综 述

自噬在肺部慢性炎症性疾病中的作用

朱紫亨[1,3]，郑佳昆[2,3]　综述　冯淬灵[3]　审校
1. 庆阳市中医医院 肺病科（庆阳 745000）；2. 西南医科大学中西医结合学院（泸州 646000）；3. 北京中医药大学（北京 100029）

【摘　要】自噬（autophagy）是人体一种重要的细胞自我修复机制，可以通过分解和回收细胞内的有害物质和细胞器来维持细胞的稳态，在细胞免疫、炎症反应、细胞存活等多个方面发挥着重要的作用，包括清除外来异物、炎症反应调控、维持细胞存活和免疫信号的调控。无论是先天性免疫还是适应性免疫，自噬都在肺部慢性炎症过程中扮演着重要角色。自噬的异常调节已经被证明与多种肺部慢性疾病的发生发展密切相关，通过对自噬的研究有助于揭示肺部疾病的发生发展机制，能够为疾病预防及诊治、新型药物的研究与开发提供重要的思路。本文就自噬在哮喘、慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）、肺结核等肺部慢性炎症中发挥的作用做一综述。

【关键词】自噬；慢性炎症；哮喘；慢阻肺；肺结核
【中图分类号】R332.3　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.016

The role of autophagy in chronic inflammatory diseases of the lungs

ZHU Ziheng[1,3], *ZHENG Jiakun*[2,3] reviewing　*FENG Cuiling*[3] checking
1.Department of Pulmonary disease, Qingyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingyang, Gansu, 745000, China; 2.School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China; 3.Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100029, China

【**Abstract**】Autophagy is an important cell self repair mechanism in human body. It can maintain cell homeostasis by decomposing and recycling harmful substances and Organelle in cells. It plays an important role in various aspects such as cellular immunity, inflammatory response, and cell survival, including clearing foreign objects, regulating inflammatory response, maintaining cell survival, and regulating immune signaling. Whether innate or adaptive immunity, autophagy plays an important role in the process of chronic lung inflammation. The abnormal regulation of autophagy has been proven to be closely related to the occurrence and development of various chronic lung diseases. Studying autophagy can help reveal the mechanism of occurrence and development of lung diseases, and provide important ideas for disease prevention and treatment, as well as research and development of new drugs. Here we discussed the role of autophagy in chronic inflammation of the lungs, such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and tuberculosis.

【**Key words**】Autophagy; Chronic inflammation; Asthma; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary tuberculosis

自噬是真核细胞的一种细胞内消化和循环途径，旨在维持细胞稳态以应对代谢应激[1]。自噬参与了免疫的各个方面，包括清除病原体、炎症反应调控、维持细胞存活和免疫信号的调控。自噬在先天性免疫和适应性免疫中都发挥着重要作用，大多数人类疾病都有炎症成分，存在自噬机制，这为基于自噬的疗法提供了机会[2]。全球约有5.1亿人受到肺部炎症性疾病的影响，是世界上造成死亡和疾病的主要原因之一，构成了严重而普遍的健康危害[3]。大气污染、职业暴露、刺激物、微生物入侵、宿主细胞的损伤和死亡等，都可能引发炎症性肺部疾病。人体通过气道的防御系统将它们清除，清除失败将引发炎症瀑布，可能导致永久性肺损伤，这种损伤使肺部更容易受到各种因素的影响。在肺部炎症性疾病的发生和发展过程中，有巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等多种免疫细胞及各种细胞因子如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-β和干扰素（interfrton，IFN）-γ、白细胞介素（interleukin，IL）-4、IL-13和IL-5参与，肺泡巨噬细胞（AMs）和树突状细胞（DCs）通过抗原提呈作用，吞噬机体的外来物质，激发免疫应答，使先天性免疫与适应性免疫反应连接起来[4]，细胞自噬的作用十分显著。研究发现颗粒物（particulate matter，PM）2.5诱导炎性细胞浸润和肺泡细胞自噬，诱导细胞凋亡，可以诱发急性肺损伤，加重慢阻肺[5]。自噬途径维持了细胞和组织稳态，起到了保护性的作用[6]，但上皮细胞或极化前纤维化巨噬细胞被激活时，可能会促进或加剧致病机制，因此自噬途径也可能是有害的[7]。有研究表明暴露于各种应激因素（如缺氧、缺血再灌注等），可能表现为急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）等，可以诱导自噬的适应性反应[8]。自噬的破坏或功能障碍与包括哮喘在内的各种炎症性疾病的发展有关[9]。自噬在慢阻肺、哮喘、肺结核等肺部感染和慢性炎症性疾病中发挥重要作用。本文旨在更深入的了解自噬作用，重点探讨慢阻肺、哮喘、肺结核自噬机制和靶向治疗的应用前景。

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82074345）
通信作者：郑佳昆，E-mail：zhengjiakun@bucm.edu.cn
引用本文：朱紫亨，郑佳昆，冯淬灵. 自噬在肺部慢性炎症性疾病中的作用[J]. 西南医科大学学报，2024，47（2）：176-179.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.016

1 自噬在肺部炎症中的作用

1.1 自噬过程

自噬是一种细胞内降解系统，通过自噬体将多种细胞质物质输送到溶酶体，两者合并的过程称之为自噬体成熟或自噬体-溶酶体融合，完成自噬过程[10]，包括典型自噬和不典型自噬两种。自噬是一个复杂的过程，涉及不同的蛋白质及信号通路。典型的自噬方式可分为起始、吞噬细胞成核、吞噬团扩增和底物选择、自噬体-溶酶体融合、溶酶体底物降解五个步骤[11]，每个步骤都由特定的自噬相关（autophagy-related，Atg）蛋白调节[12]。在起始阶段，随着Unc样激酶1（Unc-like kinase1,ULK1）激酶复合物的激活，形成自噬体膜。然后，磷酸酰肌醇3-激酶囊泡分选蛋白34（Vacuolar protein-sorting 34，VPS34）激酶复合物募集到自噬体膜。作为募集更多Atg蛋白以促进自噬膜伸长的平台，VPS34催化细胞磷脂酰肌醇磷酸化，产生磷脂酰肌醇3-磷酸（phosphatidylinositol-3-phosphate，PI3P）[13]。在延伸步骤中，涉及ATG12－ATG5-ATG16L和磷脂酰乙醇胺轻链3（phosphatidylethanolamine light chain 3，LC3-PE）两个耦联系统：Atg12在Atg7和Atg10的帮助下与Atg5结合，所得复合物与卷曲螺旋蛋白Atg16L1相互作用形成Atg12-Atg5-Atg16L复合物[14]；轻链3（light chain 3）前体（PRO-LC3）被半胱氨酸蛋白酶Atg4切割，在C端暴露出甘氨酸残基，与Atg7和Atg3瞬时连接，再与磷脂酰乙醇胺结合形成脂质蛋白LC3II的成熟形式[15]。这两个系统共同作用以扩大自噬体膜，从而形成成熟的自噬体。溶酶体作为介导细胞代谢适应环境线索的高度动态结构，与其他细胞结构存在广泛交流，突出了溶酶体作为细胞和生物体稳态的调节中心[16]。不典型自噬包括微自噬、线粒体自噬、内质网自噬、过氧化物酶体自噬等。微自噬主要是溶酶体直接吞噬并吸收自噬物，通过内体或溶酶体膜的内陷和裂变发生或产生膜内陷或延伸来达成自噬，微自噬在生物合成运输、代谢适应、细胞器重塑和质量控制方面具有广泛的功能[17]。线粒体自噬可能通过宿主-微生物相互作用对先天免疫和炎症具有退化但强大的影响[18]，研究表明CD4T细胞需要线粒体自噬来适当去除受损的线粒体[19]。感染吞噬细胞的细胞内革兰氏阳性细菌释放的环二核苷酸，诱导内质网（ER）应激，引发细胞死亡和炎症[20]，有动物和细胞实验表明ER应激是肺部炎症的关键启动子，有助于细胞存活的自噬作用[21]。过氧化物酶体作为免疫代谢中枢，通过β氧化酶降解超长链脂肪酸，通过限制炎症的专门促消退介质来限制炎症，也可以作为细胞因子调节免疫反应和炎症[22]。

1.2 肺部炎症

肺部炎症是因持续暴露于大气污染物（如$PM_{2.5}$、臭氧等）、微生物、职业环境、过敏原等引起的，外源性损伤（香烟烟雾或环境污染）和内源性损伤（细胞损伤和/或活化的炎症和结构细胞）产生的的氧化应激（OS）水平的增加来影响自噬/线粒体自噬过程以及细胞存活的调节机制，从而促进肺部炎症[23]，慢性肺部炎症可以导致慢性肺病和肺损伤[24]。呼吸系统采取了多种防御机制应对这些刺激，包括上皮屏障、粘液纤毛和先天免疫系统。先天免疫系统包含AMs、DCs、趋化因子、细胞因子如IL-6，TNFα，IL-1β、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎性蛋白和活性氧等，它们与炎症细胞（如单核细胞和中性粒细胞）的招募及促进气道炎症、抗菌活性和肺组织损伤有关[25]，在自噬过程中发挥重要作用。

1.3 自噬在肺部对感染和应激的炎症中起着重要作用

呼吸系统内稳态的维持依赖于先天免疫系统及适应性免疫系统共同发挥作用。在一般情况下，自噬对于抑制自发性肺部炎症至关重要，在肺部感染期间，参与宿主应对细菌和病毒感染的自噬激活可能是一种保护机制。例如自噬缺乏可能导致气道上皮细胞增值停滞甚至细胞凋亡，使用选择性抑制剂或除Atg5小鼠会促进杯状细胞和纤毛细胞分化，不利于气道上皮损伤的相关炎症，[26]；败血症小鼠自噬的激活，能够缓解炎症相关细胞因子的过度释放和肺损伤[27]。细胞凋亡和组织炎症形成正反馈循环，导致肺内皮和上皮屏障特性的功能障碍和损害，最终导致炎症过度和疾病发展[28]。自噬在肺部炎症中可以是保护性反应，但是，自噬体过度积累可能导致肺部损伤，过度募集的中性粒细胞可能会产生更严重的炎症和组织损伤。

2 慢阻肺中的炎症与自噬

慢阻肺的特点是持续的呼吸道症状及气流受限，是全球三大死因之一，其中90%的死亡发生在低收入国家[29]，给多个国家造成了严重的经济负担。慢阻肺的主要风险因素是吸烟、环境暴露，如生物燃料暴露[30]、职业暴露[31]和空气污染[32]等。肺部慢性炎症是慢阻肺的特征，包括多种免疫细胞及他们分泌的促炎介质[33]。

肺部微生物群及长期吸入香烟烟雾（Cigarette smoke，CS）可以影响慢阻肺患者肺部先天性和适应性免疫系统的反应[34]，CS刺激在戒烟后仍持续存在，促进了慢阻肺的发展[35]。在CS暴露的小鼠气道上皮细胞模型中，自噬异常激活，包括线粒体选择性自噬溶酶体降减、肺部炎症细胞（中性粒细胞闹、淋巴细胞、巨噬细胞）浸润增加、肺实质肺气肿，气道壁增厚[36]。在小鼠及人支气管上皮细胞的慢阻肺模型中，PM诱导气道上皮细胞的自噬会产生过度的气道炎症和分泌物，Atg5敲低的小鼠显着降低了PM诱导的气道上皮细胞的炎症反应及气道周围的炎症细胞[37]。在小鼠模型中，臭氧诱导的肺和气道出现炎症因子如IL-1α，IL-6，IL-8等释放，和CS导致的细胞死亡和肺气肿的慢性支气管炎症相似[38]。这些研究表明，自噬的激活是上皮细胞对CS、PM、臭氧、呼吸道病毒等反应的有害机制。目前研究发现CS诱导的线粒体损伤伴活性氧生成增加，通过加速衰老和COPD发病机制有关，线粒体自噬在去除受损的线粒体方面发挥关键作用，对CS诱导的损伤

起保护作用[39]。通过增强自噬来促进异物或衰老细胞的清除是有益的，但由于自噬的过度激活导致自噬体的积累，以致自噬效率低下，上皮细胞功能障碍反而是有害的。

烟尘等刺激导致肺组织中自噬，可通过自噬或其他蛋白抑制机制来增强对聚集损伤蛋白或异物的清除，进一步治疗慢阻肺[40]，如雷帕霉素抑制CS诱导的炎症和肺气肿[41]，半胱氨缓解CS暴露引起的膜神经酰胺积累介导的肺泡壁破坏和肺气肿[42]，但过度诱导的肺部损伤是目前存在的最大难题。相关药物在治疗慢阻肺中异常自噬的作用机制，尚需进一步研究。

3 支气管哮喘中的炎症与自噬

哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病，是儿童中最常见的非传染性疾病，也是成年后最常见的慢性疾病之一[43]，具有致死率及致残率高的特点[44]。环境因素是哮喘发病的危险因素之一，通过接触过敏原引起的免疫反应失调，导致慢性炎性反应。哮喘的发生发展是由各种免疫细胞和促炎性因子驱动的，这些免疫细胞（肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等）的累积导致高水平的IL-4、IL-5和IL-13，促进嗜酸性粒细胞粘附、黏液的产生和纤维化、气道高反应性增加和组织损伤[45]。在小鼠哮喘模型中，气道组织中的自噬上调[46]，在卵清蛋白（Ovalbumin，OVA）处理的小鼠模型中，抑制自噬可以降低气道反应性、嗜酸性粒细胞和炎症水平[47]；哮喘患者气道内各种胶原蛋白（COL5A1、COL1A1）的基因表达与Atg5之间呈正相关，增强的自噬会加重胶原蛋白沉积，诱导哮喘患者气道内上皮纤维化。抑制哮喘小鼠模型中的自噬可以减轻炎症，清除黏液产生，降低BAL中转化生长因子（TGF）-β1的浓度，并最终减少气道重塑并防止支气管收缩[48]。这些研究表明，自噬的激活在哮喘的发病中可能是有害的。

然而，删除CD11c+细胞Atg5基因，除Atg5的小鼠中性粒细胞对糖皮质激素有抗性外，还会出现小鼠无诱因的自发性气道高反应性和严重的中性粒细胞肺部炎症[49]。髓系细胞（例如巨噬细胞，中性粒细胞和嗜酸性粒细胞）自噬受损会加重嗜酸性粒细胞性小鼠的嗜酸性粒细胞增多、上皮增生和粘膜增厚，最终促进嗜酸性粒细胞炎症加重[50]。

4 肺结核中的炎症与自噬

肺结核是一种由结核分枝杆菌（MTB）引起的传染性疾病，是全球最致命的传染病之一。MTB感染后可见到支气管扩张、支气管狭窄、曲霉病、阻塞性肺病和纤维化性肺实质改变等长期后遗症[51]。先天免疫在保护宿主免受早期MTB感染方面起着主导作用，利用先天免疫系统宿主分子调节机制是MTB的逃避策略[52]。中性粒细胞在结核病期间参与获得性免疫和肉芽肿的产生及杀伤MTB、受感染的免疫细胞来源的外泌体在不同免疫细胞中诱导更强的抗MTB活性[53-54]。然而MTB在人体中可以通过不同途径实现免疫逃避，损害细胞凋亡，如诱导中性粒细胞活化功能障碍、通过不同免疫细胞诱导宿主蛋白的改变、诱导众多效应蛋白干扰细胞运输和免疫识别或者抑制异种自噬诱导线粒体自噬促进其在细胞内存活等[53-56]。

自噬缺陷（Atg5或Beclin1敲除）小鼠的巨噬细胞显示MTB的存活率升高[57]。蛋白激酶G会抑制自噬体的成熟，造成自噬通量受阻和MTB在细胞内存活[58]，人中性粒细胞在MTB的刺激下表达信号淋巴细胞活化分子家族成员1（signaling lymphocytic activation molecule family，Member 1，SLAMF1），SLAMF1可以调节细胞对MTB的反应，促进MTB诱导中性粒细胞自噬[59]。研究发现自噬受体人T细胞白血病病毒I型结合蛋白1抗体在MTB对溶酶体的自噬靶向中起作用，并且是限制和清除MTB所必须的[60]。自噬途径在抵抗结核杆菌感染方面起着重要作用，有望成为抗结核治疗的新靶点。

5 小结

自噬在肺部炎症反应系统的正常功能以及多种慢性肺部疾病的发展和发病机制中都起着至关重要的作用。一方面，自噬在促炎免疫细胞和成纤维细胞中具有保护作用，维持了细胞和组织稳态；另一方面，在极化的促纤维化巨噬细胞中，自噬可能会促进或加剧致病机制，过度募集的免疫细胞可能会造成更严重的炎症及组织损伤。通过研究具有细胞特异性自噬缺陷的疾病模型，探索高靶向自噬调节剂的作用，创造新的研究方法来解决这一复杂问题，是临床开发激活或抑制自噬的可行关键策略。

6 参考文献

[1] 王正力，訾亚飞，刘杨东，等. 巨自噬和分子伴侣介导自噬在内皮细胞氧化应激损伤中的特点[J]. 陆军军医大学学报，2022，44(12)：1221-1228.
[2] DERETIC V. Autophagy in inflammation，infection，and immunometabolism[J]. Immunity，2021，54(3)：437-453.
[3] 陈琪，李勇，徐金瑞，等. Wnt5a在肺相关疾病发生发展过程中作用的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版)，2021，47(1)：237-242.
[4] CLARKE AJ，SIMON AK. Autophagy in the renewal，differentiation and homeostasis of immune cells[J]. Nat Rev Immunol，2019，19(3)：170-183.
[5] 陈祥娃，刘靳波，王玉琳，等. $PM_{2.5}$介导的细胞炎症反应信号通路研究进展[J]. 环境与健康杂志，2019，36(10)：857-860.
[6] 王欣琦，贾颜鸿，周童，等. 自噬性细胞死亡与凋亡相互影响作用的研究进展[J]. 中国实验诊断学，2020，24(12)：2058-2061.
[7] RACANELLI AC，KIKKERS SA，CHOI AMK，*et al*. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease[J]. Autophagy，2018，14(2)：221-232.
[8] 龙嘉琪，李跃兵. 肺缺血再灌注损伤炎症与自噬相关性的研究进展[J]. 实用医学杂志，2022，38(12)：1558-1562.
[9] PAINTER JD，GALLE-TREGER L，AKBARI O. Role of autophagy in lung inflammation[J]. Front Immunol，2020，11：1337.
[10] 肖聪聪，李博，郑庆印. 自噬机制与炎性体关系的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志，2019，28(18)：2044-2047.
[11] GALLUZZI L，BRAVO-SAN PEDRO JM，LEVINE B，*et al*. Pharmacological modulation of autophagy：therapeutic potential and persisting obstacles[J]. Nat Rev Drug Discov，2017，16(7)：487-511.
[12] 王雪松，寿松涛，姚咏明. 自噬相关基因ATG5在感染和炎症性疾病中的作用[J]. 生理科学进展，2020，51(5)：337-341.
[13] 沈晓燕，王建六. 营养信号通路调节细胞自噬的研究进展[J].

细胞与分子免疫学杂志，2015，31（10）：1413-1416，1420.
[14] 张正艳，马文学，齐静静，等. 长链非编码RNA膀胱癌相关转录因子1通过微小RNA-142/自噬相关蛋白7调节自噬对喉癌细胞化疗耐药的影响[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科，2022，29（8）：483-488.
[15] ICHIMURA Y，KIRISAKO T，TAKAO T，*et al*. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation[J]. Nature，2000，408（6811）：488-492.
[16] BALLABIO A，BONIFACINO JS. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2020，21（2）：101-118.
[17] SCHUCK S. Microautophagy - distinct molecular mechanisms handle cargoes of many sizes[J]. J Cell Sci，2020，133（17）：jcs246322.
[18] YOULE RJ. Mitochondria-Striking a balance between host and endosymbiont[J]. Science，2019，365（6454）：eaaw9855.
[19] MURERA D，ARBOGAST F，ARNOLD J，*et al*. CD4 T cell autophagy is integral to memory maintenance[J]. Sci Rep，2018，8（1）：5951.
[20] MORETTI J，ROY S，BOZEC D，*et al*. STING senses microbial viability to orchestrate stress-mediated autophagy of the endoplasmic reticulum[J]. Cell，2017，171（4）：809-823.e13.
[21] ZENG MC，SANG WH，CHEN S，*et al*. 4-PBA inhibits LPS-induced inflammation through regulating ER stress and autophagy in acute lung injury models[J]. Toxicol Lett，2017，271：26-37.
[22] DI CARA F，ANDREOLETTI P，TROMPIER D，*et al*. Peroxisomes in immune response and inflammation[J]. Int J Mol Sci，2019，20（16）：3877.
[23] ALBANO GD，GAGLIARDO RP，MONTALBANO AM，*et al*. Overview of the mechanisms of oxidative stress: impact in inflammation of the airway diseases[J]. Antioxidants，2022，11（11）：2237.
[24] 李秋呈，李琪，贾盼红，等. 自噬在多种因素所致急性肺损伤中的研究进展[J]. 海南医学院学报，2022，28（15）：1194-1200.
[25] YANG SC，TSAI YF，PAN YL，*et al*. Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome[J]. Biomed J，2021，44（4）：439-446.
[26] LI K，LI MM，LI WL，*et al*. Airway epithelial regeneration requires autophagy and glucose metabolism[J]. Cell Death Dis，2019，10（12）：875.
[27] ZHAO HY，CHEN HG，MENG XY，*et al*. Autophagy activation improves lung injury and inflammation in sepsis[J]. Inflammation，2019，42（2）：426-439.
[28] FAN EKY，FAN J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation[J]. Respir Res，2018，19（1）：50.
[29] 王锐英，许建英，刘先胜. 慢性阻塞性肺疾病患者自我管理评估工具的临床应用[J]. 临床肺科杂志，2023，28（3）：407-411.
[30] 郭蓉蓉，杨娟利，刘玲莉，等. 慢性阻塞性肺疾病及其严重程度相关的危险因素分析[J]. 空军军医大学学报，2023，44（1）：87-91，96.
[31] 乔丽颖，王文瑞. 慢性阻塞性肺疾病流行病学研究新进展[J]. 世界最新医学信息文摘，2016，16（38）：46-47.
[32] 秦佳玉，崔斯乐，安冀东，霍建民. 空气污染对气流阻塞性疾病患者入院情况的影响[J]. 世界最新医学信息文摘，2020，20（86）：15-16.
[33] BARNES PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol，2016，138（1）：16-27.
[34] D'ANNA SE，MANISCALCO M，CAPPELLO F，*et al*. Bacterial and viral infections and related inflammatory responses in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Med，2021，53（1）：135-150.
[35] 林繁海，张慧，谭彩梅，等. 慢性阻塞性肺疾病中弹性蛋白肽相关的炎症反应[J]. 中华结核和呼吸杂志，2018，41（6）：495-497.
[36] ARAYA J，TSUBOUCHI K，SATO N，*et al*. PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis[J]. Autophagy，2019，15（3）：510-526.
[37] CHEN ZH，WU YF，WANG PL，*et al*. Autophagy is essential for ultrafine particle-induced inflammation and mucus hyperproduction in airway epithelium[J]. Autophagy，2016，12（2）：297-311.
[38] WIEGMAN CH，LI F，RYFFEL B，*et al*. Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Front Immunol，2020，11：1957.
[39] 金洁，黄敏轩，马红映，等. 线粒体损伤在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的研究进展[J]. 中国现代医生，2023，61（7）：91-95.
[40] VIJ N，CHANDRAMANI-SHIVALINGAPPA P，VAN WESTPHAL C，*et al*. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging，COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis[J]. Am J Physiol Cell Physiol，2018，314（1）：C73-C87.
[41] WANG Y，LIU J，ZHOU JS，*et al*. MTOR suppresses cigarette smoke-induced epithelial cell death and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Immunol，2018，200（8）：2571-2580.
[42] BODAS M，PEHOTE G，SILVERBERG D，*et al*. Autophagy augmentation alleviates cigarette smoke-induced CFTR-dysfunction，ceramide-accumulation and COPD-emphysema pathogenesis[J]. Free Radic Biol Med，2019，131：81-97.
[43] 王宇璠，刘传合. 儿童支气管哮喘管理的新策略：2020全球哮喘创议解读[J]. 中国医刊，2020，55（10）：1065-1068.
[44] 李为民，罗汶鑫. 我国慢性呼吸系统疾病的防治现状[J]. 西部医学，2020，32（1）：1-4.
[45] LEE JW，CHUN W，KWON OK，*et al*. 3，4，5-Trihydroxycinnamic acid attenuates lipopolysaccharide（LPS）-induced acute lung injury via downregulating inflammatory molecules and upregulating HO-1/AMPK activation[J]. Int Immunopharmacol，2018，64：123-130.
[46] KIM YH，CHOI YJ，KANG MK，*et al*. Astragalin inhibits allergic inflammation and airway thickening in ovalbumin-challenged mice[J]. J Agric Food Chem，2017，65（4）：836-845.
[47] ZHU XY，CAO YX，SU MY，*et al*. Cycloastragenol alleviates airway inflammation in asthmatic mice by inhibiting autophagy[J]. Mol Med Rep，2021，24（5）：805.
[48] MCALINDEN KD，DESHPANDE DA，GHAVAMI S，*et al*. Autophagy activation in asthma airways remodeling[J]. Am J Respir Cell Mol Biol，2019，60（5）：541-553.
[49] SUZUKI Y，MAAZI H，SANKARANARAYANAN I，*et al*. Lack of autophagy induces steroid-resistant airway inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol，2016，137（5）：1382-1389.e9.
[50] CHOI GE，YOON SY，KIM JY，*et al*. Autophagy deficiency in myeloid cells exacerbates eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol，2018，141（3）：938-950.e12.
[51] VAN KAMPEN SC，WANNER A，EDWARDS M，*et al*. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review[J]. BMJ Glob Health，2018，3（4）：e000745.
[52] 李容，顾玉海，多杰. 细胞自噬与肺结核的研究进展[J]. 国际呼吸杂志，2019，39（24）：1907-1910.
[53] LYADOVA IV. Neutrophils in tuberculosis: heterogeneity shapes the way?[J]. Mediators Inflamm，2017，2017：8619307.
[54] SUN YF，PI J，XU JF. Emerging role of exosomes in tuberculosis: from immunity regulations to vaccine and immunotherapy[J]. Front Immunol，2021，12：628973.
[55] UPADHYAY S，MITTAL E，PHILIPS JA. Tuberculosis and the art of macrophage manipulation[J]. Pathog Dis，2018，76（4）：fty037.
[56] SONG YJ，GE X，CHEN YL，*et al*. Mycobacterium bovis induces mitophagy to suppress host xenophagy for its intracellular survival[J]. Autophagy，2022，18（6）：1401-1415.
[57] PAHARI S，NEGI S，AQDAS M，*et al*. Induction of autophagy through CLEC4E in combination with TLR4: an innovative strategy to restrict the survival of Mycobacterium tuberculosis[J]. Autophagy，2020，16（6）：1021-1043.
[58] GE PP，LEI ZH，YU Y，*et al*. M. tuberculosis PknG manipulates host autophagy flux to promote pathogen intracellular survival[J]. Autophagy，2022，18（3）：576-594.
[59] PELLEGRINI JM，SABBIONE F，MORELLI MP，*et al*. Neutrophil autophagy during human active tuberculosis is modulated by SLAMF1[J]. Autophagy，2021，17（9）：2629-2638.
[60] BUDZIK JM，SWANEY DL，JIMENEZ-MORALES D，*et al*. Dynamic post-translational modification profiling of Mycobacterium tuberculosis-infected primary macrophages[J]. eLife，2020，9：e51461.

（利益冲突：无）

（收稿日期：2022-12-27；修回日期：2023-10-19）