

自噬与自身免疫性疾病

马 瑜, 严 媚

新疆医科大学第一附属医院儿科中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月7日; 录用日期: 2024年2月29日; 发布日期: 2024年3月7日

摘 要

自噬是一种由自噬体介导的真核细胞代谢过程, 在多种自身免疫性疾病中发挥作用。自噬异常可能导致自身免疫反应失调进而引发疾病。本文以免疫性血小板减少症、系统性红斑狼疮和类风湿关节炎等自身免疫性疾病为例, 对自噬在自身免疫性疾病中的作用进行综述。

关键词

自身免疫性疾病, 自噬, 免疫性血小板减少症, 系统性红斑狼疮, 类风湿关节炎

Autophagy and Autoimmune Diseases

Yu Ma, Mei Yan

Pediatric Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 7th, 2024; accepted: Feb. 29th, 2024; published: Mar. 7th, 2024

Abstract

Autophagy is a eukaryotic cell metabolic process mediated by autophagosomes and plays a role in various autoimmune diseases. Autophagy abnormalities may lead to immune response dysregulation and consequently trigger disease development. This article provides an overview of the role of autophagy in autoimmune diseases, using examples such as immune thrombocytopenia, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis.

Keywords

Autoimmune Diseases, Autophagy, Immune Thrombocytopenia, Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis



1. 引言

自噬(autophagy)是一种细胞自我消化的过程,可以帮助细胞清除老化、受损或异常的细胞器和胞质蛋白,以维持细胞内环境的稳定,并提供细胞在压力条件下的能量和营养物质。自噬也与许多疾病的发生和进展密切相关,如癌症[1]、感染[2]、神经退行性疾病[3]和代谢性疾病[4]等。自噬成为当前细胞生物学和医学领域的热点。近年来研究显示,在许多自身免疫性疾病中可观察到自噬,自噬活性过高或过低均可导致多种自身免疫性疾病[5][6]。本文以免疫性血小板减少症、系统性红斑狼疮和类风湿关节炎等自身免疫性疾病为例,对自噬在自身免疫性疾病中的作用进行综述。

2. 自噬概述

自噬意为“自我吞噬消化”,是真核细胞中一种高度保守的蛋白质分解代谢过程,广泛存在于酵母、植物和动物细胞中,参与细胞生长发育、饥饿、缺氧、中毒、免疫、维持稳态、衰老凋亡等病理生理活动[7]。在自噬过程中,细胞质物质依赖溶酶体降解,由此产生的分解产物回收利用,以维持细胞稳态和胞内质量平衡[8]。基础水平的自噬存在于正常生理活动中,而当细胞遭受来胞内或胞外的刺激时,细胞通过调节自噬水平以应对增加的需求。

根据自噬对降解底物的选择性差异,自噬可分为:选择性自噬和非选择性自噬。选择性自噬降解的底物有高度选择性,如线粒体自噬、内质网自噬等。根据细胞内底物转运方式不同,自噬主要分为三种类型:巨自噬(macroautophagy),细胞通过形成自噬泡(autophagosome)来包裹胞内物质,并与溶酶体融合形成自噬溶酶体并降解内容物[9];微自噬(microautophagy),通过溶酶体的膜内陷,直接包裹并降解细胞质中小分子物质[10];分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA),分子伴侣蛋白识别胞内目标蛋白并与其构成 hsc70 复合体,直接转运到溶酶体中降解[11];其中巨自噬的研究最为广泛。巨自噬与微自噬无明显的选择性[12][13],分子伴侣介导的自噬在降解蛋白质时有选择性[14]。

目前已知 38 个自噬基因、多个细胞内和细胞外信号通路和多种信号因子相互作用,共同参与调控自噬的起始、延伸、闭合、降解这四个过程:

1) 起始:正常生理状态下细胞自噬仅处于基础水平,当处于饥饿、应激、缺氧等环境压力时,细胞接受自噬诱导信号,胞质内线粒体、内质网、高尔基体和细胞膜产生碗状结构的游离膜,称为自噬泡(phagophore)[15]。ULK1 (UNC-51-like kinase 1)复合物和 PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)复合物是自噬泡装配位点上的两个主要复合物[16]。ULK1 复合物由 ULK1、ATG13、FIP200 和 ATG101 等多个蛋白质组成,ULK1 复合物的磷酸化调控自噬发生。而 ULK1 复合物的激活受到腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的调控。AMPK 是一种细胞能量代谢调节因子,可以通过激活 ULK1 复合物来启动自噬。当细胞处于低 ATP 水平或高 AMP 水平时,AMPK 激活,直接磷酸化 ULK1 和 Beclin 1,从而促进初生自噬体的形成[17][18]。mTORC1 在上游负调控自噬。当细胞营养充足时,mTORC1 活性增加,通过磷酸化 ULK1 和 ATG13 抑制自噬启动[19]。营养不足时,AMPK 下调 mTORC1 进而诱导自噬。PI3K 复合物由 VPS34 (vacuolar protein sorting 34)、Beclin 1、VPS15 和 ATG14 等多个蛋白质组成[20],PI3K 复合物的激活产生磷脂酰肌醇 3 磷酸(PI3P),从而在膜源上形成 PI3P 丰富的区域,募集其他自噬相关蛋白促

进自噬体形成[21]。

2) 延伸: 在自噬蛋白的参与下, 自噬泡膜不断向两端延伸, 这个过程主要通过两个泛素样连接系统: a) ATG5-ATG12-ATG16L 泛素样连接系统: E1 泛素化连接酶(E1-like ligase) ATG7 与 E2 样酶 ATG10 共同作用, 将 ATG12 的 C 端羧基通过异肽键通过一系列泛素化样反应与 ATG5 的内部 Lys 残基共价偶联结合为共价复合物, 该复合物与 ATG16L 结合, 形成 800 kDa 的 ATG5-ATG12-ATG16L 三元复合物, 定位于自噬泡膜[22]。该复合物在自噬体完成之前或之后从膜中释放出来, 故而作为自噬的重要标志物。b) 微管相关蛋白 I 轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, LC3)泛素样连接系统: LC3 有 LC3 I 和 LC3 II 两种形式, ATG12-ATG5-ATG16L1 复合物催化 LC3 I 羧基末端的甘氨酸残基与磷脂酰乙醇胺结合形成 LC3 II, 使得 LC3-PE 可以稳定地结合在自噬泡双层膜上。LC3 I 通常游离于细胞质中, LC3 II 特异性结合于自噬体膜, 因此, Western blot 实验中 LC3II 的数量和免疫组化荧光显微镜下 LC3 阳性点的数量被认为是估计自噬体数量的良好指标[23]。

3) 闭合: 自噬泡在延伸过程中不断与其他膜源融合, 将胞质中待降解的成分包裹入膜内, 形成封闭的自噬体。ATG5-ATG12-ATG16L 随之释放到细胞质中, 而 LC3-PE 复合物进入自噬体内部, 被 ATG4 切割, 释放 LC3 至溶酶体降解[24]。

4) 降解: 成熟的自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autolysosome), 溶酶体中的酸性水解酶类将内容物降解, 降解产物如氨基酸、脂肪酸和碳水化合物等运往细胞质, 供细胞重新利用。这个过程涉及到多个蛋白质和小 GTP 酶的协同作用。SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor)蛋白是调控细胞内膜融合的关键分子。在自噬泡与溶酶体融合过程中, 特定的 SNARE 蛋白会参与其中: 定位于自噬体膜的 Syntaxin 17 和 Snap29 的跨膜结构域, 与定位于溶酶体的 VAMP8 (vesicle associated membrane protein 8)相互作用, 形成 SNARE 复合物, 促进自噬体与溶酶体融合[24]。Rab GTPase 是一类小 GTP 酶, 通过活性状态(GTP 结合)和非活性状态(GDP 结合)的转换, 在各种囊泡运输事件中起关键作用, 并通过与 Syntaxin 17 [25]和 ATG8 家族蛋白相互作用, 协助 Syntaxin 17 转运到自噬体, 进一步指定 HOPS 复合物的募集以形成自溶酶体, 从而促进自噬溶酶体形成[26] [27]。HOPS (homotypic fusion and protein sorting)复合物分别与溶酶体上的 Rab7 和 PI3P、自噬体上的 Syntaxin 17 结合, 促进自噬体与溶酶体融合[28]。

3. 自噬与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病(autoimmune disease)是指由机体自身产生的抗体或致敏淋巴细胞破坏、损伤自身组织和细胞成分, 导致组织损害器官功能障碍的原发性免疫性疾病[29]。II、III、IV 型变态反应均参与自身免疫性疾病的致病过程, 导致组织损伤。自身免疫性疾病可分为细胞特异性疾病和全身自身免疫性疾病。前者的机制是自身抗体作用于靶细胞表面抗原, 激活补体, 引起细胞破坏或溶解, 如原发性免疫性血小板减少症等。此外, 特异性 Th 细胞和致敏 Tc 细胞可损伤靶细胞, 引发局部炎症和炎症性损伤。后者则时免疫复合物通过全身循环沉积在不同组织中, 激活补体系统, 导致局部组织炎症性损伤。这种情况下, 炎症反应可能会波及多个器官系统, 造成全身症状和并发症。研究发现, 自噬可通过调节免疫应答和抗原呈递等影响自身免疫性疾病的发生发展[30]。

1) 自噬与免疫性血小板减少症

巨核细胞由造血干细胞分化, 转录因子、细胞因子和细胞外压力协同作用促进巨核细胞成熟。在成熟的巨核细胞中, 细胞膜和细胞骨架重组, 形成大量的假足突出, 称为前血小板。在血液流体动力和流体剪切力作用下, 最终这些前血小板从巨核细胞中分离, 形成血小板[31]。免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)的特征是体内产生了针对血小板糖蛋白 IIb(GPIIb)/IIIa 或 GPIb/IX 的自身抗体, 导

致血小板过度破坏和清除、骨髓巨核细胞分化停滞, 进而引起血小板减少和出血结局[13] [32]。

基础水平的自噬在维持造血干细胞微环境方面起着重要作用, 而自噬受损不仅影响造血干细胞分化为巨核细胞, 还影响巨核细胞生成血小板[33] [34]。Colosetti [35]等发现抑制 LC3 和 Beclin-1 表达可导致巨核细胞生成受阻。CAO 等[36]发现敲除自噬基因 Atg7 敲除导致巨核细胞分化异常、生成减少, 最终血小板功能受损。mTOR 是自噬的重要调控因子, 在巨核细胞、前血小板和循环血小板中表达, 由 mTORC1 和 mTOR2 两种结果, 其中 mTORC1 主要参与自噬的起始。使用 mTORC1 抑制剂 rapamycin 可以诱导自噬, 使得巨核细胞数量减少、体积减小, 上调和下调自噬均可影响巨核细胞生成。Wang 等[37]通过建立巨核细胞/血小板特异性 mTOR 基因敲除的小鼠模型, 发现 mTOR 在血小板活化和血栓形成中起重要作用。Paul [38]等研究发现过度自噬抑制血小板的正常功能。

除此之外, 研究发现自噬通过调控 T、B 淋巴细胞的激活和增值影响 ITP 的发生发展。王琦等[39]研究显示, ITP 患儿调节性 T 细胞数量显著降低, 并伴随增殖相关蛋白 AKT、细胞外调节蛋白激酶磷酸化水平及细胞自噬蛋白 Atg5 和 Atg7 水平降低。约半数 ITP 患者体内可检测到血小板抗体, 而反应性 B 细胞针对血小板糖蛋白产生抗 IIb(GPIIb)/IIIa 或 GPIb/IX 的 IgG 抗体[40], 导致血小板过度清除。以上研究表明, 自噬在 ITP 发生、发展中起重要作用, 具体的分子通路及机制还需进一步深入研究。

当前 ITP 的一线治疗包括皮质类激素、免疫球蛋白, 可短期内提升血小板计数, 但对 ITP 长期缓解过程无明显效果, 有 20% 的患者最终转变为慢性难治性血小板减少症。针对自噬的靶向药物, 如艾曲泊帕, 已在临床试验中证实可有效提升血小板水平[41], 针对自噬的 ITP 靶向药物是治疗该疾病的可行方向。

2) 自噬与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)的特征是体内 T 细胞和 B 细胞异常反应, 产生自身抗体, 与自身抗原产生免疫复合物, 沉积在皮肤、关节、肾脏等重要组织器官, 导致全身组织器官广泛受损。SLE 患者的 B 细胞中 Atg5 表达水平显著升高[42], 小鼠 SLE 模型和 SLE 患者 T 细胞中均观测到自噬小体数量增加[43], 提示自噬上调。Frangou 等[44]发现 SLE 患者的中性粒细胞表现出基础自噬水平升高, 自噬参与 SLE 的器官损伤和纤维化。目前已发现羟氯喹、雷帕霉素等药物可调节自噬通量, 改善 SLE 患者病情。

3) 自噬与类风湿关节炎

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性的自身免疫性疾病, 其主要特征是关节的慢性滑膜炎和关节破坏, 严重降低患者生活质量, 甚至导致残疾。CD4 T 细胞和巨噬细胞浸润引起滑膜炎, 成熟的 B 细胞和树突状细胞向 T 细胞呈递自身抗原从而导致 T 细胞活化, 诱发破骨细胞活化、引起免疫反应[45] [46]。自噬可以直接增加免疫和非免疫细胞的存活、瓜氨酸肽的呈递以及免疫和非免疫细胞的形成, 包括破骨细胞、RA-FLS、DCs、B 细胞和 T 细胞。自噬的过度激活导致细胞凋亡抵抗、增殖和对 RA 有害的炎症介质的产生, 这与 RA-FLS 和破骨细胞的过度激活和发育不良有关, 导致关节和软骨的进一步损害[47] [48]。

4. 小结与展望

本文简单综述了细胞自噬的分子机制及其在常见自身免疫疾病中的作用, 近年越来越多的研究发现, 自噬在自身免疫性疾病中可对人体起保护作用, 在未来经过更多研究和临床实践, 有望开发出更加安全高效、个体化的自噬治疗药物和方法, 这将为改善患者的生活质量和健康状况作出重要贡献。然而, 自噬的调控机制尚未完全阐明, 可用于疾病治疗的自噬关键靶点仍需进一步筛选, 而自噬作为一种基本细胞生理过程, 通过调节自噬来治疗疾病可能会影响其他细胞正常功能, 导致潜在的副作用和安全问题, 因此自噬作为治疗策略仍然面临着诸多挑战。相信在未来研究者对自身免疫性疾病和自噬不断探索, 会

让此类疾病的诊治得到突破性的发展。

参考文献

- [1] Li, X., He, S. and Ma, B. (2020) Autophagy and Autophagy-Related Proteins in Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1085-0>
- [2] Liang, S., Wu, Y, S., Li, D, Y., *et al.* (2021) Autophagy in Viral Infection and Pathogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 766142. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.766142>
- [3] Djajadikerta, A., Keshri, S., Pavel, M., *et al.* (2020) Autophagy Induction as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases. *Journal of Molecular Biology*, **432**, 2799-2821. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.12.035>
- [4] Kitada, M. and Koya, D. (2021) Autophagy in Metabolic Disease and Ageing. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 647-661. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00551-9>
- [5] Keller, C.W., Adamopoulos, I.E. and Lünemann, J.D. (2023) Autophagy Pathways in Autoimmune Diseases. *Journal of Autoimmunity*, **136**, Article ID: 103030. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103030>
- [6] Wen, X. and Klionsky, D.J. (2020) At a Glance: A History of Autophagy and Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **66**, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.11.005>
- [7] Gao, J., Lu, F., Yan, J., *et al.* (2022) The Role of Radiotherapy-Related Autophagy Genes in the Prognosis and Immune Infiltration in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 992626. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.992626>
- [8] Beccari, S., Sierra-Torre, V., Valero, J., *et al.* (2023) Microglial Phagocytosis Dysfunction in Stroke Is Driven by Energy Depletion and Induction of Autophagy. *Autophagy*, **19**, 1952-1981. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2165313>
- [9] He, C. (2022) Mechanisms of Autophagy: The Machinery of Macroautophagy and Points of Control. In: Rothmel, B.A. and Diwan, A., Eds., *Autophagy in Health and Disease*, Academic Press, Cambridge, 9-19. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822003-0.00013-9>
- [10] Schuck, S. (2020) Microautophagy-Distinct Molecular Mechanisms Handle Cargoes of Many Sizes. *Journal of Cell Science*, **133**, Jcs246322. <https://doi.org/10.1242/jcs.246322>
- [11] Franco-Juárez, B., Coronel-Cruz, C., Hernández-Ochoa, B., *et al.* (2022) TFEB; Beyond Its Role as an Autophagy and Lysosomes Regulator. *Cells*, **11**, Article 3153. <https://doi.org/10.3390/cells11193153>
- [12] Kumar, S., Behl, T., Sehgal, A., *et al.* (2022) Exploring the Focal Role of LRRK2 Kinase in Parkinson's Disease. *Environmental Science and Pollution Research*, **29**, 32368-32382. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-19082-5>
- [13] Germain, K. and Kim, P.K. (2020) Pexophagy: A Model for Selective Autophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 578. <https://doi.org/10.3390/ijms21020578>
- [14] Faruk, M.O., Ichimura, Y. and Komatsu, M. (2021) Selective Autophagy. *Cancer Science*, **112**, 3972-3978. <https://doi.org/10.1111/cas.15112>
- [15] Klionsky, D.J. and Emr, S.D. (2000) Autophagy as a Regulated Pathway of Cellular Degradation. *Science*, **290**, 1717-1721. <https://doi.org/10.1126/science.290.5497.1717>
- [16] Chu, Y., Kang, Y., Yan, C., *et al.* (2021) LUBAC and OTULIN Regulate Autophagy Initiation and Maturation by Mediating the Linear Ubiquitination and the Stabilization of ATG13. *Autophagy*, **17**, 1684-1699. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1781393>
- [17] Egan, D.F., Shackelford, D.B., Mihaylova, M.M., *et al.* (2011) Phosphorylation of ULK1 (HATG1) by AMP-Activated Protein Kinase Connects Energy Sensing to Mitophagy. *Science*, **331**, 456-461. <https://doi.org/10.1126/science.1196371>
- [18] Kim, J., Kundu, M., Viollet, B., *et al.* (2011) AMPK and MTOR Regulate Autophagy through Direct Phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*, **13**, 132-141. <https://doi.org/10.1038/ncb2152>
- [19] Alao, J.P., Legon, L., Dabrowska, A., *et al.* (2023) Interplays of AMPK and TOR in Autophagy Regulation in Yeast. *Cells*, **12**, Article 519. <https://doi.org/10.3390/cells12040519>
- [20] Jiménez-Moreno, N., Stathakos, P., Caldwell, M.A., *et al.* (2017) Induced Pluripotent Stem Cell Neuronal Models for the Study of Autophagy Pathways in Human Neurodegenerative Disease. *Cells*, **6**, Article 24. <https://doi.org/10.3390/cells6030024>
- [21] Obara, K. and Ohsumi, Y. (2008) Dynamics and Function of PtdIns (3) P in Autophagy. *Autophagy*, **4**, 952-954. <https://doi.org/10.4161/auto.6790>
- [22] Guhe, V., Anjum, F., Shafie, A., *et al.* (2022) Infection Dynamics of ATG8 in Leishmania: Balancing Autophagy for

- Therapeutics. *Molecules*, **27**, Article 3142. <https://doi.org/10.3390/molecules27103142>
- [23] Asai, E., Yamamoto, M., Ueda, K., *et al.* (2018) Spatiotemporal Alterations of Autophagy Marker LC3 in Rat Skin Fibroblasts during Wound Healing Process. *Fukushima Journal of Medical Science*, **64**, 15-22. <https://doi.org/10.5387/fms.2016-13>
- [24] Kirisako, T., Ichimura, Y., Okada, H., *et al.* (2000) The Reversible Modification Regulates the Membrane-Binding State of Apg8/Aut7 Essential for Autophagy and the Cytoplasm to Vacuole Targeting Pathway. *The Journal of Cell Biology*, **151**, 263-276. <https://doi.org/10.1083/jcb.151.2.263>
- [25] Matsui, T., Jiang, P., Nakano, S., *et al.* (2018) Autophagosomal YKT6 Is Required for Fusion with Lysosomes Independently of Syntaxin 17. *Journal of Cell Biology*, **217**, 2633-2645. <https://doi.org/10.1083/jcb.201712058>
- [26] Jeong, S.J., Zhang, X., Rodriguez-Velez, A., *et al.* (2019) P62/SQSTM1 and Selective Autophagy in Cardiometabolic Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, **31**, 458-471. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7649>
- [27] Tian, X., Teng, J. and Chen, J. (2021) New Insights Regarding SNARE Proteins in Autophagosome-Lysosome Fusion. *Autophagy*, **17**, 2680-2688. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1823124>
- [28] Schleinitz, A., Pöttgen, L.A., Keren-Kaplan, T., *et al.* (2023) Consecutive Functions of Small GTPases Guide HOPS-Mediated Tethering of Late Endosomes and Lysosomes. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 111969. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111969>
- [29] 亢君君, 黄晓峰, 韩英, 等. 自噬在自身免疫性疾病中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(8): 892-895.
- [30] Cui, B., Lin, H., Yu, J., *et al.* (2019) Autophagy and the Immune Response. In: Qin, Z.H., Ed., *Autophagy: Biology and Diseases*, Springer, Singapore, 595-634. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_27
- [31] Sun, R. and Shan, N. (2019) Megakaryocytic Dysfunction in Immune Thrombocytopenia Is Linked to Autophagy. *Cancer Cell International*, **19**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0779-0>
- [32] You, T., Wang, Q. and Zhu, L. (2016) Role of Autophagy in Megakaryocyte Differentiation and Platelet Formation. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, **8**, 28-34.
- [33] Yang, S., Wang, L., Wu, Y., *et al.* (2023) Apoptosis in Megakaryocytes: Safeguard and Threat for Thrombopoiesis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1025945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1025945>
- [34] 王琦, 李阳, 丰涛, 等. 儿童免疫性血小板减少症中自噬上调抑制前血小板形成[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(5): 1577-1581.
- [35] Colosetti, P., Puissant, A., Robert, G., *et al.* (2009) Autophagy Is an Important Event for Megakaryocytic Differentiation of the Chronic Myelogenous Leukemia K562 Cell Line. *Autophagy*, **5**, 1092-1098. <https://doi.org/10.4161/autophagy.5.8.9889>
- [36] Cao, Y., Cai, J., Zhang, S., *et al.* (2015) Loss of Autophagy Leads to Failure in Megakaryopoiesis, Megakaryocyte Differentiation, and Thrombopoiesis in Mice. *Experimental Hematology*, **43**, 488-494. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2015.01.001>
- [37] Wang, Q., You, T., Fan, H., *et al.* (2017) Rapamycin and Bafilomycin A1 Alter Autophagy and Megakaryopoiesis. *Platelets*, **28**, 82-89. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1204436>
- [38] Paul, M., Hemshekhar, M., Kemparaju, K., *et al.* (2019) Aggregation Is Impaired in Starved Platelets Due to Enhanced Autophagy and Cellular Energy Depletion. *Platelets*, **30**, 487-497. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1475630>
- [39] 王琦, 计雪强, 邵惠江, 等. 免疫性血小板减少症(ITP)患儿外周血调节性T细胞数量减少伴随自噬的降低[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(9): 834-838.
- [40] Schmidt, D.E., Lakerveld, A.J., Heitink-Pollé, K.M.J., *et al.* (2020) Anti-Platelet Antibody Immunoassays in Childhood Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. *Vox Sanguinis*, **115**, 323-333. <https://doi.org/10.1111/vox.12894>
- [41] Gao, F., Zhou, X., Shi, J., *et al.* (2020) Eltrombopag Treatment Promotes Platelet Recovery and Reduces Platelet Transfusion for Patients with Post-Transplantation Thrombocytopenia. *Annals of Hematology*, **99**, 2679-2687. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04106-2>
- [42] Raza, I.G.A. and Clarke, A.J.B. (2021) Cell Metabolism and Autophagy in Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 681105. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681105>
- [43] Sharabi, A. and Tsokos, G.C. (2020) T Cell Metabolism: New Insights in Systemic Lupus Erythematosus Pathogenesis and Therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 100-112. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0356-x>
- [44] Frangou, E., Chrysanthopoulou, A., Mitsios, A., *et al.* (2019) REDD1/Autophagy Pathway Promotes Thromboinflammation and Fibrosis in Human Systemic Lupus Erythematosus (SLE) through NETs Decorated with Tissue Factor (TF) and Interleukin-17A (IL-17A). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 238-248. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213181>

-
- [45] Jang, S., Kwon, E.J. and Lee, J.J. (2022) Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 905. <https://doi.org/10.3390/ijms23020905>
- [46] Germar, K., Fehres, C.M., Scherer, H.U., *et al.* (2019) Generation and Characterization of Anti-Citrullinated Protein Antibody-Producing B Cell Clones from Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 340-350. <https://doi.org/10.1002/art.40739>
- [47] Zhao, J., Jiang, P., Guo, S., *et al.* (2021) Apoptosis, Autophagy, NETosis, Necroptosis, and Pyroptosis Mediated Programmed Cell Death as Targets for Innovative Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 809806. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.809806>
- [48] Wang, Q., Yao, X., Xu, H., *et al.* (2021) Jinwu Jiangu Capsule Affects Synovial Cells in Rheumatoid Arthritis through PI3K/Akt/MTOR Signaling Pathway. *Acta Biochimica Polonica*, **68**, 641-646. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5514