形成^[31]。DDIT4 经 miR-22 负调控表达下调, 乳腺癌细胞的自噬也被抑制, 导致对紫杉醇的敏感性增加^[32]。此外, 抑制沉默信息调节因子 1/2 可增加 DDIT4 的表达水平, 从而下调 mTORC1 下游分子 p-RPS6KB1 和 p-EIF4EBP1 的表达, 抑制非小细胞癌的自噬, 从而导致

肿瘤发生^[33]。转录激活因子 4 通过上调 DDIT4 的转录抑制 mTOR 通路,从而促进结直肠肿瘤细胞生存的自噬^[34]。DDIT4 经去甲基化酶 ALKBH5 介导的 N6-甲基-腺苷修饰后,DDIT4 mRNA 稳定性增加而诱导自噬,促进头颈部鳞状细胞癌的发生^[35]。应激条件下 DDIT4-真核延伸因子 2 激酶(eukaryotic elongation factor 2 kinase,EEF2K)通路的激活诱导肿瘤细胞发生自噬过程,使肿瘤细胞逃避凋亡^[36]。总之,DDIT4 过表达促进了肿瘤细胞的自噬过程,在肿瘤的生物行为中起到了潜在的调控作用。

2.6 DDIT4 在恶性肿瘤治疗中的潜在作用

肿瘤患者耐药严重影响治疗效果,是导致疾病进展最主要的因素。研究表明,DDIT4 在三阴性乳腺癌组织中过表达,且与化疗耐药及不良预后相关^[37]。另外,SHI 等^[38]发现 DDIT4 是肺腺癌对酪氨酸激酶抑制剂耐药的预后标志物之一。DDIT4 过表达可保护胶质瘤细胞对替莫唑胺耐药,其中机制也被证实,DDIT4 通过上调神经胶质瘤细胞葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)3 的表达提升肿瘤细胞内糖酵解代谢水平,使肿瘤细胞对替莫唑胺耐药^[39]。DDIT4 通过调控自噬溶酶体的形成促进多发性骨髓瘤对硼替佐米的耐药^[40]。DDIT4 过表达诱导热休克蛋白的表达增加肺癌细胞对电离辐射的抗性^[41]。敲除 DDIT4 后,小鼠淋巴细胞对地塞米松敏感性增加^[42]。另外,沉默 DDIT4 后膀胱癌细胞对紫杉醇的敏感性明显增强,其确切机制可能与 DDIT4-EEF2K-自噬轴有关^[43]。DDIT4-AS1 轴沉默后抑制了胰腺癌细胞的干性并增强了对吉西他滨的化疗敏感性^[44]。自噬诱导剂可能通过下调 DDIT4 的表达水平来增强肿瘤细胞对依托泊苷的敏感性^[45]。所以,DDIT4 通过影响肿瘤糖代谢、自噬、肿瘤干性的能力是促进多种肿瘤放化疗耐药的主要机制,靶向抑制 DDIT4 可能成为逆转肿瘤放化疗耐药的关键。

2.7 DDIT4 在代谢中的潜在作用

肿瘤细胞为了适应增加的生物能量和生物合成需求,通常会改变各种代谢途径,进行代谢重编程后促进肿瘤发生和发展。DDIT4 主要定位于细胞质和线粒体,并参与代谢重编程。敲除肿瘤相关巨噬细胞 DDIT4 的表达,可使细胞的糖酵解过程受限^[46]。转录激活因子 4 通过转录 DDIT4 的表达抑制谷氨酰胺分解^[34]。体内实验验证小鼠肌细胞下调 DDIT4 的表达后 mTOR 和 p70S6K 蛋白表达水平上调,p-PI3K、p-AKT 和 GLUT4 蛋白表达水平下调,p-IRS-1 蛋白表达水平上调,培养基葡萄糖含量和细胞脂质沉积增加^[47]。DDIT4 与肿瘤代谢之间相互作用的机制探讨较为少见,可作为未来的研究方向,针对 DDIT4 代谢

的靶向治疗可能成为一种新型恶性肿瘤防治策略。

3 小结与展望

DDIT4 是多种压力刺激,或者能量/营养不足下的反应基因。DDIT4 不仅是 mTOR 的上游抑制分子,也直接参与调节肿瘤的发生、发展过程,它既可以促进恶性肿瘤的增殖和侵袭并抑制癌细胞的凋亡,以及自噬和肿瘤微环境,也可以参与恶性肿瘤对化学药物的耐药过程。因此,DDIT4 有望成为肿瘤治疗的新型分子靶点,并有助于为癌症患者的治疗提供靶向依据和理论支持。但目前对于 DDIT4 在肿瘤进展方面的研究仍然较少,因而有待进一步研究探索。

参考文献

- [1] NAKI M, GOURDOMICHALI O, ZONKE K, et al. APEX2-Mediated proximity labeling resolves the DDIT4-interacting proteome[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5189.
- [2] LIN C, HU R, SUN F, et al. Ferroptosis-based molecular prognostic model for adrenocortical carcinoma based on least absolute shrinkage and selection operator regression[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(6): e24465.
- [3] LIU C, LI Y, WEI M, et al. Identification of a novel glycolysis-related gene signature that can predict the survival of patients with lung adenocarcinoma[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(5): 568-579.
- [4] TIRADO-HURTADO I, FAJARDO W, PINTO J A. DNA damage inducible transcript 4 gene: the switch of the metabolism as potential target in cancer[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 106.
- [5] ZHIDKOVA E M, LYLOVA E S, GRIGOREVA D D, et al. Nutritional sensor REDD1 in cancer and inflammation: friend or foe? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9686.
- [6] FATTAHI F, SAEEDNEJAD Z L, HABIBI S Z, et al. High expression of DNA damage-inducible transcript 4 (DDIT4) is associated with advanced pathological features in the patients with colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13626.
- [7] SONG L, CHEN Z, ZHANG M, et al. DDIT4 overexpression associates with poor prognosis in lung adenocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2021, 12(21): 6422-6428.
- [8] JIANG T, ZHU J, JIANG S, et al. Targeting In-

- cRNA DDIT4-AS1 sensitizes triple negative breast cancer to chemotherapy via suppressing of autophagy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(17):e2207257.
- [9] TAJIK F, FATTAHI F, REZAGHOLIZADEH F, et al. Nuclear overexpression of DNA damage-inducible transcript 4 (DDIT4) is associated with aggressive tumor behavior in patients with pancreatic tumors[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):19403.
- [10] YAO C, CHENG X, GUO X, et al. NNT-AS1 modulates prostate cancer cell proliferation, apoptosis and migration through miR-496/DDIT4 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:463.
- [11] DU F, SUN L, CHU Y, et al. DDIT4 promotes gastric cancer proliferation and tumorigenesis through the p53 and MAPK pathways [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):45.
- [12] LV X, HU Y, WANG L, et al. DDIT4 mediates the proliferation-promotive effect of IL-34 in human monocytic leukemia cells[J]. *Blood Sci*, 2021, 3(2):48-56.
- [13] SU J, HUANG H, JU S, et al. Elevated RTP801 promotes cell proliferation in non-small cell lung cancer[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(4):310-319.
- [14] LI F, MIAO J, LIU R, et al. Pan-cancer analysis of DDIT4 identifying its prognostic value and function in acute myeloid leukemia[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(3):144.
- [15] CHANG B, LIU G, YANG G, et al. REDD1 is required for RAS-mediated transformation of human ovarian epithelial cells[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(5):780-786.
- [16] FEEHAN R P, COLEMAN C S, EBANKS S, et al. REDD1 interacts with AIF and regulates mitochondrial reactive oxygen species generation in the keratinocyte response to UVB[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 616:56-62.
- [17] ZHANG Z, ZHU H, ZHAO C, et al. DDIT4 promotes malignancy of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(3):332-347.
- [18] CHANG B, MENG J, ZHU H, et al. Overexpression of the recently identified oncogene REDD1 correlates with tumor progression and is an independent unfavorable prognostic factor for ovarian carcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2018, 13(1):87.
- [19] LIANG J, LIANG R, LEI K, et al. Comparative analysis of single-cell transcriptome reveals heterogeneity in the tumor microenvironment of lung adenocarcinoma and brain metastases [J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1):174.
- [20] LIN X, YOSHIKAWA N, LIU W, et al. DDIT4 Facilitates lymph node metastasis via the activation of NF-kappaB pathway and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(9):2829-2841.
- [21] SONG X, LIU B, ZHAO G, et al. Streptococcus pneumoniae promotes migration and invasion of A549 cells in vitro by activating mTORC2/AKT through up-regulation of DDIT4 expression[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:1046226.
- [22] ZHAO Y, HU X, YU H, et al. The FTO Mediated N6-methyladenosine modification of DDIT4 regulation with tumorigenesis and metastasis in prostate cancer[J]. *Research (Wash D C)*, 2024, 7:0313.
- [23] ZHAO J, LI B, REN Y, et al. Histone demethylase KDM4A plays an oncogenic role in nasopharyngeal carcinoma by promoting cell migration and invasion[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(8):1207-1217.
- [24] QIAO S, KOH S B, VIVEKANANDAN V, et al. REDD1 loss reprograms lipid metabolism to drive progression of RAS mutant tumors[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(11/12):751-766.
- [25] LIANG J, LIANG R, LEI K, et al. Comparative analysis of single-cell transcriptome reveals heterogeneity in the tumor microenvironment of lung adenocarcinoma and brain metastases [J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1):174.
- [26] PARK M, KIM J Y, KIM J, et al. Low-dose metronomic doxorubicin inhibits mobilization and differentiation of endothelial progenitor cells through REDD1-mediated VEGFR-2 downregulation [J]. *BMB Rep*, 2021, 54(9):470-475.
- [27] MANTOVANI A, LOCATI M. Macrophage metabolism shapes angiogenesis in tumors [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(6):887-888.
- [28] ZHIHUA Y, YULIN T, YIBO W, et al. Hy-

- poxia decreases macrophage glycolysis and M1 percentage by targeting microRNA-30c and mTOR in human gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(8):2368-2377.
- [29] ZHANG F, LIU G, LI D, et al. DDIT4 and associated lncDDIT4 modulate Th17 differentiation through the DDIT4/TSC/mTOR pathway [J]. *J Immunol*, 2018, 200(5):1618-1626.
- [30] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8):560-575.
- [31] MIAO Z F, CHO C J, WANG Z N, et al. Autophagy repurposes cells during paligenosis [J]. *Autophagy*, 2021, 17(2):588-589.
- [32] ZENG Q, LIU J, CAO P, et al. Inhibition of REDD1 sensitizes bladder urothelial carcinoma to paclitaxel by inhibiting autophagy [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(2):445-459.
- [33] MU N, LEI Y, WANG Y, et al. Inhibition of SIRT1/2 upregulates HSPA5 acetylation and induces pro-survival autophagy via ATF4-DDIT4-mTORC1 axis in human lung cancer cells [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(9/10):798-811.
- [34] HAN S, ZHU L, ZHU Y, et al. Targeting ATF4-dependent pro-survival autophagy to synergize glutaminolysis inhibition [J]. *Theranostics*, 2021, 11(17):8464-8479.
- [35] QIAO L, HU J, QIU X, et al. LAMP2A, LAMP2B and LAMP2C: similar structures, divergent roles [J]. *Autophagy*, 2023, 19(11):2837-2852.
- [36] AYDEMIR E, TUYSUZ E C, BAYRAK O F, et al. Impact of silencing eEF2K expression on the malignant properties of chordoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(4):3011-3022.
- [37] CHEN X, LI Z, LIANG M, et al. Identification of DDIT4 as a potential prognostic marker associated with chemotherapeutic and immunotherapeutic response in triple-negative breast cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1):194.
- [38] SHI Y, XU Y, XU Z, et al. TKI resistant-based prognostic immune related gene signature in LUAD, in which FSCN1 contributes to tumor progression [J]. *Cancer Lett*, 2022, 532:215583.
- [39] HO K H, CHEN P H, CHOU C M, et al. A key role of DNA damage-inducible transcript 4 (DDIT4) connects autophagy and GLUT3-mediated stemness to desensitize temozolomide efficacy in glioblastomas [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3):1212-1227.
- [40] MERZ M, MERZ A, WANG J, et al. Deciphering spatial genomic heterogeneity at a single cell resolution in multiple myeloma [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):807.
- [41] DU S, LIU Y, YUAN Y, et al. Advances in the study of HSP70 inhibitors to enhance the sensitivity of tumor cells to radiotherapy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:942828.
- [42] MU L, CHEN N, CHEN Y, et al. Blocking REDD1/TXNIP complex ameliorates HG-induced renal tubular epithelial cell apoptosis and EMT through repressing oxidative stress [J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022:6073911.
- [43] ZENG Q, LIU J, CAO P, et al. Inhibition of REDD1 sensitizes bladder urothelial carcinoma to paclitaxel by inhibiting autophagy [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(2):445-459.
- [44] ZHANG Y, LIU X, WANG Y, et al. The m(6) A demethylase ALKBH5-mediated upregulation of DDIT4-AS1 maintains pancreatic cancer stemness and suppresses chemosensitivity by activating the mTOR pathway [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):174.
- [45] LUO M, YE L, CHANG R, et al. Multi-omics characterization of autophagy-related molecular features for therapeutic targeting of autophagy [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):6345.
- [46] DE LEO A, UGOLINI A, YU X, et al. Glucose-driven histone lactylation promotes the immunosuppressive activity of monocyte-derived macrophages in glioblastoma [J]. *Immunity*, 2024, 57(5):1105-1123.
- [47] PAN X, LIU C, WANG X, et al. Resveratrol improves palmitic acid-induced insulin resistance via the DDIT4/mTOR pathway in C2C12 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(4):181.