

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252368

· 综述 ·

## 自噬在感染性疾病中作用的研究进展

方统锐, 乐林芝, 马 涛, 王国富, 吴利先

(大理大学基础医学院微生物与免疫教研室, 云南 大理 671000)

**[摘 要]** 自噬是一种高度保守的细胞代谢过程, 通过形成自噬体包裹并降解细胞内受损的细胞器、错误折叠的蛋白质及入侵病原体, 是维持细胞稳态的重要机制。尽管自噬研究最初集中于癌症与神经退行性疾病领域, 但近年越来越多证据显示, 其在多种感染性疾病(如结核病、真菌性角膜炎等)中发挥重要作用。本文将综述自噬的分子机制及其在病原体感染中的动态相互作用, 旨在为感染性疾病的预防与治疗提供新思路。

**[关 键 词]** 自噬; 细菌; 病毒; 真菌; 感染性疾病

**[中图分类号]** R363.2

## Research progress in the role of autophagy in infectious diseases

FANG Tongrui, YUE Linzhi, MA Tao, WANG Guofu, WU Lixian (Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, China)

**[Abstract]** Autophagy, a highly conserved cellular metabolic process, serves as a vital mechanism for maintaining cellular homeostasis by forming autophagosomes to encapsulate and degrade damaged organelles, misfolded proteins, and invaded pathogens within cells. Although autophagy research has primarily focused on cancer and neurodegenerative diseases, growing evidence in recent years highlights its significant role in various infectious diseases (such as tuberculosis and fungal keratitis, etc). This review summarizes the molecular mechanisms of autophagy and its dynamic interplay with pathogen during infections, aiming to provide new insights for the prevention and treatment of infectious diseases.

**[Key words]** autophagy; bacteria; virus; fungus; infectious disease

自噬是一种重要的生理过程, 通过溶酶体途径降解并回收细胞内受损或冗余的组分, 其核心功能在于维持细胞内稳态。该过程在进化中高度保守, 在真核生物中广泛存在。研究<sup>[1]</sup>表明, 自噬与癌症及神经退行性疾病密切相关。自噬抑制剂能够增强化疗、靶向治疗和免疫疗法的疗效, 从而发挥抗肿瘤作用。神经退行性疾病的共同特征包括病理性蛋白异常聚集和细胞器功能障碍, 而靶向自噬可清除这些聚集物及受损细胞器, 进而延缓或抑制疾病进展<sup>[2]</sup>。近年研究发现, 自噬在感染性疾病的发展过程中也发挥重要作用。本文将对自噬在感染性疾

病中的作用进行综述。

### 1 自噬的概述

Christian De Duve 于 1963 年首次提出“自噬”概念, 用以描述细胞质及细胞器在单膜或双膜囊泡中降解的过程, 并指出这些隔离囊泡或“自噬体”与溶酶体相关<sup>[3]</sup>。随着对自噬机制研究的深入, 自噬被分为巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)<sup>[4]</sup>, 其中巨自噬即通常所指

[收稿日期] 2025-04-11

[基金项目] 云南省地方本科高校基础研究重点项目(202101AO070196, 202101BA070001-038)

[作者简介] 方统锐(2002-), 男(汉族), 湖北省黄石市人, 硕士研究生在读, 主要从事感染与免疫相关研究。

[通信作者] 吴利先 E-mail: w\_lixian@163.com

的“自噬”。自噬过程受一系列自噬相关基因(auto-phagy-related genes, ATG)调控。营养缺乏、氧化应激或病原体相关分子模式(PAMPs)等刺激可激活 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),进而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),激活 UNC-51 样激酶(Unc-51-like autophagy activating kinase 1, ULK1)复合物(由 ULK1、FIP200、ATG13 和 ATG101 组成)。ULK1 复合物磷酸化下游的Ⅲ类磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K-Ⅲ)复合物(含 Beclin1、VPS34),促进吞噬泡形成。随后,ATG12-ATG5-ATG16L1 复合物与微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)系统协同介导吞噬泡延伸,吞噬泡不断延伸弯曲,将需降解的细胞成分包裹形成双层膜自噬体。成熟的自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,其内容物被水解酶降解,释放出氨基酸、脂肪酸

等小分子物质供细胞再利用<sup>[5]</sup>(见图 1)。

自噬在感染性疾病中具有多维度作用:(1)自噬通过异源自噬(xenophagy)和 LC3 相关吞噬作用,将外来病原微生物摄入自噬体,并募集 LC3 至自噬体膜,促进其与溶酶体融合以降解病原微生物;(2)自噬可通过清除内源性炎症小体激活物(如线粒体 DNA、活性氧)及调控炎症信号通路(如 RLR、NF-κB 等),控制炎症反应;(3)自噬能将胞质抗原(如病毒蛋白)转运至 MHC II 分子,从而增强 CD4<sup>+</sup> T 细胞的应答;(4)自噬相关蛋白可参与调节白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-1β 及免疫球蛋白等多种免疫介质的分泌<sup>[6]</sup>。

与之相应,病原体也进化出多种机制以逃避自噬:(1)抑制自噬体的形成;(2)阻断自噬体与溶酶体融合;(3)利用自噬获取自身所需营养;(4)通过自噬逃避免疫系统的识别。

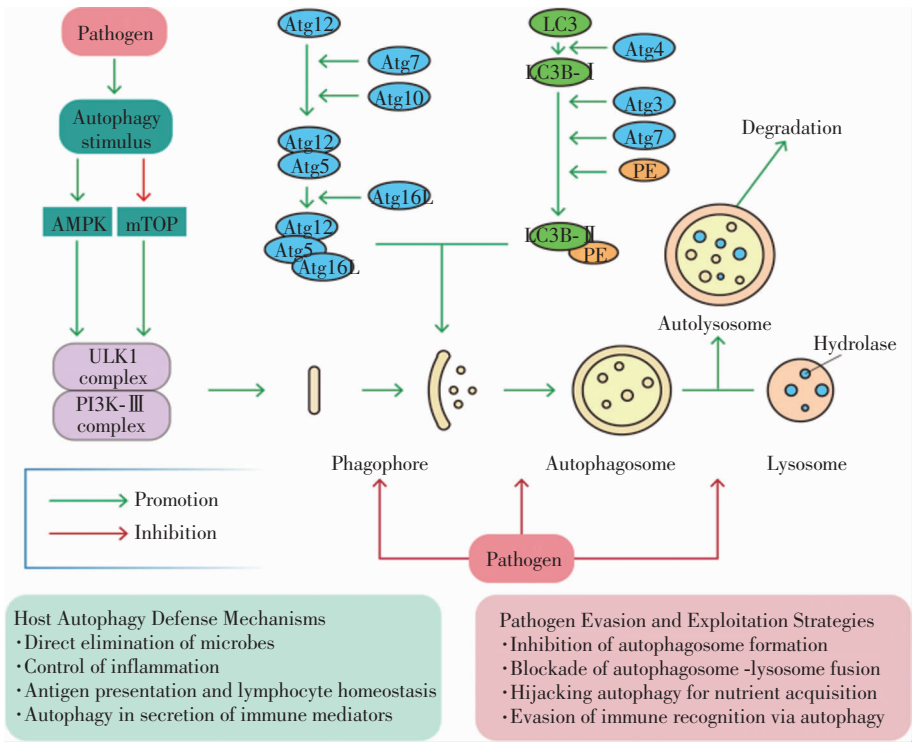


图 1 自噬示意图

## 2 自噬在细菌感染性疾病中的作用

细菌感染是常见的临床疾病,可累及多种器官

与组织。自噬作为先天性免疫和适应性免疫的关键环节,在抵抗细菌感染中具有重要作用。同时,细菌也能通过破坏或利用自噬相关的毒力蛋白及分子来逃避自噬作用。

2.1 自噬在结核分枝杆菌感染中的作用 结核病(TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的一种致命性传染病,自噬在 MTB 感染过程中发挥着复杂且关键的作用。一方面,自噬可通过清除入侵机体的 MTB、参与抗原加工与提呈以激活适应性免疫、调节炎症反应等多种方式发挥抗 MTB 感染的作用;另一方面,MTB 能够通过干扰自噬过程或诱导特定自噬途径来促进自身的存活。深入探究自噬在 MTB 感染中的作用机制,对开发新型诊断方法和治疗策略具有重要意义。

自噬在抗 MTB 感染中具有重要作用。Kinsella 等<sup>[7]</sup>利用 Cre 重组酶介导的 loxP 序列重组(Cre-Lox)系统,构建了自噬基因 Atg5 条件性敲除小鼠模型。研究发现,在 CD11c+ 肺巨噬细胞和树突状细胞中,ATG5 通过自噬依赖方式调控促炎细胞因子及趋化因子的产生,进而控制 MTB 感染早期中性粒细胞的募集,从而减轻病理损伤。Golovkine 等<sup>[8]</sup>研究进一步表明,将 Cre 基因剂量加倍以更强烈地消耗 ATG16L1 或 ATG7,会导致 MTB 在小鼠体内生长增强及宿主易感性增加。通过活体成像试验结合 PI 和 CellEvent Caspase-3/7 试剂染色发现,自噬缺陷细胞死亡主要表现为坏死,而自噬功能正常的巨噬细胞则主要激活凋亡途径。自噬缺失使细胞死亡方式从凋亡转变为坏死,从而促进炎症反应;且感染细胞坏死会诱导周围未感染巨噬细胞吞噬,吞噬后未感染细胞迅速死亡,形成细胞死亡连锁反应。该研究结果为利用自噬途径进行结核病治疗和疫苗设计提供了新的依据。另有研究<sup>[9]</sup>表明,MTB 感染可上调肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)及成纤维细胞生长因子诱导蛋白 14(fibroblast growth factor-inducible 14, Fn14)的表达,而 TWEAK-Fn14 轴能促进 MTB 吞噬体成熟并抑制其生长。Fu 等<sup>[10]</sup>研究发现,海洋真菌来源的胶霉毒素(gliotoxin)可通过促进自噬抑制 MTB 感染,且自噬抑制剂 3-MA 可逆转胶霉毒素处理后降低的 MTB 感染水平。此外,研究<sup>[11]</sup>发现 RNA 结合蛋白 ZNFX1 通过稳定 Prkaa2 mRNA,促进 AMPK 介导的针对 MTB 的自噬,有助于抑制胞内细菌存活,并预防肺和脾组织的炎症浸润。

MTB 可通过拮抗或利用自噬机制实现自身存活。研究<sup>[12]</sup>显示,MTB 通过“劫持”宿主选择性自噬受体 NCOA4 介导的铁蛋白自噬,借助 p38、AKT1 信号通路及 TRIM21 依赖的蛋白酶体降解

级联反应,促进铁蛋白降解,释放更多可利用铁以支持其生长。Ge 等<sup>[13]</sup>研究表明,MTB 蛋白激酶 G(PknG)在感染时促进自噬诱导,但在自噬体/吞噬体成熟阶段抑制自噬,导致自噬流受阻,进而增加病原体在细胞内的存活。此外,牛分枝杆菌(*M. bovis*)可通过诱导巨噬细胞发生线粒体自噬,竞争利用 p-TBK1 来抑制宿主的异源自噬,从而增强其在细胞内的存活能力<sup>[14]</sup>。环状核糖核酸(circRNAs)在 MTB 的病理机制中发挥关键作用。Zhang 等<sup>[15]</sup>研究发现,hsa\_circ\_0002371 在活动性肺结核(active tuberculosis, ATB)患者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)及 MTB H37Rv 或卡介苗(BCG)感染的 THP-1 细胞中显著上调,并能促进 hsa-miR-502-5p 的表达。而 hsa-miR-502-5p 通过抑制 BCG 感染巨噬细胞中的自噬相关 16 样蛋白 1(autophagy-related 16-like 1, ATG16L1),抑制自噬过程,从而促进 MTB 在巨噬细胞中的生长。

综上所述,自噬的作用具有双重性,这种双向作用源于 MTB 与宿主间的动态适应,提示未来研究应关注特异性靶向调控,而非单纯增强或抑制自噬。

2.2 自噬在金黄色葡萄球菌感染中的作用 金黄色葡萄球菌是一种常见且危害较大的机会性致病菌。Caire 等<sup>[16]</sup>研究显示,金黄色葡萄球菌 HG001 菌株感染可促使 Yes 关联蛋白 1(YAP1)发生核易位,增强 TEAD 的转录活性,并激活自噬相关基因的表达。若敲除 YAP1 或阻断其与 TEAD 的结合,会导致金黄色葡萄球菌在细胞内快速复制。此外,YAP1 的转录活性支持溶酶体功能,而 YAP1 突变细胞的溶酶体酸化能力下降,无法有效应对逃逸的细菌,这表明自噬在细胞抵抗金黄色葡萄球菌感染中发挥着重要作用。补体 3(complement 3, C3)通常在细菌内化前自发沉积于入侵细菌表面。研究发现,C3 的沉积可增强 LC3 与细菌的共定位,促进胞浆型 LC3(LC3-I)向膜型 LC3(LC3-II)的转化,从而加速自噬通量。C3 及其裂解产物还与 ATG16L1 相互作用并共定位,通过促进自噬来限制金黄色葡萄球菌的增殖,进而保护宿主细胞<sup>[17]</sup>。

另有观点指出,自噬在金黄色葡萄球菌感染中可能发挥耐受而非直接抵抗作用。Maurer 等<sup>[18]</sup>研究显示,自噬基因 Atg16L1 缺失会提高金黄色葡萄球菌感染的致死率,且这一现象与细菌载量无关,主要影响机体对感染的耐受能力。这种耐受作用与  $\alpha$  毒素密切相关,自噬通过保护易受  $\alpha$  毒素损伤的细胞(尤其是内皮细胞),介导机体对金黄色葡萄球菌

感染的耐受。此外,Chen 等<sup>[19]</sup>研究证实,金黄色葡萄球菌能通过 circSyk/miR-5106/Sik3 信号轴调控 circSyk,从而阻断自噬并促进骨破坏。这些发现表明,自噬在金黄色葡萄球菌感染中的作用机制仍有待进一步深入研究。

**2.3 自噬在其他细菌感染性疾病中的作用** 除 MTB 和金黄色葡萄球菌外,自噬在其他细菌感染性疾病中的作用也日益受到研究者的关注。结直肠癌(CRC)是全球第二大常见癌症,肠道微生物群组成的改变与其发展密切相关。研究<sup>[20]</sup>表明,小鼠感染具核梭杆菌后,其代谢产物硫化氢可通过改变小鼠肠道微生物组成并诱导自噬相关基因表达,促进 CRC 的进展。Rabaptin5 是早期内体成熟的主要调控因子,Millarte 等<sup>[21]</sup>研究发现,它能通过与 FIP200 和 ATG16L1 的相互作用,促进感染后早期肠道沙门菌的自噬清除。另有研究<sup>[22]</sup>表明,p38MAPK/MK2 信号通路通过影响自噬途径来抵御沙门菌感染,在细菌感染过程中,TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1)的激活是受 p38MAPK/MK2 信号通路调控的关键因素。

病原菌亦可通过拮抗或利用自噬机制对人体造成损伤。Wang 等<sup>[23]</sup>研究表明,伤寒沙门菌能够激活巨噬细胞内的 NF- $\kappa$ B 信号通路。该菌在感染早期促进自噬,而在感染晚期则抑制自噬,这种动态调控有助于其在巨噬细胞中存活。肺炎链球菌(*S. pneumoniae*)是重要的人类细菌病原体,常导致儿童及老年人高发病率与病死率。Cui 等<sup>[24]</sup>研究发现,肺炎链球菌可释放能被肺泡上皮细胞内化的肺炎链球菌胞外囊泡(pEV),并在其中鉴定出一种真核样丝氨酸-苏氨酸激酶蛋白 StkP。研究显示,内化的 StkP 可诱导 BECN1 (beclin 1) 在 Ser93 和 Ser96 位点发生磷酸化,从而启动自噬过程,并导致闭塞素(OCN)的自噬依赖性降解,最终引发肺泡上皮屏障功能障碍。

### 3 自噬在病毒感染性疾病中的作用

自噬是宿主细胞用来防御病毒感染的强大工具。自噬通过与模式识别受体信号合作诱导干扰素产生来启动先天免疫反应,并可选择性地降解与病毒颗粒相关的免疫成分,然后将降解产生的抗原呈递给 T 淋巴细胞来协调适应性免疫。同时,病毒也进化出了劫持和破坏自噬以使其受益的强大能力。

自噬是宿主细胞抵御病毒感染的重要防御机

制。它通过与模式识别受体信号协同作用诱导干扰素产生,从而启动先天免疫反应;还能选择性降解与病毒颗粒相关的免疫成分,并将降解产物作为抗原呈递给 T 淋巴细胞,以协调适应性免疫应答。与此同时,病毒也进化出强大的能力,能够“劫持”或破坏自噬过程,以利于自身复制和生存。

**3.1 自噬在严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染中的作用** SARS-CoV-2 引发的 2019 冠状病毒病(COVID-19)大流行持续对全球健康与经济构成重大威胁。该病毒感染可通过抑制自噬进程促进病毒复制,而诱导自噬则能限制 SARS-CoV-2 的自我复制。SARS-CoV-2 病毒感染会影响 AMPK/mTORC1 通路相关蛋白的磷酸化水平,降低自噬增强蛋白的表达,减少自噬体-溶酶体融合,导致自噬通量受阻,表现为自噬标记物 P62 和 LC3B-II 的积累。诱导自噬可限制 SARS-CoV-2 的生长,通过外源性给予多胺(如精胺、亚精胺)、AKT1 抑制剂 MK-2206 及 BECN1 稳定剂等均可诱导自噬,从而抑制 SARS-CoV-2 的传播<sup>[25]</sup>。

研究<sup>[26]</sup>表明,SARS-CoV-2 编码的开放阅读框 3a(ORF3a)蛋白定位于内质网,通过 HMGB1-BECN1 途径诱导逆转录复合物转运调节因子 1(retromer trafficking regulator 1, RETREG1)介导的网状自噬,进而引发内质网应激和炎症反应,促进病毒复制,并增强细胞对内质网应激相关凋亡的敏感性。同时,ORF3a 可阻碍 cGAS-STING 介导的 p62 降解,抑制 STING 与 LC3 的共定位及相互作用,恢复 HSV-1 和 EV-A71 复制,且受 TPEN 抑制,是该轴的独特强效抑制剂<sup>[27]</sup>。即 SARS-CoV-2 ORF3a 能诱导 RETREG1 介导的网状自噬,并抑制干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)介导的非经典自噬,从而促进病毒复制并抑制机体抗病毒功能。此外,Han 等<sup>[28]</sup>研究证实,SARS-CoV-2 ORF10 也是 cGAS-STING 信号通路的抑制剂,其可通过与 STING 相互作用,阻碍 STING 的转运、磷酸化及其与 TBK1 的结合,进而抑制干扰素激活和自噬,帮助病毒逃避宿主先天免疫。而 SARS-CoV-2 编码的 ORF7a 蛋白则通过 AKT-MTOR-ULK1 通路启动自噬,但通过激活 CASP3 切割 SNAP29,阻碍自噬体-溶酶体融合,抑制自噬进程,从而促进病毒复制<sup>[29]</sup>。这些发现为 SARS-CoV-2 致病机制研究和抗病毒药物研发提供了新的靶点。

**3.2 自噬在其他病毒感染性疾病中的作用** 除

SARS-CoV-2 外,关于自噬在其他病毒感染性疾病中作用的研究也日益增多。Thinwa 等<sup>[30]</sup>研究发现,丝氨酸/苏氨酸激酶周期蛋白依赖性激酶样 5 (CDKL5)可作为病毒自噬的调节剂,并证实其在宿主对嗜神经性 DNA 和 RNA 病毒免疫中的重要性。CDKL5 在体内和体外均能防止病毒抗原的毒性积累,并促进病毒感染期间的细胞存活。另有研究表明,自噬受体 NDP52 可作为乙型肝炎病毒(HBV)感染的传感器,通过与 Rab9 蛋白相互作用,将病毒包膜蛋白靶向溶酶体降解,从而抑制 HBV 复制。NDP52 的缺失会抑制病毒包膜蛋白在溶酶体中的降解,导致其在细胞内积累并提高病毒复制水平<sup>[31]</sup>,这为开发新的抗 HBV 疗法提供了潜在靶点。

登革热病毒(DENV)在感染人树突状细胞(DCs)时,能利用早期自噬过程促进自身感染,并阻断自噬晚期的降解阶段,导致自噬体积累。自噬体丰度升高可能与病毒易感性增加相关;此外,DCs 还可通过释放含病毒的 LC3+细胞外囊泡(EVs)促进 DENV 传播<sup>[32]</sup>。干扰自噬体生成及 EVs 分泌机制有望成为抗 DENV 感染的新策略。Liu 等<sup>[33]</sup>研究发现,在口蹄疫病毒(FMDV)感染过程中,病毒蛋白 VP1 通过 AKT-MTOR 依赖性自噬途径与 YTH-DF2 相互作用并使其降解,进而导致 GTPBP4 的 mRNA 和蛋白水平上升。GTPBP4 的增加会抑制 IRF3 与 IFN $\beta$ /IFN- $\beta$  启动子的结合,从而抑制 FMDV 诱导的 I 型干扰素产生,促进病毒复制。这揭示了 FMDV 通过自噬调控宿主先天免疫反应的新机制,为深入理解其致病机制及防控感染提供了理论依据,也为针对该途径的抗病毒策略提供了潜在靶点。另有 Ma 等<sup>[34]</sup>研究证实, $\alpha$ -疱疹病毒的被膜蛋白 UL21 通过 TOLLIP 介导的选择性自噬途径降解环状 GMP-AMP 合酶,从而抑制 I 型干扰素信号传导,削弱宿主先天免疫,促进病毒复制。

#### 4 自噬在真菌感染性疾病中的作用

近年来,关于自噬与真菌感染性疾病关联的研究虽不多见,但自噬在真菌感染性疾病中同样发挥着双重调控作用:它既是宿主抵御侵袭性真菌的重要防御屏障,也是病原体实现免疫逃逸的关键靶标。

真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)是一种由真菌病原体感染引发的严重眼部疾病,是发展中国家致盲的重要原因,其主要致病真菌包括烟曲霉、白念珠菌等。Li 等<sup>[35]</sup>研究显示,在烟曲霉所致 FK 的

进展过程中,自噬表达逐渐增强。抑制自噬会加重烟曲霉角膜炎的严重程度,而自噬诱导剂则通过调节多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)的募集、平衡促炎与抗炎细胞因子的产生,以及可能影响中性粒细胞分化等方式,减轻角膜炎严重程度,表明自噬在缓解烟曲霉角膜炎中可能发挥重要作用。随后,Han 等<sup>[36]</sup>研究发现,曲霉感染可促进单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1(monocyte chemotactic protein-induced protein 1, MCP1)在人角膜上皮细胞(HCECs)及小鼠角膜细胞中的表达。MCP1 通过抑制烟曲霉感染 HCECs 时的 mTOR 信号转导来增强自噬通量,从而减轻角膜炎严重程度并抑制炎症细胞因子表达,外源性应用 MCP1 蛋白有望用于 FK 的临床治疗。另有研究<sup>[37]</sup>指出,FK 患者中 miR-223-3p 呈过表达状态,该 microRNA 可通过负调控 ATG16L1 的表达导致自噬通量受损,进而抑制自噬并促进炎症反应,加重角膜炎。

白念珠菌(*C. albicans*)是一种机会性病原体,可引发从浅表感染到危及生命的播散性感染。在易感宿主体内,该菌能穿透肠道屏障发生易位,进而扩散至深层器官。当白念珠菌入侵机体时,自噬相关关键蛋白 ATG5 与 ATG16L1 可通过溶酶体胞吐作用介导质膜修复,并参与保护上皮细胞免受白念珠菌诱导的细胞死亡<sup>[38]</sup>。近期研究<sup>[39]</sup>表明,糖皮质激素会阻碍巨噬细胞对光滑念珠菌的吞噬作用,而雷帕霉素则随时间推移展现出诱导巨噬细胞吞噬光滑念珠菌的潜力。此外,Desai 等<sup>[40]</sup>在小鼠试验中观察到,糖皮质激素可诱导并加重念珠菌血症,而雷帕霉素有助于提高念珠菌血症小鼠的存活率。这些结果表明自噬在光滑念珠菌感染过程中发挥着重要作用。

#### 5 展望

尽管自噬在感染性疾病中的作用研究已取得一定进展,但其与病原体动态博弈的调控网络尚不明确。同时,由于动物及细胞模型与临床样本间存在差异,将自噬靶点药物转化为临床应用面临诸多挑战。各类病原体已进化出多种逃逸或利用宿主自噬以促进自身存活的机制,如何通过免疫信号重新激活特定自噬过程以对抗感染仍是亟待探索的问题。未来研究应深入探讨自噬在特定病原体感染中的作用,以开发新的治疗策略。此外,自噬在慢性感染和

免疫病理损伤中发挥的双重作用如何平衡,以及自噬与凋亡、焦亡等死亡途径间的交叉调控机制,均为未来研究的重要方向。关注靶向自噬的时空特异性,如何实现清除病原体的同时避免被病原体利用以逃避免疫识别,是关键问题。这些问题的解决将为感染性疾病的防治提供新的思路。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

# 参考文献

- [1] Jain V, Singh MP, Amaravadi RK. Recent advances in targeting autophagy in cancer[J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(5): 290–302.
- [2] Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration [J]. Neuron, 2022, 110(6): 935–966.
- [3] Yang ZF, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(9): 814–822.
- [4] Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes [J]. EMBO J, 2017, 36(13): 1811–1836.
- [5] Li ZC, Li DD, Chen RC, et al. Cell death regulation: a new way for natural products to treat osteoporosis[J]. Pharmacol Res, 2023, 187: 106635.
- [6] Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10): 722–737.
- [7] Kinsella RL, Kimmey JM, Smirnov A, et al. Autophagy prevents early proinflammatory responses and neutrophil recruitment during *Mycobacterium tuberculosis* infection without affecting pathogen burden in macrophages[J]. PLoS Biol, 2023, 21(6): e3002159.
- [8] Golovkine GR, Roberts AW, Morrison HM, et al. Autophagy restricts *Mycobacterium tuberculosis* during acute infection in mice[J]. Nat Microbiol, 2023, 8(5): 819–832.
- [9] Chen YM, Liu PY, Tang KT, et al. TWEAK-Fn14 axis induces calcium-associated autophagy and cell death to control mycobacterial survival in macrophages[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(6): e0317222.
- [10] Fu J, Luo XW, Lin MP, et al. Marine-fungi-derived gliotoxin promotes autophagy to suppress *Mycobacteria tuberculosis* infection in macrophage[J]. Mar Drugs, 2023, 21(12): 616.
- [11] Liu HL, Han ZY, Chen LR, et al. ZNFX1 promotes AMPK-mediated autophagy against *Mycobacterium tuberculosis* by stabilizing Prkaa2 mRNA [J]. JCI insight, 2024, 9(1): e171850.
- [12] Dai YC, Zhu CZ, Xiao W, et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces host autophagic ferritin degradation for enhanced iron bioavailability and bacterial growth[J]. Autophagy, 2024, 20

- (4): 943–945.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Zhang JY, He YM, Ruan QL, et al. The hsa\_circ\_0002371/hsa-miR-502–5p/ATG16L1 axis modulates the survival of intracellular *Mycobacterium tuberculosis* and autophagy in macrophages[J]. Cell Signal, 2024, 121: 111271.
- [16] Caire R, Pordone N, Verhoeven PO. The YAP1-TEAD axis promotes autophagy against intracellular *Staphylococcus aureus in vitro* [J]. Autophagy, 2023, 19(10): 2811–2813.
- [17] Deng YN, Zhang YK, Wu T, et al. Complement C3 deposition restricts the proliferation of internalized *Staphylococcus aureus* by promoting autophagy[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1400068.
- [18] Maurer K, Reyes-Robles T, Alonzo F 3rd, et al. Autophagy mediates tolerance to *Staphylococcus aureus* alpha-toxin[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(4): 429–440.
- [19] Chen ZH, Jin QY, Zhong JQ, et al. *Staphylococcus aureus* blocks host autophagy through circSyk/miR-5106/Sik3 axis to promote progression of bone infection [J]. PLoS Pathog, 2025, 21(1): e1012896.
- [20] Wang MY, Wang Z, Lessing DJ, et al. *Fusobacterium nucleatum* and its metabolite hydrogen sulfide alter gut microbiota composition and autophagy process and promote colorectal cancer progression [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(6): e0229223.
- [21] Millarte V, Schlienger S, Kálin S, et al. Rabaptin5 targets autophagy to damaged endosomes and *Salmonella* vacuoles via FIP200 and ATG16L1 [J]. EMBO Rep, 2022, 23(1): e53429.
- [22] Suwandi A, Menon MB, Kotlyarov A, et al. p38<sup>MAPK</sup>/Mk2 signaling stimulates host cells autophagy pathways to restrict *Salmonella* infection[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1245443.
- [23] Wang HY, Xie ZY, Yang FF, et al. *Salmonella enterica* serovar typhi influences inflammation and autophagy in macrophages[J]. Braz J Microbiol, 2022, 53(2): 525–534.
- [24] Cui LQ, Yang RC, Huo D, et al. *Streptococcus pneumoniae* extracellular vesicles aggravate alveolar epithelial barrier disruption via autophagic degradation of OCLN (occludin) [J]. Autophagy, 2024, 20(7): 1577–1596.
- [25] Gassen NC, Papies J, Bajaj T, et al. SARS-CoV-2-mediated dysregulation of metabolism and autophagy uncovers host-targeting antivirals[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3818.
- [26] Zhang XL, Yang ZW, Pan T, et al. SARS-CoV-2 Orf3a induces RETREG1/FAM134B-dependent reticulophagy and triggers sequential ER stress and inflammatory responses during SARS-CoV-2 infection[J]. Autophagy, 2022, 18(11): 2576–2592.

[27] Su JM, Shen S, Hu Y, et al. SARS-CoV-2 Orf3a inhibits cGAS-STING-mediated autophagy flux and antiviral function[J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28175.

[28] Han LL, Zheng Y, Deng J, et al. SARS-CoV-2 Orf10 antagonizes STING-dependent interferon activation and autophagy[J]. J Med Virol, 2022, 94(11): 5174–5188.

[29] Hou PL, Wang XF, Wang HM, et al. The Orf7a protein of SARS-CoV-2 initiates autophagy and limits autophagosome-lysosome fusion via degradation of SNAP29 to promote virus replication[J]. Autophagy, 2023, 19(2): 551–569.

[30] Thinwa JW, Zou ZJ, Parks E, et al. CDKL5 regulates p62-mediated selective autophagy and confers protection against neurotropic viruses [J]. J Clin Invest, 2024, 134 ( 1 ): e168544.

[31] Cui SZ, Xia T, Zhao JJ, et al. NDP52 mediates an antiviral response to hepatitis B virus infection through Rab9-dependent lysosomal degradation pathway[J]. Nat Commun, 2023, 14 (1): 8440.

[32] Cloherty APM, Rader AG, Patel KS, et al. Dengue virus exploits autophagy vesicles and secretory pathways to promote transmission by human dendritic cells[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1260439.

[33] Liu HS, Xue Q, Yang F, et al. Foot-and-mouth disease virus VP1 degrades YTHDF2 through autophagy to regulate IRF3 activity for viral replication[J]. Autophagy, 2024, 20 (7): 1597–1615.

[34] Ma ZC, Bai J, Jiang CL, et al. Tegument protein UL21 of alpha-herpesvirus inhibits the innate immunity by triggering CGAS degradation through TOLLIP-mediated selective autophagy[J]. Autophagy, 2023, 19(5): 1512–1532.

[35] Li CY, Li C, Lin J, et al. The role of autophagy in the innate immune response to fungal keratitis caused by *Aspergillus fumigatus* infection[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61 (2): 25.

[36] Han F, Shen L, Ma HL, et al. MCP1P1 alleviates inflammatory response through inducing autophagy in *Aspergillus fumigatus* keratitis[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113 (Pt A): 109279.

[37] Tang HF, Lin Y, Huang LW, et al. MiR-223-3p regulates autophagy and inflammation by targeting ATG16L1 in *Fusarium solani*-induced keratitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(1): 41.

[38] Lapaquette P, Ducreux A, Basmaciyan L, et al. Membrane protective role of autophagic machinery during infection of epithelial cells by *Candida albicans*[J]. Gut Microbes, 2022, 14 (1): 2004798.

[39] Yang ZH, Wang XY, Dong TX, et al. Impact of glucocorticoids and rapamycin on autophagy in *Candida glabrata*-infected macrophages from BALB/c mice[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1367048.

[40] Desai JV, Kumar D, Freiwald T, et al. C5a-licensed phagocytes drive sterilizing immunity during systemic fungal infection[J]. Cell, 2023, 186(13): 2802–2822. e22.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:**方统锐,乐林芝,马涛,等. 自噬在感染性疾病中作用的研究进展[J]. 中国感染控制杂志,2025,24(12):1862–1868. DOI:10.12138/j.issn.1671–9638.20252368.

**Cite this article as:** FANG Tongrui, YUE Linzhi, MA Tao, et al. Research progress in the role of autophagy in infectious diseases[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(12): 1862–1868. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20252368.