

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.033

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.033>

## 自噬在狼疮性肾炎中的研究进展

魏巍, 杨盟, 王明昇, 刘睿婵 综述 隋满姝 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)最严重和最常见的并发症之一。针对其潜在机制的研究,有助于认识病因和改进治疗。自噬是细胞内物质被运送到溶酶体或液泡进行降解的细胞过程。基于对自噬及LN各方面的研究,越来越多的证据证明了自噬和LN的关系。

**[关键词]** 狼疮性肾炎; 自噬; 足细胞; 信号通路

## Research progress of autophagy in lupus nephritis

WEI Wei, YANG Meng, WANG Ming'ao, LIU Ruichan, SUI Manshu

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Lupus nephritis (LN) is one of the most severe and common complications of systemic lupus erythematosus (SLE). There has been extensive studies on its underlying mechanisms, which helps to gain knowledge about its causes and treatment. Autophagy is a cellular process in which intracellular contents are transported to lysosomes or vacuoles for degradation. There is emerging evidence indicating the relationship between autophagy and LN based on research on various aspects of autophagy and LN.

**Keywords** lupus nephritis; autophagy; podocyte; signaling pathway

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者最常见也是最严重的并发症之一,几乎所有SLE患者的肾组织都发生了病理变化,临床上表现为LN的患者达70%左右。LN病情易反复,目前主要通过抗炎、应用非特异性免疫抑制剂等进行治疗。但据报道<sup>[1]</sup>,仍有接近12%的患者发展至终末期肾病,给患者带来身体、精神及经济上的巨大负担。常规免疫抑制类药物会引发严重的不良反应,因此,进一步研究LN的发病机制,寻找新的

治疗靶点,对于延缓LN肾脏病变、减少终末期肾病的发病率具有重要意义。

自噬已成为当前热门生物学研究领域之一,参与包括感染、心血管疾病、神经退行性疾病、癌症、自身炎症性疾病和自身免疫性疾病等多种疾病进程。近年来,关于肾脏疾病在自噬方面的研究也受到越来越多的重视。本文将阐述自噬参与LN发生的可能分子机制及自噬潜在的治疗靶点等方面的内容,为LN的发病机制和治疗提供新的方向。

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-29

通信作者 (Corresponding author): 隋满姝, Email: suimanshu@163.com

## 1 自噬概述

自噬广泛存在于真核细胞中, 是维持细胞稳态的一种高度保守的调节机制。现已知的自噬形式至少有3种: 巨自噬、微型自噬和分子伴侣介导的自噬。自噬过程是在一系列自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 的精密调控下有序完成的, 始于双膜结构的成核, 即吞噬体(也称为隔离膜), 它被拉长以隔离物质并形成1个囊泡, 即自噬小体。自噬小体与溶酶体融合, 使自噬内膜解体, 并使隔离的物质降解<sup>[2]</sup>。

## 2 自噬的分子调控机制

哺乳动物细胞中的自噬调节是多种信号通路共同参与完成的, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路和B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)-Beclin-1(酵母Atg6同源物)信号调节通路是目前研究最多的2条通路。

### 2.1 mTOR 相关信号通路

mTOR通路是调节自噬的主要信号通路, 也是多条信号通路的汇聚点。mTOR存在2种有功能的复合体: mTOR复合物1(mTOR complex 1, mTORC1)和mTOR复合物2(mTOR complex 2, mTORC2)。mTORC1在调节自噬、蛋白质合成和核糖体生物合成中起关键作用, mTORC2参与细胞存活和调节细胞骨架结构<sup>[3]</sup>。在应激条件下, mTORC1失活, 通过使Ser-757位点的自噬起始复合物UNC-51样激酶1(UNC-51-like kinase 1, ULK1)去磷酸化来激活mTORC1-ULK1通路的ULK1复合体, 从而激活自噬途径的下游靶点, 发生自噬。而磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸, 通过磷脂酰肌醇依赖激酶1介导的依赖磷酸化的丝氨酸-苏氨酸激酶(serine-threonine kinase, Akt)激活来解除对mTORC1的抑制作用, 从而抑制自噬。此外, 活化的Akt也可直接作用于结节性硬化复合物蛋白2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2), 抑制TSC1/2复合物, 使其失活, 即通过经典的PI3K-Akt-TSC1/2-脑中富含的Ras同源蛋白(Ras homolog enriched in brain, RHEB)途径中DNA损伤的不同信号的调节来调控自噬<sup>[4]</sup>。单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通过介导TSC1/2

复合物的磷酸化提高其活性, 最终降低mTORC1活性。

### 2.2 Beclin-1 信号通路

Beclin-1通过与不同蛋白质形成复合物参与自噬泡成核自噬过程, 从而调节自噬。研究<sup>[5]</sup>表明: Bcl-2通过与Beclin-1相互作用参与自噬。在饥饿条件下, c-Jun氨基末端蛋白激酶1(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK1)被激活, 可以磷酸化Bcl-2, 解离Beclin-1-Bcl-2复合物, 诱导自噬。同时, 死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK)磷酸化Beclin-1, 使Beclin-1-Bcl-2复合物解离以诱导自噬; 高迁移率族蛋白1(high-mobility group box 1, HMGB1)是另一种促进Beclin-1-Bcl-2复合物解离的前自噬蛋白。III类PI3K/Vps34与Beclin-1结合后, 被激活产生磷脂酰肌醇-3-磷酸诱导自噬也是当前自噬调控的核心机制之一<sup>[6]</sup>。

### 2.3 其他自噬机制

在缺氧应激时, 通过缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)-Bcl2/腺病毒E1B 19 kD相互作用蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kD-interacting protein 3, BNIP3)途径诱导自噬的发生<sup>[7]</sup>。在异种吞噬的过程中, 病原体底物泛素化, 通过自噬受体和微管相关蛋白质轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)的自噬受体连接, 进行降解<sup>[8]</sup>。LC3相关的吞噬作用(LC3-associated phagocytosis, LAP)由病原体在吞噬过程中与细胞外受体如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)的接触而启动, 导致溶酶体融合、酸化, 并随后降解吞噬底物。依赖LC3的胞外囊泡装载和分泌(LC3-dependent extracellular vesicle loading and secretion, LDELS)是一种新的自噬相关的分泌途径, LC3和运送到多囊泡体(multivesicular body, MVB)界膜上的病原体经历腔内萌发, 当MVB与质膜融合时, LC3和病原体以细胞外小泡的形式释放<sup>[9]</sup>。

## 3 自噬在LN中的作用

### 3.1 LN 与足细胞自噬

近年来相关研究<sup>[10-11]</sup>表明: 足细胞损伤在包括LN在内的多种肾小球疾病中起重要作用, 是蛋白尿形成的关键因素。细胞死亡或脱落导致的足细胞丢失是肾小球疾病进展和衰老的关键步骤。在

正常生理状态下,小鼠的足细胞存在大量自噬体。Hartleben等<sup>[12]</sup>敲除小鼠足细胞的特异性基因ATG5后20~24个月,小鼠出现蛋白尿和肾小球硬化症,提示自噬具有平衡足细胞的功能。Zhou等<sup>[13]</sup>在一项干预性试验中观察到:自噬激活剂可以保护足细胞损伤,而自噬抑制剂则加重其损伤。另外,一项对小鼠足细胞mTOR基因选择性敲除(mTOR pod-KO)的研究<sup>[14]</sup>发现:抑制mTOR破坏了足细胞中的自噬通量,这些小鼠在3周时出现蛋白尿,足突局灶性消失、足细胞损害,5周时出现慢性肾衰竭,足细胞广泛空泡化。同样,在永生化的足细胞中,mTOR抑制剂雷帕霉素可诱导不完全自噬,表现出良好的细胞保护作用。但是,长时间使用雷帕霉素治疗可诱导自噬通量的堆积。Jin等<sup>[15]</sup>在体外用雷帕霉素处理足细胞,得到了与之前研究<sup>[12,16]</sup>相同的结果,即受损的足细胞显示出相对较高的自噬活性。此外,足细胞自噬活性与LN的病理类型密切相关,V型LN患者的自噬小体数量明显低于对照组。一项关于狼疮小鼠足细胞自噬的研究<sup>[17]</sup>发现:LN可通过环氧合酶-2和激活转录因子-4内质网应激途径诱导足细胞自噬和肾损伤。这些数据为自噬诱导剂在狼疮治疗中的作用提供了新的线索,维持足细胞稳定可能为治疗LN提供新的策略。

### 3.2 LN 中的自噬相关免疫细胞

LN是由多种免疫复合物沉积和诱导的肾小球疾病,许多天然免疫和适应性免疫的细胞参与发病过程。其中,T、B淋巴细胞组织渗透,中性粒细胞、巨噬细胞促进组织炎症损伤是LN的发病基础。自噬与这些过程相互作用,可以保护肾功能。例如,在加速性和重度LN雌性NZB/WF1小鼠模型中,通过抑制骨髓来源的树突状细胞介导的T细胞功能,降低血清抗双链DNA(double stranded DNA, dsDNA)自身抗体水平,差异调节自噬和核苷酸结合域样受体蛋白3(nucleotide-binding domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体的激活,从而改善小鼠模型肾功能<sup>[18]</sup>。

中性粒细胞不适当的活化在SLE等炎症性疾病中有重要的组织损伤作用。感染参与SLE的发病,并且是狼疮患者死亡的主要原因之一。在SLE中,激活的中性粒细胞聚集至感染部位,并释放中性粒细胞胞外网状陷阱(neutrophil extracellular trap, NET),发挥抗菌作用。NET包括浓缩的染色质和中性粒细胞蛋白,能激活浆细胞样树突状整合,如果不能及时清除NET可能会导致自身抗体的产

生。在狼疮模型中,减少NET的形成可以防止狼疮引起的对血管、肾和皮肤的损害<sup>[19]</sup>。Hakkim等<sup>[20]</sup>证实:一部分存在NET降解障碍的SLE患者更有可能发展为LN。自噬抑制剂可以逆转LN的微环境,以自噬依赖的方式诱导NET,从而减轻SLE患者中性粒细胞介导的炎症。由此可见,抑制自噬发生是减少NET释放的途径,这为LN的治疗提供了新思路。

有研究<sup>[21-22]</sup>表明:自噬功能异常导致巨噬细胞凋亡增加可能是LN发病机制的重要组成部分。Li等<sup>[23]</sup>观察到:TLR7可以诱导细胞内自噬,使狼疮小鼠脾和肾巨噬细胞内经典自噬标志物LC3-II表达明显增强。在体外实验中,通过增加LC3-II、Beclin-1和ATG5表达证实:活化淋巴细胞来源的DNA刺激可以诱导狼疮小鼠巨噬细胞自噬。将Beclin-1基因敲除的巨噬细胞转移到无巨噬细胞的狼疮小鼠可以减轻肾脏病理严重程度,降低抗dsDNA滴度,并减少尿蛋白,提示巨噬细胞的自噬作用可能在LN的发病中起重要作用。

### 3.3 LN 中的 ATG

目前已明确的ATG多达30余种,多个全基因组关联分析研究<sup>[24]</sup>发现:ATG5、ATG7、载脂蛋白L1(apolipoprotein L1, APOL1)和肌管素相关蛋白3(myotubularin related protein 3, MTMR3)等多个ATG的基因多态性与SLE发病相关联。作为SLE易感基因,ATG5和ATG7与典型自噬和非规范自噬LAP有关。在缺乏LAP[如缺乏Beclin-1、ATG7、ATG5、NADPH氧化酶2(NADPH oxidase 2, NOX2)、Rubicon]的情况下,巨噬细胞吞噬死亡细胞并产生炎性细胞因子,并在小鼠中引发狼疮样自身免疫性疾病<sup>[25]</sup>。有研究<sup>[26]</sup>通过搜索在线eQTL数据库,对ATG5的78个标签反式表达单核苷酸多态性(trans-expression single nucleotide polymorphisms, trans-eSNPs)进行基因型分析发现:rs17008504、rs2271100、rs6056923、rs1391441等4个反式eSNPs与LN易感性显著相关。

APOL1是由APOL1基因编码的蛋白质,控制炎症引起的自噬体的产生和延长。研究<sup>[27]</sup>显示:APOL1与SLE相关的塌陷性肾小球疾病有很强的相关性。塌陷性损害发生在LN患者中,APOL1风险基因型在LN相关的终末期肾病患者中也很常见。它的风险等位基因G1/G2影响非裔美国人LN发展为慢性肾衰竭的风险以及进展时间。人们提出了多种机制来解释APOL1相关的病理机制在肾脏疾病中的作用。其中Beckerman等<sup>[28]</sup>建立了一种新的

小鼠模型, 该模型具有APOL1参考基因(G0)和风险等位基因(G1、G2)的条件性和诱导性表达, 并证明在小鼠足细胞中表达任何一个APOL1风险等位基因都可以促进自噬细胞死亡, 导致肾脏疾病的发生。

MTMR3是一种磷脂酰肌醇3-磷酸酶, 参与自噬起始过程的负调控。Senousy等<sup>[29]</sup>研究发现: miR-181a可能通过抑制MTMR3增强T细胞的自噬水平, 从而增加SLE的风险和进展。研究<sup>[30]</sup>发现: MTMR3的1个基因变异与中国北部汉族人群患LN的风险存在明显相关。在该疾病患者的血液样本以及肾小球切片中观察到MTMR3转录水平较低。推测MTMR3的风险变异体可能影响自噬中的PI3K-Akt-mTORC1通路, 并通过免疫和非免疫机制调节肾损伤的表型<sup>[31]</sup>。

### 3.4 LN 中的自噬相关环境危险因素

光敏感是SLE的1个显著临床特征, 有研究<sup>[32]</sup>发现: 光照会导致狼疮患者皮肤受损, 并引发危及生命的LN。Kemp等<sup>[33]</sup>研究证明: 紫外线诱导的DNA损伤导致自噬/Beclin-1调节因子1(autophagy/beclin-1 regulator 1, AMBRA1)和ULK1蛋白质表达降低, 这2种蛋白质负调控干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon gene, STING)并激活转录因子干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)。这些结果指出: 自噬异常、紫外线暴露和狼疮患者的器官损害三者之间存在一定的关系。

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染与狼疮的关系已被研究了几十年, 近年来, 关于EBV感染在LN中的作用也被进一步研究。Yu等<sup>[34]</sup>研究结果表明: 狼疮患者肾病毒蛋白EBV编码的RNA 1(EBV-encoded RNA 1, EBER-1)和EBV-潜伏膜蛋白1(EBV-latent membrane protein 1, LMP1)的阳性率与对照组相比显著增加。在肾EBV阳性组, 狼疮患者抗Sm抗体阳性的比例也高于EBV阴性组。Ding等<sup>[35]</sup>通过检测51例6~16岁的LN患者的肾脏样本后也得到了相似的结果。因此, 肾脏EBV感染可能与LN发病有关。

## 4 自噬相关的治疗靶标和临床应用

糖皮质激素和免疫抑制剂仍然是目前LN长期治疗的主要药物, 它们通过不同的机制影响疾病的过程, 但这些药物的长期使用往往带来相当大的不良反应。目前, 有特定靶点的生物制剂代表了另一个治疗方向, 但仍需要进行更多的临床

试验和随访。

### 4.1 mTOR 通路的抑制作用

研究<sup>[36-37]</sup>表明: 雷帕霉素作为熟知的mTOR抑制剂, 对LN小鼠<sup>[36]</sup>和LN患者<sup>[32]</sup>具有保护作用。一个希腊研究小组<sup>[38]</sup>对32只小鼠进行研究发现: LN小鼠肾皮质中总Akt、磷酸化Akt和mTOR均高于健康对照组小鼠。雷帕霉素干预可延长小鼠存活时间, 降低抗dsDNA滴度和血清肌酐, 减轻蛋白尿和肾组织损害。该研究还证实: 使用雷帕霉素可降低小鼠Akt和mTOR的表达。这些结果提示: 在LN小鼠中, PI3K/Akt/mTOR信号通路被异常激活, 从而诱导自噬。但另外一项研究<sup>[14]</sup>指出: 长期使用雷帕霉素会破坏自噬途径, 导致蛋白尿的出现。以上研究表明: 不同剂量的雷帕霉素表现出不同的作用, 甚至出现肾毒性。因此, mTOR抑制剂的治疗作用是双面的, 其在特定情况下的影响需要仔细区分。

### 4.2 氯喹和羟氯喹

氯喹和羟氯喹作为抗疟药物也具有免疫调节作用。研究<sup>[39]</sup>表明: 自噬抑制剂氯喹和羟氯喹可以提高溶酶体pH值、损害自噬和自噬蛋白降解的最后一步。来自活动性SLE患者的NET释放增加了基础自噬水平, 其在体外被羟氯喹抑制, 证明了羟氯喹治疗LN的有益作用<sup>[19]</sup>。氯喹自噬抑制使辅助T细胞17(T helper cell 17, Th17)/调节T细胞(regulatory T cell, Treg)介导的免疫重新平衡并改善了SLE, 证明其对狼疮有治疗作用<sup>[40]</sup>。

### 4.3 P140

P140是一种来源于剪接体蛋白U1-70K的21聚体磷酸肽。在MRL/lpr狼疮小鼠症状出现前注射P140能通过改变自噬通路延长小鼠存活时间, 减轻蛋白尿, 降低抗dsDNA抗体滴度。研究<sup>[41]</sup>表明: P140可以与微型自噬中的伴侣热休克同源蛋白70(heat shock cognate protein 70, HSC70)结合, 降低其在MRL/lpr脾B细胞中的表达。P140治疗可以抑制自噬通量, 自噬通量可以增加MRL/lpr小鼠B细胞p62和LC3-II的积聚。

### 4.4 NLRP3 炎性小体的抑制作用

近年来, NLRP3炎性小体激活被证明参与了LN的进展和恶化<sup>[42]</sup>。自噬对NLRP3炎性小体的抑制作用可以负向调节先天性免疫反应和炎症反应。最近的研究<sup>[18]</sup>发现: 在加速性和重度LN小

鼠模型中, 二亚苄基丙酮双钆是一种小分子钆络合物, 可以通过调节自噬/NLRP3炎性小体和抑制JNK、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的磷酸化防止轻度LN向重度LN的组织病理学转化。Lin等<sup>[43]</sup>证明: 人参的主要肠道细菌代谢产物通过抑制NLRP3炎性小体, 差异性调节Th细胞活化和Treg细胞分化, 激活去乙酰化酶3(sirtuin 3, SIRT3)/自噬轴, 在加速性和重度LN小鼠模型中发挥有益作用。由此可见, 抑制NLRP3炎性小体的活化可能成为治疗LN的新方向。

#### 4.5 维生素 D

维生素D通过调节自噬途径影响肾脏疾病的进展。Yu等<sup>[44]</sup>研究发现: 在病理条件下, 维生素D上调减少了自噬相关蛋白的表达, 并减轻足细胞损伤。在正常条件下, 上调维生素D可诱导自噬, 并诱发足细胞损伤。以上结果表明: 维生素D通过自噬调节在LN患者足细胞损伤中起作用, 可能成为LN的候选治疗药物。

#### 4.6 双甘聚糖

双甘聚糖(Biglycan)是富含亮氨酸的小分子蛋白多糖的第I类成员, 通过与TLR2/4结合启动并维持炎症反应。它与M1巨噬细胞中的CD44和TLR4结合, 诱导自噬标志物Beclin-1、LC3-II和P62的表达, 从而驱动吞噬体形成、自噬小体组装和成熟以及与溶酶体融合形成自噬溶酶体<sup>[45]</sup>。在急性炎症的活体小鼠模型中, Biglycan诱导的自噬可以减少肾小管损伤, 调节MRL/lpr小鼠的LN结局<sup>[46]</sup>。

### 5 结语

人类全基因组关联分析揭示了与LN有关的ATG, LN的环境危险因素可调控自噬过程, 自噬可影响免疫细胞的功能和应答。自噬是一把双刃剑, 对LN的影响是多方面和复杂的: 既可能起到肾脏保护作用, 又可以诱导凋亡, 这取决于不同的刺激、自噬持续的时间以及诱导的强度。因此, 进一步认识自噬在LN中的作用, 可能为解释疾病机制提供新的方向, 对于疾病的治疗也是一个新的且有希望的靶标。自噬本质上是一个动态过程, 这使得临床上常规使用的监测工具对自噬的观察存在局限性。相信在不久的将来, 这些问题都可以得到解决, 为自身免疫性疾病的诊断和

治疗提供更多的临床依据。

#### 参考文献

1. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(5): 825-835.
2. Nakatogawa H, Mechanisms governing autophagosome biogenesis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 439-458.
3. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. Cell, 2017, 169(2): 361-371.
4. Al-Bari MAA, Xu P. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and -independent pathways[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1467(1): 3-20.
5. Menon MB, Dhamija S. Beclin 1 phosphorylation—at the center of autophagy regulation[J]. Front Cell Dev Biol, 2018, 6: 137.
6. Yang J, Gong Y, Cai J, et al. Chlorpyrifos induces apoptosis and autophagy in common carp lymphocytes by influencing the TCR gamma-dependent PI3K/AKT/JNK pathway[J]. Fish Shellfish Immunol, 2020, 99: 587-593.
7. Sun Y, Xing X, Liu Q, et al. Hypoxia-induced autophagy reduces radiosensitivity by the HIF-1alpha/miR-210/Bcl-2 pathway in colon cancer cells[J]. Int J Oncol, 2015, 46(2): 750-6.
8. Sil P, Muse G, Martinez J. A ravenous defense: canonical and non-canonical autophagy in immunity[J]. Curr Opin Immunol, 2018, 50: 21-31.
9. Leidal AM, Debnath J. LC3-dependent extracellular vesicle loading and secretion (LDELS)[J]. Autophagy, 2020, 16(6): 1162-1163.
10. Reiser J, Sever S. Podocyte biology and pathogenesis of kidney disease[J]. Annu Rev Med, 2013, 64: 357-366.
11. Sakhi H, Moktefi A, Bouachi K, et al. Podocyte injury in lupus nephritis[J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1340.
12. Hartleben B, Godel M, Meyer-Schwesinger C, et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(4): 1084-1096.
13. Zhou XJ, Kliensky DJ, Zhang H. Podocytes and autophagy: A potential therapeutic target in lupus nephritis[J]. Autophagy, 2019, 15(5): 908-912.
14. Cina DP, Onay T, Paltoo A, et al. Inhibition of MTOR disrupts autophagic flux in podocytes[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(3): 412-420.
15. Jin J, Ye M, Zhao L, et al. The novel involvement of podocyte autophagic activity in the pathogenesis of lupus nephritis[J]. Histol Histopathol, 2018, 33(8): 803-814.
16. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
17. Jin J, Zhao L, Zou W, et al. Activation of cyclooxygenase-2 by ATF4 during endoplasmic reticulum stress regulates kidney podocyte autophagy induced by lupus nephritis[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(2): 753-764.
18. Wu CY, Hua KF, Chu CL, et al. Tris DBA ameliorates accelerated and severe lupus nephritis in mice by activating regulatory T cells and

- autophagy and inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *J Immunol*, 2020, 204(6): 1448-1461.
19. Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. 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)[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019, 78(2): 238-248.
  20. Hakkim A, F rnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(21): 9813-9818.
  21. Majai G, Kiss E, Tarret T, et al. Decreased apopto-phagocytic gene expression in the macrophages of systemic lupus erythematosus patients[J]. *Lupus*, 2014, 23(2): 133-145.
  22. Li B, Yue Y, Dong C, et al. Blockade of macrophage autophagy ameliorates activated lymphocytes-derived DNA induced murine lupus possibly via inhibition of proinflammatory cytokine production[J]. *Clinical and experimental rheumatology*, 2014, 32(5): 705-714.
  23. Li X, Liu F, Zhang X, et al. Notch-Hes-1 axis controls TLR7-mediated autophagic death of macrophage via induction of P62 in mice with lupus[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(8): e2341.
  24. Zhou XJ, Cheng FJ, Zhang H. Emerging view of autophagy in systemic lupus erythematosus[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(3): 280-292.
  25. Martinez J, Cunha LD, Park S, et al. Noncanonical autophagy inhibits the autoinflammatory, lupus-like response to dying cells[J]. *Nature*, 2016, 533(7601): 115-119.
  26. Zhang Y, Cheng F, Zhou X, et al. Detecting genetic associations between ATG5 and lupus nephritis by trans-eQTL[J]. *Journal of Immunology Research*, 2015, 2015: 1-7.
  27. Nichols B, Jog P, Lee JH, et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene apolipoprotein L1[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(2): 332-342.
  28. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park AS, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice[J]. *Nat Med*, 2017, 23(4): 429-438.
  29. Senousy MA, Helmy HS, Fathy N, et al. Association of MTMR3 rs12537 at miR-181a binding site with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus risk in Egyptian patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12299.
  30. Zhou XJ, Nath SK, Qi YY, et al. Brief Report: identification of MTMR3 as a novel susceptibility gene for lupus nephritis in northern Han Chinese by shared-gene analysis with IgA nephropathy[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(10): 2842-2848.
  31. Qi YY, Zhou XJ, Zhang H. Autophagy and immunological aberrations in systemic lupus erythematosus[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(4): 523-533.
  32. Ahluwalia J, Marsch A. Photosensitivity and photoprotection in patients with lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2019, 28(6): 697-702.
  33. Kemp MG, Lindsey-Boltz LA, Sancar A. UV light potentiates STING (stimulator of interferon genes)-dependent innate immune signaling through deregulation of ULK1 (Unc51-like Kinase 1)[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(19): 12184-12194.
  34. Yu XX, Yao CW, Tao JL, et al. The expression of renal Epstein-Barr virus markers in patients with lupus nephritis[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1135-1140.
  35. Ding Y, He X, Liao W, et al. The expression of EBV-encoded LMP1 in young patients with lupus nephritis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 6073-6078.
  36. Lui SL, Tsang R, Chan KW, et al. Rapamycin attenuates the severity of established nephritis in lupus-prone NZB/W F1 mice[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(9): 2768-2776.
  37. Yap DY, Ma MK, Tang CS, et al. Proliferation signal inhibitors in the treatment of lupus nephritis: preliminary experience[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(8): 676-680.
  38. Stylianou K, Petrakis I, Mavroei V, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway is activated in murine lupus nephritis and downregulated by rapamycin[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 498-508.
  39. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion[J]. *Autophagy*, 2018, 14(8): 1435-1455.
  40. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, et al. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012, 42(2): 145-153.
  41. Macri C., Wang F, Tasset I, et al. Modulation of deregulated chaperone-mediated autophagy by a phosphopeptide[J]. *Autophagy*, 2015, 11(3): 472-486.
  42. Fu R, Guo C, Wang S, et al. Podocyte Activation of NLRP3 inflammasomes contributes to the development of proteinuria in lupus nephritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(8): 1636-1646.
  43. Lin TJ, Wu CY, Tsai PY, et al. Accelerated and severe lupus nephritis benefits from M1, an active metabolite of ginsenoside, by regulating NLRP3 inflammasome and T Cell functions in mice[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1951.
  44. Yu Q, Qiao Y, Liu D, et al. Vitamin D protects podocytes from autoantibodies induced injury in lupus nephritis by reducing aberrant autophagy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 19.
  45. Poluzzi C, Nastase MV, Zeng-Brouwers J, et al. Biglycan evokes autophagy in macrophages via a novel CD44/Toll-like receptor 4 signaling axis in ischemia/reperfusion injury[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(3): 540-562.
  46. Roedig H, Nastase MV, Wygrecka M, et al. Breaking down chronic inflammatory diseases: the role of biglycan in promoting a switch between inflammation and autophagy[J]. *FEBS J*, 2019, 286(15): 2965-2979.

**本文引用:** 魏巍, 杨盟, 王明昇, 刘睿婵, 隋满妹. 自噬在狼疮性肾炎中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(9): 2187-2192. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.033

**Cite this article as:** WEI Wei, YANG Meng, WANG Ming'ao, LIU Ruichan, SUI Manshu. Research progress of autophagy in lupus nephritis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(9): 2187-2192. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.033