

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.001

· 专家论坛 ·

## 自噬调控T淋巴细胞功能在疾病发生发展中作用的研究进展

杨艺<sup>1</sup>, 刘沁颖<sup>2</sup>, 郑秋红<sup>2</sup>, 陈立<sup>1</sup> (1. 福州大学 生物和医药技术研究院, 福建 福州 350002; 2. 福建省肿瘤医院 & 福建医科大学附属肿瘤医院, 福建省肿瘤生物治疗重点实验室, 福建 福州 350014)



**郑秋红** 医学学士, 主任医师、教授、硕士生导师。现任福建省肿瘤医院省肿瘤研究所肿瘤分子生物学研究室及肿瘤外科研究室主任, 省肿瘤生物治疗重点实验室副主任, 医院生物免疫治疗中心副主任。兼任中国研究型医院生物治疗专业委员会常务委员、中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗专业委员会委员, 福建省医师协会肿瘤内科医师分会常务委员、福建省医学会微生物免疫学分会常务委员、福建省中华医学会肿瘤学分会委员, 《中国肿瘤生物治疗杂志》编委等职。福建省第七批“百千万人才工程”后备人选, 在细胞免疫治疗相关基础及临床研究领域先后获得7项省级及国家级成果奖和5项专利, 主持或参与国家及省级研究基金项目40余项, 作为通信作者或第一作者发表论文40余篇, 其中SCI论文15篇。



**陈立** 博士, 副研究员、硕士生导师。毕业于中国海洋大学医药学院, 博士期间曾赴韩国釜庆大学交流1年。现任福州大学生物工程系副主任, 福州大学药物生物技术与工程研究所副所长。主要从事海洋生物和中药中具有抗肿瘤和免疫调节活性物质的分离纯化、结构鉴定、作用机制及产业化技术研究, 首次报道了多个具有明显诱导肿瘤细胞凋亡或抑制肿瘤细胞自噬活性且结构新颖的天然产物, 涉及恶性黑色素瘤、肺癌、宫颈癌以及肝癌等多个癌种。先后主持了国家自然科学基金、福建省卫教联合攻关项目、福建省自然科学基金以及福建省高校青年重点项目等多项国家级或省级科研项目。作为第一作者或者通信作者发表SCI收录论文22篇, 授权国家发明专利40余项。

**【摘要】** 自噬作为一种重要的胞内代谢途径, 已被证实普遍存在于多种细胞中, 其功能的异常易引发癌症、肝病、糖尿病和心脏病等疾病。自噬在T淋巴细胞自身发育分化及调节T淋巴细胞免疫功能方面也扮演着重要角色, T淋巴细胞自噬异常会造成其免疫功能紊乱进而引发炎症、感染和自身免疫性等疾病。鉴于自噬在调控T淋巴细胞功能和疾病发生发展中的重要作用, 本文重点阐述自噬调控T淋巴细胞稳态、存活、增殖、衰老、代谢、免疫功能, 以及在包括肿瘤在内的多种疾病发生发展中作用的研究进展。

**【关键词】** T淋巴细胞功能; 自噬; 免疫; 抗肿瘤; 疾病

**【中图分类号】** R730.3; R392.12 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385X(2021)03-0215-10

## Research progress on roles of autophagy regulating T lymphocyte function in the genesis and development of diseases

YANG Yi<sup>1</sup>, LIU Qinying<sup>2</sup>, ZHENG QiuHong<sup>2</sup>, CHEN Li<sup>1</sup> (1. Institute of Biomedical and Pharmaceutical Technology, Fuzhou University, Fuzhou 350002, Fujian, China; 2. Fujian Provincial Key Laboratory of Tumor Biotherapy, Fujian Provincial Cancer Hospital & Cancer Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350014, Fujian, China)

**【Abstract】** Autophagy, as an important intracellular metabolic pathway, has been proved to be ubiquitous in many kinds of cells. Its functional impairment can easily cause lots of diseases, such as cancer, leukemia, liver disease, diabetes and heart disease. In particular, autophagy is important for the development, differentiation and regulation of immune function of T lymphocytes. Abnormal autophagy of T lymphocytes can cause immune dysfunction and lead to diseases, such as inflammation, infection and autoimmunity. In view of the important role of autophagy in regulating T lymphocyte function and disease, this article illustrates the research progress on autophagy

**【基金项目】** 福建省社会发展引导性重点项目资助(No. 2018Y0015); 福州大学贵重仪器设备开放测试基金资助项目(No. 2020T022)。Project supported by the Key Guiding Project of Social Development in Fujian Province (No. 2018Y0015), and the Fuzhou University Testing Fund of Precious Apparatus (No. 2020T022)

**【作者简介】** 杨艺(1997-), 女, 硕士生, 主要从事自噬与肿瘤免疫方面的研究工作, E-mail: 1442095081@qq.com

**【通信作者】** 郑秋红(ZHENG QiuHong, corresponding author), E-mail: zqh2858@foxmail.com; 陈立(CHEN Li, co-corresponding author), E-mail: ibptcl@fzu.edu.cn

regulating the homeostasis, survival, proliferation, senescence, metabolism, immune function of T lymphocytes and many diseases, including tumors, in recent years.

**[Key words]** T lymphocyte cell function; autophagy; immunity; antitumor; disease

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(3): 215-224. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.03.001]

自噬(autophagy)是动物细胞中一种普遍存在的分解代谢过程,已被证实在多种细胞的生长发育及信号调节机制中发挥重要作用。T淋巴细胞(T细胞)作为一种免疫细胞,在人体免疫系统中占据着不可替代的地位。研究表明T细胞可通过自噬调控其基本功能并有效应对胞内外环境变化<sup>[1-2]</sup>,自噬失调可能诱发多种T细胞相关疾病<sup>[3-4]</sup>,例如肠炎、艾滋病和癌症等。尽管自噬可调控多种免疫细胞参与抗肿瘤过程<sup>[5-6]</sup>,但相比于主要以间接方式(作为抗原提呈细胞,通过激活T细胞抗肿瘤)杀伤肿瘤细胞的DC和巨噬细胞,自噬能通过调控T细胞表面分子表达和细胞因子分泌水平来直接促进抗肿瘤免疫反应的进行,因此针对T细胞的自噬研究显得更为重要。鉴于T细胞自噬途径在多种疾病治疗中的潜在应用前景,本文总结近年来在T细胞自噬方面的研究进展,并探讨自噬在T细胞功能中的调控作用,以及自噬异常在包括肿瘤在内的多种疾病发生发展中的作用机制,以期为本领域的研究提供理论依据和研究思路。

## 1 T细胞的自噬调节机制

### 1.1 自噬的过程及激活

1992年大隅良典教授观察到酵母细胞在营养缺乏条件下诱导了自噬,并在一年后鉴定出15个自噬相关基因,这标志着细胞自噬研究进入了新的阶段。此后学术界又陆续发现了30多种自噬相关基因,由此自噬信号机制得以阐明<sup>[7-8]</sup>。自噬至少有三种形式:微自噬(microautophagy)、分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)及巨自噬(macroautophagy)<sup>[9-10]</sup>。溶酶体膜在发生凸起、分隔或内陷后,包裹内容物进入溶酶体的过程被称为微自噬<sup>[11]</sup>。靶蛋白被胞质分子伴侣转移至溶酶体进行降解的过程被称为CMA<sup>[12-14]</sup>。而巨自噬又简称为“自噬”,该过程指在饥饿、应激、缺氧或缺血等情况下,来源于高尔基体或粗面内质网非糖体区的膜脱落成隔离膜,该膜在召集内容物(受损细胞器、部分胞质、突变DNA、病原体、蛋白聚集体和脂质等)的同时不断延伸,直至延伸为完整小泡,随之与溶酶体融合并对召集物质进行降解,而降解残余物最终将作为营养物质重新运回胞质以供细胞的循环利用(图1)<sup>[15-17]</sup>。

根据激活条件的不同可将自噬分为基础自噬、应激自噬和激活自噬。细胞通过诱导基础自噬来维持胞内动态平衡;通过诱导应激自噬来应对缺血、缺

氧或饥饿等胞外不利环境因素;通过诱导激活自噬来响应细胞因子或T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)信号的刺激<sup>[2, 18-19]</sup>。对T细胞而言,自噬激活较少发生在基础条件下,而多出现在应激条件和TCR信号、细胞因子的刺激条件下。研究<sup>[20]</sup>发现CD4<sup>+</sup>T细胞在未激活时检测不到自噬小体,但在TCR刺激下、细胞因子培养和饥饿条件下可观察到自噬现象。还有研究<sup>[21]</sup>表明,在T细胞中,TCR介导的信号以自噬相关蛋白AMBRA1(activating molecule Beclin1-regulating autophagy)和自噬相关蛋白7(autophagy related protein 7, ATG7)依赖的方式诱导自噬,这与最早关于CD8<sup>+</sup>T细胞在TCR参与后诱导自噬的研究<sup>[22]</sup>结果一致。此外,自噬的降解过程早期被认为是非选择性的,而后续的研究发现自噬可通过BCL10的多泛素化,选择性地调节核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路:在TCR刺激下,自噬可以通过降解接头蛋白BCL10抑制NF- $\kappa$ B信号通路,也可以选择性地降解BCL10而是利用BCL10向NF- $\kappa$ B分子传递激活信号<sup>[23-24]</sup>。另一项研究<sup>[19]</sup>也显示,自噬可选择性降解线粒体以适应TCR激活T细胞后的生物能量需求。由此可见,TCR信号刺激可诱导T细胞的选择性自噬,而T细胞通过选择性自噬也可反过来调控TCR介导的特定信号通路,从而构成T细胞内自噬与TCR信号之间的反馈调节机制。

### 1.2 自噬的上下游信号通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)除调控细胞因子表达和免疫应答外,也在自噬中发挥重要作用。mTOR可被自噬上游的蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)活化,并将ATG13高磷酸化以阻断自噬;相反,AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和p53(抑癌基因)作为mTOR的抑制因子,可介导mTOR将ATG13去磷酸化并促进自噬<sup>[25-27]</sup>。一般来说,在营养供应不足时,mTOR被抑制,而AMPK被激活并与蛋白激酶ULK1(unc-51-like kinase 1)的特定位置相结合,这有利于自噬的进行;在营养充足时,由于活化的mTOR比AMPK更容易与ULK1发生结合,因此自噬过程被阻断(图1)<sup>[28-29]</sup>。AMPK除了能激活下游ULK1信号,也能通过磷酸化Beclin1中的特定位置与Vps34复合物直接作用<sup>[30]</sup>。此外,近年来发现自噬负调控因子mTOR具备促进和抑制自噬的双重作用。与应激自噬不同,促进作用一般出现在TCR诱导的T细胞激

活自噬中。由于mTOR激活是T细胞活化所必需的<sup>[31-32]</sup>,同时T细胞激活往往会诱导自噬,因此T细胞

的激活可能会同时上调mTOR和自噬<sup>[18,22]</sup>。

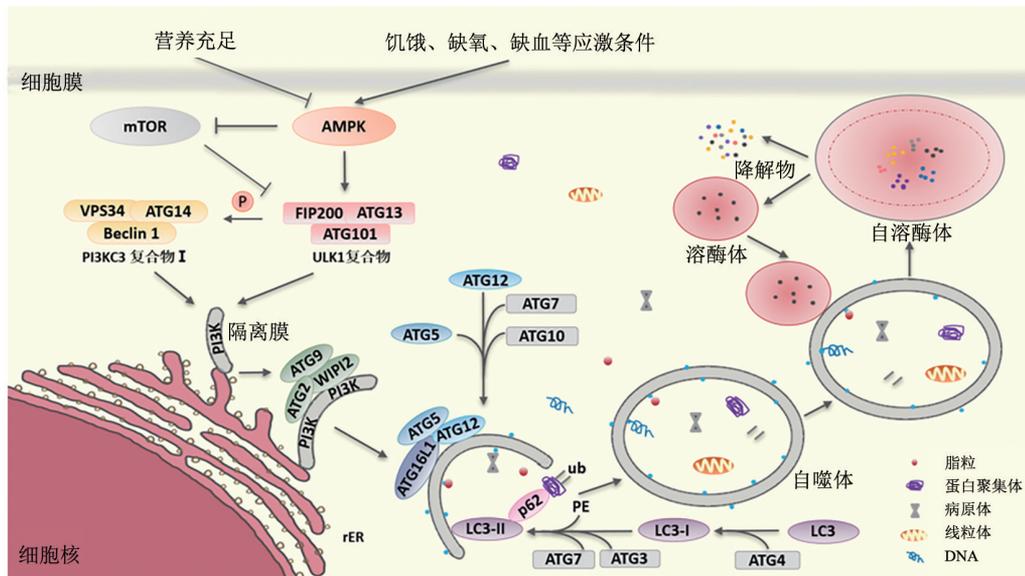


图1 自噬体形成的分子机制

如图1所示,哺乳动物的核心蛋白家族ATGs构成了下游自噬体形成的分子机制,ATG可分为如下几个功能单元:(1)ULK1复合物,包括ULK1(ATG1)、ATG13、FIP200(ATG17)和ATG101,当上游自噬信号被激活时,ATG1和ATG13磷酸化形成ULK1复合物,促进隔离膜的形成;(2)磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)复合物,包括Beclin1(ATG6)、Vps34、ATG14、AMBRA1和p115,ATG14在ULK1复合物作用下被磷酸化并招募Vps34和Beclin1等蛋白形成PI3K复合物,同时磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)在一种特征性内质网结构上被磷酸化产生磷脂酰肌醇-3-磷酸(phosphatidylinositol-3-phosphate, PI3P);(3)ATG2-WIPI复合物,包括ATG2和WIPI(ATG18),上述形成的PI3P通过其结合结构域募集胞质中含特定基序的蛋白质ATG2和WIPI,进一步促进隔离膜延伸;(4)ATG9L,包括ATG9a/b,是一种穿膜蛋白,它的定位决定了ULK1和PI3K的活性,并将高尔基体膜、线粒体膜等其他膜来源的囊泡转运至隔离膜,参与膜的延伸;(5)ATG12结合系统,包括ATG5、ATG12和ATG16L1,ATG12在ATG7(泛素激活酶E1)的催化作用下被激活,并通过ATG10(泛素结合酶E2)依次与ATG5和ATG16L1相连,最终三者形成等比组分复合物,该复合物在自噬体形成后可自动分解为游离态;(6)LC3系统,包括LC3/GABARAP(ATG8)、ATG3、ATG4、ATG7和磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamina, PE),LC3的C末端被ATG4酶切形成LC3-I,LC3-I在ATG7、

ATG3和ATG12-ATG5-ATG16L(泛素连接酶E1、E2和E3)作用下与PE以泛素样反应的方式共价结合形成LC3-II,这种泛素样反应与自噬的选择性降解有关,其中p62/SQSTM1是作用于选择性自噬的多功能酶,具有多个结构域,可以与LC3和泛素化蛋白结合,最后通过自噬体降解<sup>[15,17,33-36]</sup>。

## 2 自噬参与T细胞基础功能的调控

T细胞中的自噬现象自2006年开始被陆续研究<sup>[20,37-40]</sup>。研究<sup>[37]</sup>显示,ATG5的缺失使得胸腺和外周的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞数量下调,提示自噬缺陷不利于T细胞的存活。另有研究<sup>[21]</sup>表明,在TCR信号刺激下,AMBRA1蛋白参与糖酵解因子和线粒体质量的调控,提示AMBRA1是影响T细胞代谢的核心因子(图2)。p38 MAPK信号通路的阻断有利于促进CD8<sup>+</sup>效应记忆性T细胞(effector memory T cell)增殖,提高端粒酶活性,加强线粒体的生物合成并在一定程度上缓解CD8<sup>+</sup>T细胞的衰老;该过程通过p38相互作用蛋白p38IP和自噬相关蛋白ATG9相结合时介导的自噬途径来获取能量<sup>[41]</sup>,说明自噬以p38 MAPK信号通路依赖的方式调控着T细胞衰老(图2)。此外,研究<sup>[42]</sup>发现,Vps34缺失小鼠的外周器官中的T细胞自噬通路被阻断,造成细胞器堆积和细胞凋亡,同时老年小鼠表现出肠道炎症和贫血,这一结果暗示了自噬相关蛋白在T细胞外周稳态和免疫功能调控方面扮演了重要角色。因此,自噬与T细胞存活、稳态、代谢、衰老及免疫功能都有着密切联系,可以说是维持T细胞

动态平衡和抵抗细胞内外环境变化的关键代谢调控途径。

### 2.1 自噬与T细胞稳态

自噬相关蛋白的缺失会阻碍T细胞内受损细胞器的降解,使受损线粒体堆积、活性氧增加,最终破坏T细胞的稳态(图2)<sup>[43-44]</sup>。FOXP3是调节性T(regulatory T cell, Treg)细胞控制自身免疫反应的重要转录因子。研究<sup>[45]</sup>表明,自噬相关蛋白AMBRA1通过与磷酸酶PP2A相互作用促进了转录激活剂FOXO3的稳定性,进而触发FOXO3转录导致Treg细胞增多,这揭示了自噬在控制Treg细胞动态平衡中的重要作用。此外,研究<sup>[46]</sup>还发现T细胞特异性活化的蛋白激酶C受体1(receptor of activated protein C-kinase 1, RACK1)缺失的小鼠,其外周CD8<sup>+</sup>T细胞或CD4<sup>+</sup>T细胞的数量显著降低,并伴随线粒体降解受阻,说明RACK1的缺失介导了自噬抑制,从而造成线粒体堆积,最终破坏了CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞的稳态。由此可见,RACK1可能是控制T细胞内稳态的关键调节因子。

### 2.2 自噬与T细胞存活和增殖

大量研究<sup>[43,47-49]</sup>证实了自噬在T细胞存活和增殖过程中的动态调控作用(图2)。在TCR刺激下,Beclin1缺失的T细胞存活率显著降低,细胞死亡蛋白增多;有趣的是,自噬恢复后检测到自噬相关蛋白p62/SQSTM1与凋亡蛋白caspase-8的结合,该现象证实了自噬通过降解活化T细胞中凋亡蛋白而有效防止了细胞程序性死亡,在一定程度上有利于T细胞的存活<sup>[50]</sup>。小鼠脓毒症模型的相关研究<sup>[51]</sup>显示,T细胞自噬功能的缺失加速了细胞凋亡,并抑制了细胞增殖,可见诱导自噬有利于提高T细胞存活率和免疫反应效率。近期有研究<sup>[52]</sup>发现,LC3、p62/SQSTM1的表达及CD4<sup>+</sup>T细胞存活率在T细胞特异性mTOR基因敲除的小鼠中上调,而在T细胞特异性结节性硬化症复合物(tuberous sclerosis complex 1, TSC1)缺失的小鼠中则降低,因此认为,mTOR基因的抑制有利于诱导自噬,从而提高CD4<sup>+</sup>T细胞存活率。效应性CD8<sup>+</sup>T细胞同样可通过自噬来抑制细胞死亡,并在应对病毒感染时维持生存<sup>[53]</sup>。此外,有人探究了自噬调控T细胞增殖的可能分子机制:在TCR刺激下,T细胞自噬能选择性降解细胞周期的主要负调控因子CDKN1B,从而促进CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖,而自噬缺陷导致CDKN1B在T细胞中的堆积,使其不能进入S期,最终抑制了CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖<sup>[54]</sup>。

综上所述,自噬影响着T细胞的存活和增殖,其调控T细胞存活、增殖的机制除涉及Beclin1、LC3、p62/SQSTM1等蛋白外,还与凋亡蛋白caspase-8、细

胞周期负调控因子CDKN1B和mTOR因子有关,但由于在活化T细胞中mTOR对自噬的影响较复杂,有抑制和促进的双重作用,因此mTOR和自噬对活化T细胞的存活及增殖机制的影响还有待进一步阐明。

### 2.3 自噬与T细胞衰老

一般来说,自噬途径有利于维持线粒体动态平衡和防止氧化应激,在一定程度上抵抗T细胞衰老;而自噬失调会引起T细胞的衰老,造成T细胞免疫反应性降低<sup>[55]</sup>。老年人免疫系统中CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T细胞明显增多,并对其免疫功能产生了负面影响。ARNOLD等<sup>[22]</sup>发现,与CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T细胞相比,CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T细胞诱导自噬的能力明显降低,这使得CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T细胞难以满足TCR介导自身激活时的代谢需要,进而在面对其特定抗原时会发生衰老和失活,造成免疫功能下降。另外,自噬失调与T细胞衰老之间可能还存在着反馈作用。一般认为,p38相互作用蛋白p38IP和ATG9的结合有利于诱导自噬。而HENSON等<sup>[41]</sup>在衰老的CD8<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>效应记忆性T细胞中发现,MAPK通路的激活能通过促进p38与p38IP结合,抑制p38IP和ATG9之间的结合,最终导致更严重的自噬抑制现象,提示在自噬缺陷引发T细胞衰老的同时,T细胞的衰老可能会反过来造成更严重的自噬缺陷(图2)。

随着年龄变化,人的自噬功能可能发生失调或活性降低,进而引起T细胞的免疫衰老(图2)<sup>[2,56-57]</sup>。在自噬失调与年龄相关性研究<sup>[58]</sup>中显示,线粒体中参与电子传递链和氧化磷酸化途径相关的蛋白和mRNA在老年人中普遍表达不足,同时,老年受试者CD4<sup>+</sup>T细胞的线粒体呼吸也受到不同程度的损害,与年轻受试者相比,其自噬体中含有更多未降解的线粒体。其他的人和小鼠模型也都显示T细胞自噬活性随着年龄的增长而降低,长寿家族成员比普通家族成员的CD4<sup>+</sup>T细胞表现出更强的诱导自噬能力<sup>[59-60]</sup>。由此可见,T细胞自噬的调控可能与人类寿命有直接关联,CD4<sup>+</sup>T细胞的自噬能力随年龄增长而逐渐减弱,并可能导致线粒体功能障碍。令人兴奋的是,由年龄导致的T细胞自噬能力和反应活力的降低,有望可通过人工干预得到改善。有研究<sup>[61]</sup>表明,自噬水平降低的老年小鼠CD8<sup>+</sup>T细胞,在使用复合亚精胺(可诱导自噬)后,竟以自噬依赖方式使老年小鼠CD8<sup>+</sup>T细胞恢复了免疫活力。抗衰老药物二甲双胍被认为能有效增强自噬和细胞间通信、调节转录和线粒体功能,延缓细胞衰老及保护大分子损伤<sup>[62-64]</sup>。此外,FERNANDEZ等<sup>[65]</sup>证实了通过破坏小鼠组织中Beclin1-Bcl2复合体恢复自噬活力,是促进小鼠健康、防止过早衰老和延长寿命的有效机制。这些研究成果揭示了自噬功能的修复有利于促进衰

老T细胞的免疫反应效率,增强老年人免疫力,为将自噬治疗策略用于人类寿命的延长提供了可能性。

#### 2.4 自噬与T细胞分解代谢

T细胞的一切活动都离不开代谢,代谢活动是T细胞对其内外环境变化做出功能性反应的重要环节。自噬本身是除泛素-蛋白酶体途径外的另一关键蛋白质降解途径<sup>[66-68]</sup>。近期的一项研究<sup>[69]</sup>结果显示,缺乏ATG5的CD8<sup>+</sup>T细胞会向效应记忆表型转变,并伴随糖代谢增强和糖酵解基因上调。在Treg细胞

自噬机制研究<sup>[70]</sup>中也显示,自噬缺陷会上调代谢调节因子mTORC1和c-Myc,促进糖酵解途径,最终导致Treg细胞功能损失,这可能是因为在自噬受阻时,T细胞需通过其他代谢途径获取能量。此外,T细胞自噬途径具有一定的选择性。相比在静息状态下的T细胞,活化T细胞的自噬途径可以选择不降解线粒体和相关细胞器,这说明T细胞激活时需要从线粒体获取更多的能量,而自噬可以通过主动调控能量代谢来适应活化T细胞的生物能量需求<sup>[19]</sup>(图2)。

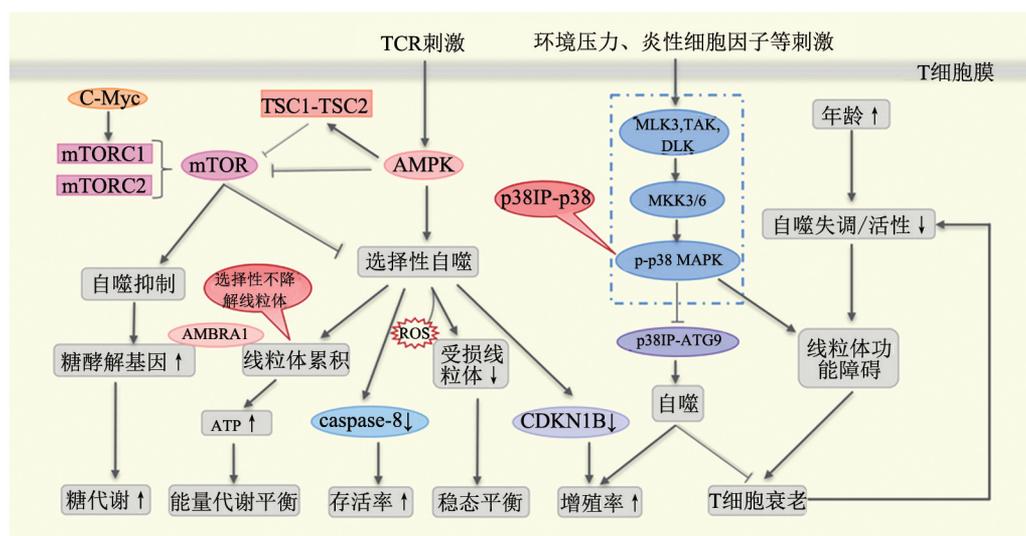


图2 自噬参与T细胞基础功能调控的相关分子机制

### 3 自噬参与T细胞免疫功能的调控

自噬在调节T细胞免疫功能中占据重要位置,无论是CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、记忆性T细胞,还是Treg细胞在发挥免疫功能时都需要自噬的参与。T细胞自噬在抗肿瘤免疫应答、免疫检查点阻断、记忆性T细胞的形成及组织驻留中均有其独特作用。

#### 3.1 自噬在免疫检查点调控中的潜在作用

免疫检查点受体及其配体间的相互作用是癌细胞免疫逃逸的重要机制。目前,为防止免疫逃逸现象,常采用的方法是抗PD-L1、抗PD-1等免疫疗法。该疗法的作用机制主要在于阻断受体和配体间的结合,进而增强T细胞活性。CLARK等<sup>[71]</sup>阐明了抗PD-L1免疫疗法的非免疫效应,指出在使用PD-L1抑制剂或PD-L1表达水平较低时,不仅具有诱导小鼠黑色素瘤细胞和人卵巢癌细胞自噬的作用,并且能有效阻断小鼠肿瘤细胞的生长和转移。还有研究<sup>[72]</sup>证实,自噬能通过p62/SQSTM1-NF- $\kappa$ B途径反作用于胃癌中PD-L1的表达。PD-1和CTLA-4作为T细胞活性的负调控因子,在CD28的刺激下,通过降低葡萄糖摄取和分解的速度有效阻断了营养代谢,而葡萄糖的耗竭

又通过AMPK途径进一步诱导了T细胞自噬<sup>[73-75]</sup>。由此可见,PD-1和CTLA-4可能通过其负调控机制介导的糖代谢变化影响T细胞的自噬。在利什曼病的发病机制研究<sup>[76]</sup>中,人们发现该病的发展是由T细胞的耗竭所致,而PD-L1的阻断能有效防止T细胞的耗竭,并抑制自噬,使利什曼原虫失去营养供应而死亡,可见使用抗PD-L1抗体是增强利什曼病患者免疫效应和清除寄生虫的有效治疗方法。这些证据揭示了自噬与PD-1、PD-L1和CTLA-4等免疫检查点分子之间存在相互作用,并且这种相互作用又进一步影响了抗肿瘤免疫反应的进行。目前已经证实了自噬抑制剂与抗PD-L1药物在抗肿瘤免疫治疗中有协同作用,但是鉴于自噬在肿瘤细胞和T细胞中的双面性,以及PD-1/PD-L1在影响肿瘤细胞自噬与T细胞自噬间的差异性,仍需要更多的研究来阐明自噬与PD-1/PD-L1之间的反馈调节机制。

#### 3.2 自噬影响记忆T细胞的形成和组织驻留

T细胞自噬能力的强弱会影响记忆性T细胞的分化和组织驻留。有研究<sup>[61]</sup>发现,未编码ATG5或ATG7基因的小鼠产生免疫记忆细胞的能力衰退<sup>[77]</sup>;缺乏自噬基因ATG7小鼠的CD8<sup>+</sup>T细胞无法建立对流感

巨细胞病毒感染的记忆。此外,淋巴细胞减少症小鼠模型也证实IL-15介导的线粒体重塑及ULK1/ATG7自噬途径可以促进记忆性T细胞的形成<sup>[78]</sup>。由此可知,自噬影响T细胞的分化,有利于记忆性T细胞的形成。最近一项研究<sup>[79]</sup>显示,驻留在肝脏的CD8<sup>+</sup>T细胞自噬增强,产生更多的细胞因子,并表现出更强的细胞杀伤活性和增殖能力;然而,当自噬被阻断时会诱导去极化线粒体的积聚以及组织驻留基因的消失。可见自噬的增强有利于CD8<sup>+</sup>T细胞对抗线粒体去极化,并在组织中驻留。与普通记忆性T细胞相比,组织驻留记忆性T细胞用更高的结构性自噬水平来维持自身的动态平衡,进而对病原体和肿瘤实施长期的免疫监控。利用IL-15或其他诱导T细胞自噬的方式或许有利于具备组织驻留能力的记忆性T细胞的形成,从而对局部肿瘤或病原体的治疗产生一定影响。

#### 4 T细胞自噬紊乱与疾病发生

自噬在细胞器重塑、蛋白质降解、新陈代谢调控、DNA遗传、消除病原体、抑制肿瘤、免疫和炎症调控等方面具有广泛的生物学作用。因此,自噬功能的紊乱往往会引发各类疾病,如癌症、肠炎、艾滋病、自身免疫病、心血管病,以及一些其他代谢性和感染性疾病<sup>[80-81]</sup>。

##### 4.1 T细胞自噬与肿瘤

自噬缺陷的肿瘤细胞易出现生长障碍<sup>[82]</sup>。一些肿瘤模型显示,胶质母细胞瘤的生长在加入自噬抑制剂或沉默ATG5基因后被阻断<sup>[83]</sup>;前列腺癌细胞的生长同样被靶向p62的自噬抑制剂阻断<sup>[84]</sup>。而近期的研究<sup>[1]</sup>表明,T细胞自噬缺陷同样会影响肿瘤生长。乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌小鼠模型显示,自噬基因ATG5、Atg14或Atg16L1的缺失使小鼠同基因肿瘤的生长受阻,特别是CD8<sup>+</sup>T细胞的数量虽然因ATG5基因的缺失而减少,但其会分化出更多效应记忆表型,并伴随着一系列抗肿瘤基因和免疫调节基因的上调,最终抑制了肿瘤细胞的生长。此外,有人指出特异性缺失ATG7或ATG5的Treg细胞数量有所减少,并伴随着对肿瘤抵抗能力的增强<sup>[70]</sup>。由此可见,抑制T细胞自噬有利于抗肿瘤免疫应答;相反,诱导T细胞自噬会抑制抗肿瘤免疫应答,从而有利于肿瘤的转移和发展。因此,适当调控CD8<sup>+</sup>T细胞或Treg细胞的自噬水平进而改善T细胞免疫活性,可能是提高T细胞抗肿瘤能力的一种新策略。

##### 4.2 T细胞自噬与感染性疾病

目前无论服用药物还是采用抗逆转录病毒疗法的患者都始终无法彻底清除艾滋病病毒,同时还会

引起慢性免疫激活和炎症,对多个系统器官造成持续和累积的损害。幸运的是,人们渐渐认识到免疫细胞能通过改变代谢程序而影响其自身功能和疾病的自然进程<sup>[85]</sup>。病毒感染时,一方面自噬对入侵病毒可以起到监测和清除作用,另一方面病毒也可以通过主动阻断自噬或诱导宿主细胞的自噬性凋亡来逃避免疫反应。例如,人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)通过上调DC中的mTOR信号通路抑制自噬,促进HIV-1在DC中的存活以及向CD4<sup>+</sup>T细胞的转移<sup>[86]</sup>;Jurkat细胞和CD4<sup>+</sup>T细胞在感染HIV时,其自噬水平发生上调,并引发自噬性死亡<sup>[4]</sup>。SMAC模拟物是一种促细胞凋亡的抗肿瘤药物,可作用于对细胞凋亡有耐受性的肿瘤细胞<sup>[87-89]</sup>。在不激活HIV的情况下,SMAC可诱导感染型中央记忆性CD4<sup>+</sup>T细胞的自噬性凋亡,并保留未感染型细胞<sup>[90-91]</sup>,说明通过人工诱导T细胞自噬性凋亡能清除被感染的T细胞和病毒,同时不影响未被感染的T细胞发挥免疫功能,这也为艾滋病及其他感染性疾病的临床治疗提供了新的策略。

##### 4.3 T细胞自噬与炎症性疾病

自噬功能障碍被认为是许多慢性炎症性疾病的促成因素<sup>[81,92-93]</sup>,如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和类风湿性关节炎。TUSCO等<sup>[94]</sup>指出,自噬功能故障易引发组织炎症,特别是肠道炎症性疾病。IBD为一种特发性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。前者展现为连续性区域性肠道病变,最终延伸至全结肠;后者展现为非连续性全层性肠道病变,可扩散至整个消化道<sup>[95-96]</sup>。遗传学分析显示,肠上皮细胞的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)过程出现异常时会引发内质网应激,在内质网应激和自噬的共同作用下可进一步介导肠黏膜损伤并诱发IBD<sup>[97]</sup>。基因和蛋白质组学分析显示,miR-143可通过调节ATG2B和自噬诱导CD<sup>[92]</sup>。还有研究<sup>[98]</sup>揭示在caspase-3刺激和饥饿条件下,ATG16L1(人T300A或小鼠T316A)的变体被下调,随之介导了更低的自噬水平并引发CD。与ATG16L1基因缺失会增加CD易感性的结果一致的是,自噬基因ATG16L1可通过调节Treg细胞和Th2细胞来控制肠道炎症<sup>[3]</sup>。此外,自噬相关蛋白Vps34、ATG7或ATG5的缺失会导致Treg细胞减少、肿瘤免疫反应增强,从而诱发肠炎等炎症性疾病,这可能与自噬介导的Treg细胞功能受损有关<sup>[42,70]</sup>。

##### 4.4 T细胞自噬与自身免疫性疾病

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种伴有多系统损害症状的典型的慢性自身免

疫性疾病,目前普遍认为SLE的发病与遗传、服药、妊娠、环境等多方面因素有关<sup>[99-100]</sup>。有学者<sup>[31]</sup>研究了SLE患者Treg细胞的耗竭和功能障碍与mTOR之间的关系,结果显示IL-21介导的mTOR激活降低了SLE患者的自噬水平,进而下调了SLE患者Treg细胞的增殖和免疫抑制能力。因此,通过改善Treg细胞自噬缺陷,重新诱导自噬激活或许能给SLE的治疗带来新的曙光。此外,国内的学者<sup>[101]</sup>探究了SLE患者T细胞产生的干扰素和白细胞介素与自噬行为之间的内在作用机制,研究显示,与健康对照组相比,SLE患者的IL-4、IL-17的水平并无显著变化,而IFN- $\gamma$ 的水平发生显著变化,并且T细胞自噬水平的变化与IFN- $\gamma$ 的水平和SLE病的活动性呈正相关。该结果提示自噬可能提高了产生IFN- $\gamma$ 的T细胞的存活率,从而促进SLE患者IFN- $\gamma$ 的产生,同时增强SLE病的活动性。综上所述,自噬可以调节自身反应性T细胞的存活,从而为SLE的治疗提供新的选择,然而在涉及不同分子机制时SLE患者的T细胞自噬水平可能朝着相反的方向发生变化,因此在使用SLE治疗药时或许应特别考虑药物对患者T细胞自噬行为的影响。

## 5 结 语

尽管众多研究已经证实了RACK1、mTORC1、c-Myc及CDKN1B等自噬相关因子在调控T细胞稳态、增殖、代谢、衰老及组织驻留等中的重要作用,但其潜在的复杂机制仍然是当前面临的巨大挑战。此外,自噬在调控免疫功能中存在的两面性,以及在调控不同T细胞亚群中存在的差异性,也使得相关研究的难度进一步增加。

T细胞自噬与肿瘤和感染性、炎症性及自身免疫性疾病的相关性,提高了将T细胞自噬策略用于预防、治疗疾病或改善疾病预后的可能性。随着免疫疗法在多种疾病治疗中的应用,更多的抗炎、抗肿瘤及抗衰老药物的研发已迫在眉睫。目前自噬调节剂凭借其在人体内潜在的多方面调控能力,为疾病药物研发领域带来了新的曙光。虽然一些自噬调节剂的临床研究已经初现疗效,但有关自噬调节剂与其他免疫治疗及化疗药物联合应用的效果仍有待深入评估,诸如自噬调节剂与免疫检查点抑制剂的联合应用将有望进一步推动抗肿瘤免疫疗法的向前发展。

## [参 考 文 献]

- [1] DEVORKIN L, PAVEY N, CARLETON G, et al. Autophagy regulation of metabolism is required for CD8(+) T cell anti-tumor immunity[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(2): 502-513. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.03.037.
- [2] MACIAN F. Autophagy in T cell function and aging[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7(13): 213-221. DOI:10.3389/fcell.2019.00213.
- [3] KABAT A M, HARRISON O J, RIFFELMACHER T, et al. The autophagy gene Atg16l1 differentially regulates Treg and TH2 cells to control intestinal inflammation[J/OL]. *eLife*, 2016, 5: e12444 [2020-12-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910010>. DOI: 10.7554/eLife.12444.
- [4] WANG X, GAO Y, TAN J, et al. HIV-1 and HIV-2 infections induce autophagy in Jurkat and CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(7): 1414-1419. DOI:10.1016/j.cellsig.2012.02.016.
- [5] YAMAZAKI T, BRAVO-SAN PEDRO J M, GALLUZZI L, et al. Autophagy in the cancer-immunity dialogue[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 169(1): 40-50. DOI:10.1016/j.addr.2020.12.003.
- [6] LU J, LIU Y, WANG W, et al. Knockdown of miR-146a in regulatory T cells suppresses heart transplantation rejection in mice by increasing autophagy[J/OL]. *Transpl Immunol*, 2021, 65: 101372 [2020-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33581286>. DOI:10.1016/j.trim.2021.101372.
- [7] MIZUSHIMA N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(5): 521-527. DOI:10.1038/s41556-018-0092-5.
- [8] YANG Z, KLIONSKY D J. Eat or be eaten: a history of macroautophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 814-822. DOI: 10.1038/ncb0910-814.
- [9] CERRI S, BLANDINI F. Role of autophagy in parkinson's disease [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(20): 3702-3718. DOI: 10.2174/0929867325666180226094351.
- [10] LI L, LIU W L, SU L, et al. The role of autophagy in cancer radiotherapy[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2020, 13(1): 31-40. DOI: 10.2174/1874467212666190809154518.
- [11] LI W W, LI J, BAO J K. Microautophagy: lesser-known self-eating [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(7): 1125-1136. DOI: 10.1007/s00018-011-0865-5.
- [12] ARIAS E, CUERVO A M. Pros and cons of chaperone-mediated autophagy in cancer biology[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(1): 53-66. DOI:10.1016/j.tem.2019.09.007.
- [13] DONG S, AGUIRRE-HERNANDEZ C, SCRIVO A, et al. Monitoring spatiotemporal changes in chaperone-mediated autophagy in vivo [J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 645[2020-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32005807>. DOI:10.1038/s41467-019-14164-4.
- [14] KAUSHIK S, CUERVO A M. The coming of age of chaperone-mediated autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 365-381. DOI:10.1038/s41580-018-0001-6.
- [15] GALLUZZI L, GREEN D R. Autophagy-independent functions of the autophagy machinery[J]. *Cell*, 2019, 177(7): 1682-1699. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.026.
- [16] MORISHITA H, MIZUSHIMA N. Diverse cellular roles of autophagy [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35(1): 453-475. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100818-125300.
- [17] PARZYCH K R, KLIONSKY D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 460-473. DOI:10.1089/ars.2013.5371.
- [18] BOTBOL Y, PATEL B, MACIAN F. Common gamma-chain cytokine signaling is required for macroautophagy induction during CD4<sup>+</sup> T-cell activation[J]. *Autophagy*, 2015, 11(10): 1864-1877. DOI:10.1080/15548627.2015.1089374.
- [19] HUBBARD V M, VALDOR R, PATEL B, et al. Macroautophagy

- regulates energy metabolism during effector T cell activation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7349-7357. DOI:10.4049/jimmunol.1000576.
- [20] LI C, CAPAN E, ZHAO Y, et al. Autophagy is induced in CD4<sup>+</sup> T cells and important for the growth factor-withdrawal cell death[J]. *J Immunol*, 2006, 177(8): 5163-5168. DOI: 10.4049/jimmunol.177.8.5163.
- [21] AKATSUKA H, KUGA S, MASUHARA K, et al. AMBRA1 is involved in T cell receptor-mediated metabolic reprogramming through an ATG7-independent pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4): 1098-1104. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.08.019.
- [22] ARNOLD C R, PRITZ T, BRUNNER S, et al. T cell receptor-mediated activation is a potent inducer of macroautophagy in human CD8(+)CD28(+) T cells but not in CD8(+)CD28(-) T cells [J]. *Exp Gerontol*, 2014, 54(1): 75-83. DOI: 10.1016/j.exger.2014.01.018.
- [23] KIRKIN V. History of the selective autophagy research: How did it begin and where does it stand today?[J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(1): 3-27. DOI:10.1016/j.jmb.2019.05.010.
- [24] PAUL S, KASHYAP A K, JIA W, et al. Selective autophagy of the adaptor protein Bcl10 modulates T cell receptor activation of NF-kappaB[J]. *Immunity*, 2012, 36(6): 947-958. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.04.008.
- [25] BOOTH L, ROBERTS J L, SANDER C, et al. Neratinib and entinostat combine to rapidly reduce the expression of K-RAS, N-RAS, Galphaq and Galpha11 and kill uveal melanoma cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(5): 700-710. DOI: 10.1080/15384047.2018.1551747.
- [26] RAMALINGAM M, HUH Y J, LEE Y I. The impairments of alpha-synuclein and mechanistic target of rapamycin in rotenone-induced SH-SY5Y cells and mice model of parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13(1): 1028-1036. DOI:10.3389/fnins.2019.01028.
- [27] XU Z, HAN X, OU D, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy for tumor therapy[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(2): 575-587. DOI:10.1007/s00253-019-10257-8.
- [28] EGAN D F, SHACKELFORD D B, MIHAYLOVA M M, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy[J]. *Science*, 2011, 331(6016): 456-461. DOI:10.1126/science.1196371.
- [29] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-141. DOI:10.1038/ncb2152.
- [30] KIM J, KIM Y C, FANG C, et al. Differential regulation of distinct Vps34 complexes by AMPK in nutrient stress and autophagy[J]. *Cell*, 2013, 152(1/2): 290-303. DOI:10.1016/j.cell.2012.12.016.
- [31] KATO H, PERL A. Blockade of treg cell differentiation and function by the interleukin-21-mechanistic target of rapamycin axis via suppression of autophagy in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(3): 427-438. DOI:10.1002/art.40380.
- [32] SUN I H, OH M H, ZHAO L, et al. mTOR complex 1 signaling regulates the generation and function of central and effector FOXP3(+) regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2018, 201(2): 481-492. DOI:10.4049/jimmunol.1701477.
- [33] KIRKIN V, ROGOV V V. A diversity of selective autophagy receptors determines the specificity of the autophagy pathway[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(2): 268-285. DOI:10.1016/j.molcel.2019.09.005.
- [34] LAMARK T, SVENNING S, JOHANSEN T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm[J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 609-624. DOI:10.1042/EBC20170035.
- [35] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-364. DOI:10.1038/s41580-018-0003-4.
- [36] SHIBUTANI S T, SAITOH T, NOWAG H, et al. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(10): 1014-1024. DOI:10.1038/ni.3273.
- [37] PUA H H, DZHAGALOV I, CHUCK M, et al. A critical role for the autophagy gene Atg5 in T cell survival and proliferation[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(1): 25-31. DOI:10.1084/jem.20061303.
- [38] SON Y M, KWAK C W, LEE Y J, et al. Ginsenoside Reenhances survival of human CD4<sup>+</sup> T cells through regulation of autophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(5): 626-631. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.03.002.
- [39] LU B. The molecular mechanisms that control function and death of effector CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Immunol Res*, 2006, 36(1/3): 275-282. DOI:10.1385/IR:36:1:275.
- [40] WANG A, DING L, WU Z, et al. ZFP91 is required for the maintenance of regulatory T cell homeostasis and function[J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(2): e20201217[2020-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33355624>. DOI:10.1084/jem.20201217.
- [41] HENSON S M, LANNA A, RIDDELL N E, et al. p38 signaling inhibits mTORC1-independent autophagy in senescent human CD8(+) T cells[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 4004-4016. DOI: 10.1172/JCI75051.
- [42] PAREKH V V, WU L, BOYD K L, et al. Impaired autophagy, defective T cell homeostasis, and a wasting syndrome in mice with a T cell-specific deletion of Vps34[J]. *J Immunol*, 2013, 190(10): 5086-5101. DOI:10.4049/jimmunol.1202071.
- [43] PUA H H, GUO J, KOMATSU M, et al. Autophagy is essential for mitochondrial clearance in mature T lymphocytes[J]. *J Immunol*, 2009, 182(7): 4046-4055. DOI:10.4049/jimmunol.0801143.
- [44] CHO D H, KIM J K, JO E K. Mitophagy and innate immunity in infection[J]. *Mol Cells*, 2020, 43(1): 10-22. DOI:10.14348/molcells.2020.2329.
- [45] BECHER J, SIMULA L, VOLPE E, et al. AMBRA1 controls regulatory T-cell differentiation and homeostasis upstream of the FOXO3-FOXP3 axis[J]. *Dev Cell*, 2018, 47(5): 592-607. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.11.010.
- [46] QIU G, LIU J, CHENG Q, et al. Impaired autophagy and defective T cell homeostasis in mice with T cell-specific deletion of receptor for activated C kinase 1[J]. *Front Immunol*, 2017, 8(2): 575-586. DOI:10.3389/fimmu.2017.00575.
- [47] JIA W, HE Y W. Temporal regulation of intracellular organelle homeostasis in T lymphocytes by autophagy[J]. *J Immunol*, 2011, 186(9): 5313-5322. DOI:10.4049/jimmunol.1002404.
- [48] WILLINGER T, FLAVELL R A. Canonical autophagy dependent on the class III phosphoinositide-3 kinase Vps34 is required for naive T-cell homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(22): 8670-8675. DOI:10.1073/pnas.1205305109.
- [49] ORAVECZ-WILSON K, ROSSI C, ZAJAC C, et al. ATG5-dependent autophagy uncouples T cell proliferative and effector functions and separates graft-versus-host disease from graft-versus-leukemia

- [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4): 1063-1075. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-20-1346.
- [50] KOVACS J R, LI C, YANG Q, et al. Autophagy promotes T-cell survival through degradation of proteins of the cell death machinery [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 144-152. DOI: 10.1038/cdd.2011.78.
- [51] OAMI T, WATANABE E, HATANO M, et al. Suppression of T cell autophagy results in decreased viability and function of T cells through accelerated apoptosis in a murine sepsis model[J/OL]. *Crit Care Med*, 2017, 45(1): e77-e85[2020-09-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618275>.DOI:10.1097/CCM.0000000000002016.
- [52] WANG H, BAI G, CUI N, et al. T-cell-specific mTOR deletion in mice ameliorated CD4(+) T-cell survival in lethal sepsis induced by severe invasive candidiasis[J]. *Virulence*, 2019, 10(1): 892-901. DOI:10.1080/21505594.2019.1685151.
- [53] SCHLIE K, WESTERBACK A, DEVORKIN L, et al. Survival of effector CD8<sup>+</sup> T cells during influenza infection is dependent on autophagy[J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4277-4286. DOI: 10.4049/jimmunol.1402571.
- [54] JIA W, HE M X, MCLEOD I X, et al. Autophagy regulates T lymphocyte proliferation through selective degradation of the cell-cycle inhibitor CDKN1B/p27Kip1[J]. *Autophagy*, 2015, 11(12): 2335-2345. DOI:10.1080/15548627.2015.1110666.
- [55] GARCIA-PRAT L, MARTINEZ-VICENTE M, PERDIGUERO E, et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence[J]. *Nature*, 2016, 529(7584): 37-42. DOI:10.1038/nature16187.
- [56] GORONZY J J, LI G, YU M, et al. Signaling pathways in aged T cells - a reflection of T cell differentiation, cell senescence and host environment[J]. *Semin Immunol*, 2012, 24(5): 365-372. DOI: 10.1016/j.smim.2012.04.003.
- [57] CHUANG H C, TAN T H. MAP4K3/GLK in autoimmune disease, cancer and aging[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 82-95. DOI: 10.1186/s12929-019-0570-5.
- [58] BEKTAS A, SCHURMAN S H, GONZALEZ-FREIRE M, et al. Age-associated changes in human CD4(+) T cells point to mitochondrial dysfunction consequent to impaired autophagy[J]. *Aging*, 2019, 11(21): 9234-9263. DOI:10.18632/aging.102438.
- [59] RAZ Y, GUERRERO-ROS I, MAIER A, et al. Activation-induced autophagy is preserved in CD4<sup>+</sup> T-cells in familial longevity[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(9): 1201-1206. DOI: 10.1093/gerona/glx020.
- [60] ZHANG H, PULESTON D J, SIMON A K. Autophagy and immune senescence[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(8): 671-686. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.06.001.
- [61] PULESTON D J, ZHANG H, POWELL T J, et al. Autophagy is a critical regulator of memory CD8(+) T cell formation[J/OL]. *eLife*, 2014, 3: e03706[2020-09-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385531>.DOI:10.7554/eLife.03706.
- [62] KULKARNI A S, GUBBI S, BARZILAI N. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1): 15-30. DOI:10.1016/j.cmet.2020.04.001.
- [63] BHARATH L P, AGRAWAL M, MCCAMBRIDGE G, et al. Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1): 44-55. DOI:10.1016/j.cmet.2020.04.015.
- [64] KROEMER G, ZITVOGEL L. CD4(+) T cells at the center of inflammaging[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1): 4-5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.016.
- [65] FERNANDEZ A F, SEBTI S, WEI Y, et al. Disruption of the beclin1-BCL2 autophagy regulatory complex promotes longevity in mice[J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 136-140. DOI:10.1038/s41586-018-0162-7.
- [66] SANDRI M, COLETTI L, GRUMATI P, et al. Misregulation of autophagy and protein degradation systems in myopathies and muscular dystrophies[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(23): 5325-5333. DOI: 10.1242/jcs.114041.
- [67] SEGLEN P O, BOHLEY P. Autophagy and other vacuolar protein degradation mechanisms[J]. *Experientia*, 1992, 48(2): 158-172. DOI:10.1007/bf01923509.
- [68] VICENCIO J M, LAVANDERO S, SZABADKAI G. Ca<sup>2+</sup>, autophagy and protein degradation: thrown off balance in neurodegenerative disease[J]. *Cell Calcium*, 2010, 47(2): 112-121. DOI: 10.1016/j.ceca.2009.12.013.
- [69] CARLETON G, LUM J J. Autophagy metabolically suppresses CD8(+) T cell antitumor immunity[J]. *Autophagy*, 2019, 15(9): 1648-1649. DOI: 10.1080/15548627.2019.1628545.
- [70] WEI J, LONG L, YANG K, et al. Autophagy enforces functional integrity of regulatory T cells by coupling environmental cues and metabolic homeostasis[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3): 277-285. DOI:10.1038/ni.3365.
- [71] CLARK C A, GUPTA H B, SAREDDY G, et al. Tumor-intrinsic PD-L1 signals regulate cell growth, pathogenesis, and autophagy in ovarian cancer and melanoma[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(23): 6964-6974. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-0258.
- [72] WANG X, WU W K K, GAO J, et al. Autophagy inhibition enhances PD-L1 expression in gastric cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 140[2020-09-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30925913>.DOI:10.1186/s13046-019-1148-5.
- [73] MORUNO F, PEREZ-JIMENEZ E, KNECHT E. Regulation of autophagy by glucose in Mammalian cells[J]. *Cells*, 2012, 1(3): 372-395. DOI:10.3390/cells1030372.
- [74] PARRY R V, CHEMNITZ J M, FRAUWIRTH K A, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21): 9543-9553. DOI: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005.
- [75] ROBAINAS M, OTANO R, BUENO S, et al. Understanding the role of PD-L1/PD1 pathway blockade and autophagy in cancer therapy[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10(1): 1803-1807. DOI: 10.2147/OTT.S132508.
- [76] HABIB S, EL ANDALOUSSI A, ELMASRY K, et al. PDL-1 blockade prevents T cell exhaustion, inhibits autophagy, and promotes clearance of leishmania donovani[J/OL]. *Infect Immun*, 2018, 86(6): e00019[2020-09-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29610255>.DOI:10.1128/IAI.00019-18.
- [77] XU X, ARAKI K, LI S, et al. Autophagy is essential for effector CD8(+) T cell survival and memory formation[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(12): 1152-1161. DOI:10.1038/ni.3025.
- [78] XU A, BHANUMATHY K K, WU J, et al. IL-15 signaling promotes adoptive effector T-cell survival and memory formation in irradiation-induced lymphopenia[J/OL]. *Cell Biosci*, 2016, 6: 30

- [2020-09-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158441>. DOI: 10.1186/s13578-016-0098-2.
- [79] SWADLING L, PALLETT L J, DINIZ M O, et al. Human liver memory CD8(+) T cells use autophagy for tissue residence[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(3): 687-698. DOI:10.1016/j.celrep.2019.12.050.
- [80] HUETT A, GOEL G, XAVIER R J. A systems biology viewpoint on autophagy in health and disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26(4): 302-309. DOI:10.1097/MOG.0b013e32833ae2ed.
- [81] ZHANG J, CHEN L, XIONG F, et al. Autophagy in regulatory T cells: A double-edged sword in disease settings[J]. *Mol Immunol*, 2019, 109(1): 43-50. DOI:10.1016/j.molimm.2019.02.004.
- [82] FREEMAN A J, LELLIOTT E J, OLIARO J. Inhibition of tumor autophagy: a strategy to improve anti-tumor immunity? [J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 286[2020-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33277468>. DOI: 10.1038/s41392-020-00429-8.
- [83] WANG J, QI Q, ZHOU W, et al. Inhibition of glioma growth by flavokawain B is mediated through endoplasmic reticulum stress induced autophagy[J]. *Autophagy*, 2018, 14(11): 2007-2022. DOI: 10.1080/15548627.2018.1501133.
- [84] WANG L, KIM D, WISE J T F, et al. p62 as a therapeutic target for inhibition of autophagy in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2018, 78(5): 390-400. DOI:10.1002/pros.23483.
- [85] PALMER C S, PALCHAUDHURI R, ALBARGY H, et al. Exploiting immune cell metabolic machinery for functional HIV cure and the prevention of inflammaging[J/OL]. *F1000Res*, 2018, 7: 125[2020-09-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29445452>. DOI:10.12688/f1000research.11881.1.
- [86] BLANCHET F P, MORIS A, NIKOLIC D S, et al. Human immunodeficiency virus-1 inhibition of immunoamphisomes in dendritic cells impairs early innate and adaptive immune responses[J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 654-669. DOI:10.1016/j.immuni.2010.04.011.
- [87] LECIS D, DRAGO C, MANZONI L, et al. Novel SMAC-mimetics synergistically stimulate melanoma cell death in combination with TRAIL and bortezomib[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(12): 1707-1716. DOI:10.1038/sj.bjc.6605687.
- [88] SCHIRMER M, TRENTIN L, QUEUDEVILLE M, et al. Intrinsic and chemo-sensitizing activity of SMAC-mimetics on high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(1): e2052[2020-09-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775704>. DOI:10.1038/cddis.2015.382.
- [89] BANK A, WANG P, DU C, et al. SMAC mimetics sensitize nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis by promoting caspase-3-mediated cytochrome c release[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(1): 276-284. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-5242.
- [90] CAMPBELL G R, BRUCKMAN R S, CHU Y L, et al. SMAC mimetics induce autophagy-dependent apoptosis of HIV-1-infected resting memory CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(5): 689-702. DOI:10.1016/j.chom.2018.09.007.
- [91] ZHANG G, HUANG X. Killing HIV-infected resting central memory CD4(+) T cells by targeting inhibitor of apoptosis proteins-inhibited autophagy[J/OL]. *Antivir Chem Chemother*, 2021, 29: 2040206620980888[2020-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33557588>. DOI:10.1177/2040206620980888.
- [92] LIN X T, ZHENG X B, FAN D J, et al. MicroRNA-143 targets ATG2B to inhibit autophagy and increase inflammatory responses in crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(4): 781-791. DOI:10.1093/ibd/izx075.
- [93] DOWLING S D, MACIAN F. Autophagy and T cell metabolism[J]. *Cancer Lett*, 2018, 419(1): 20-26. DOI:10.1016/j.canlet.2018.01.033.
- [94] TUSCO R, JACOMIN A C, JAIN A, et al. Kenny mediates selective autophagic degradation of the IKK complex to control innate immune responses[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1264[2020-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29097655>. DOI:10.1038/s41467-017-01287-9.
- [95] FRANZOSA E A, SIROTA-MADI A, AVILA-PACHECO J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(2): 293-305. DOI:10.1038/s41564-018-0306-4.
- [96] HAZEL K, O'CONNOR A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11(1): 1-12. DOI: 10.1177/2040622319899297.
- [97] HOOPER K M, BARLOW P G, HENDERSON P, et al. Interactions between autophagy and the unfolded protein response: Implications for inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(4): 661-671. DOI:10.1093/ibd/izy380.
- [98] MURTHY A, LI Y, PENG I, et al. A Crohn's disease variant in Atg16L1 enhances its degradation by caspase 3[J]. *Nature*, 2014, 506(7489): 456-462. DOI:10.1038/nature13044.
- [99] HE Y, SAWALHA A H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(5): 490-497. DOI:10.1097/BOR.0000000000000522.
- [100] PERL A. Pathogenic mechanisms in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity*, 2010, 43(1): 1-6. DOI:10.3109/08916930903374741.
- [101] LUO X Y, YUAN J L, LIU J, et al. Increased macroautophagy in interferon-gamma-producing T cells from patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(13): 1527-1532. DOI:10.4103/0366-6999.235110.

[收稿日期] 2021-01-11

[修回日期] 2021-02-20

[本文编辑] 沈志超