

李鑫,孙晓林,王永福. 自噬在系统性硬化症发病机制中作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 97-103.
Li X, Sun XL, Wang YF. Research progress on the role of autophagy in the pathogenesis of systemic sclerosis [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(12): 97-103.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.12.015

自噬在系统性硬化症发病机制中作用的研究进展

李 鑫¹, 孙晓林^{3*}, 王永福^{2,3*}

(1.内蒙古科技大学包头医学院,内蒙古 包头 014010;2.内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院风湿免疫科,内蒙古 包头 014010;3.内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院中心实验室(内蒙古自治区自体免疫学重点实验室),内蒙古 包头 014010)

【摘要】 系统性硬化症(systemic sclerosis,SSc)是一种以血管病变、皮肤纤维化为特征,可引起多器官结构和功能损害的自身免疫性疾病,SSc 发病机制复杂,可能与遗传、环境因素、免疫机制异常等有关。自噬是一种在进化上保守的机体内自降解过程,可通过多种途径参与机体免疫及自身免疫性疾病发病。本文主要综述自噬通过调节免疫细胞、介导信号通路调控 SSc 血管病变和纤维化的研究进展。

【关键词】 自噬;系统性硬化症;血管病变;纤维化;信号通路

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 12-0097-07

Research progress on the role of autophagy in the pathogenesis of systemic sclerosis

LI Xin¹, SUN Xiaolin^{3*}, WANG Yongfu^{2,3*}

(1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China.
2. Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010. 3. Central Laboratory of the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology (Key Laboratory of Autoimmunity of Inner Mongolia), Baotou 014010)

【Abstract】 Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterized by vascular lesions and skin fibrosis, which causes structural and functional damage to multiple organs. The pathogenesis of SSc is complex and may be related to genetic and environmental factors as well as abnormal immune mechanisms. Autophagy is an evolutionarily conserved process of self-degradation in the body and participates in the pathogenesis of autoimmune diseases through various pathways. This article reviews the research progress on the role of autophagy in the angiopathy and fibrosis of SSc by regulating immune cells and mediating signaling pathways.

【Keywords】 autophagy; systemic sclerosis; angiopathy; fibrosis; signaling pathway

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】国家自然科学基金(81860294);内蒙古自治区自然科学基金(2019MS08055,2021MS08045);内蒙古自治区科技计划项目(201802089,2019GG052)。

【作者简介】李鑫(1996—),女,硕士研究生,研究方向:风湿免疫学。E-mail:13347094639@163.com

【通信作者】王永福(1968—),男,博士,教授,研究方向:风湿免疫学。E-mail:wyf5168@hoTmail.com

孙晓林(1989—),女,博士,主管检验师,研究方向:风湿免疫学。E-mail:yolo_1010@126.com

* 共同通信作者

系统性硬化症 (systemic Sclerosis, SSc) 是一种以局限性或弥漫性皮肤纤维化、血管病变为特征,可累及内脏器官结构和功能的慢性结缔组织病^[1],临床表现也繁杂多样,这使诊断及治疗变得更加困难。SSc 发病可能与多种因素有关,如遗传、环境因素、免疫机制异常等^[2],但目前尚无明确机制可解释其发病。近些年关于自噬的研究十分广泛,自噬通过降解衰老的、有缺陷的细胞器、病毒和错误折叠的蛋白质维持细胞和组织的稳态平衡^[3],也可通过调节体内免疫细胞产生促炎因子发挥致病作用。研究发现,细胞自噬参与多种疾病的发病,且自噬的过度激活可能与自身免疫性疾病的发病相关,如系统性红斑狼疮 (systemic lupuserythematosus, SLE)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、干燥综合征 (sjogren's syndrome, SS) 和系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 等^[3-5],本文主要介绍自噬在 SSc 发病机制中的作用,望通过调节自噬为 SSc 的临床治疗提供靶点。

1 自噬

1.1 自噬的类型及发生过程

自噬是一种通过降解体内受损衰老的细胞器、

蛋白质、入侵病原体等物质以维持机体稳态平衡的降解机制,依据其降解机制的不同分为三种类型:巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬^[6],见图 1。巨自噬是一种进化上高度保守的细胞内降解过程,具有独特的双层膜样囊泡结构,这种结构通过包绕降解底物形成自噬小体,并与溶酶体结合为自噬溶酶体进行降解^[7]。微自噬是由溶酶体或液泡膜直接内陷包绕底物进行降解;而分子伴侣介导的自噬则是通过分子伴侣将待降解成分运送至溶酶体,然后通过溶酶体膜上的特定受体蛋白进入溶酶体内进行降解,微自噬与分子伴侣介导的自噬均无自噬小体的参与^[7]。无论是以上哪种自噬类型均在维持细胞稳态和机体健康的过程中发挥重要作用,目前研究最为广泛的是巨自噬,以下简称自噬。自噬过程可大致分为 3 个阶段:自噬起始、自噬体膜延伸、自噬溶酶体形成,需由多种自噬相关基因 (autophagy related genes, Atg) 介导完成^[8-9]。Atg1/ULK1 激酶复合物是自噬启动必不可少的部分,在自噬体形成过程中发挥关键作用^[10];Ⅲ类磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositide3-kinase, PI3K) 复合物主要负责招募自噬蛋白,并参与吞噬囊泡的形

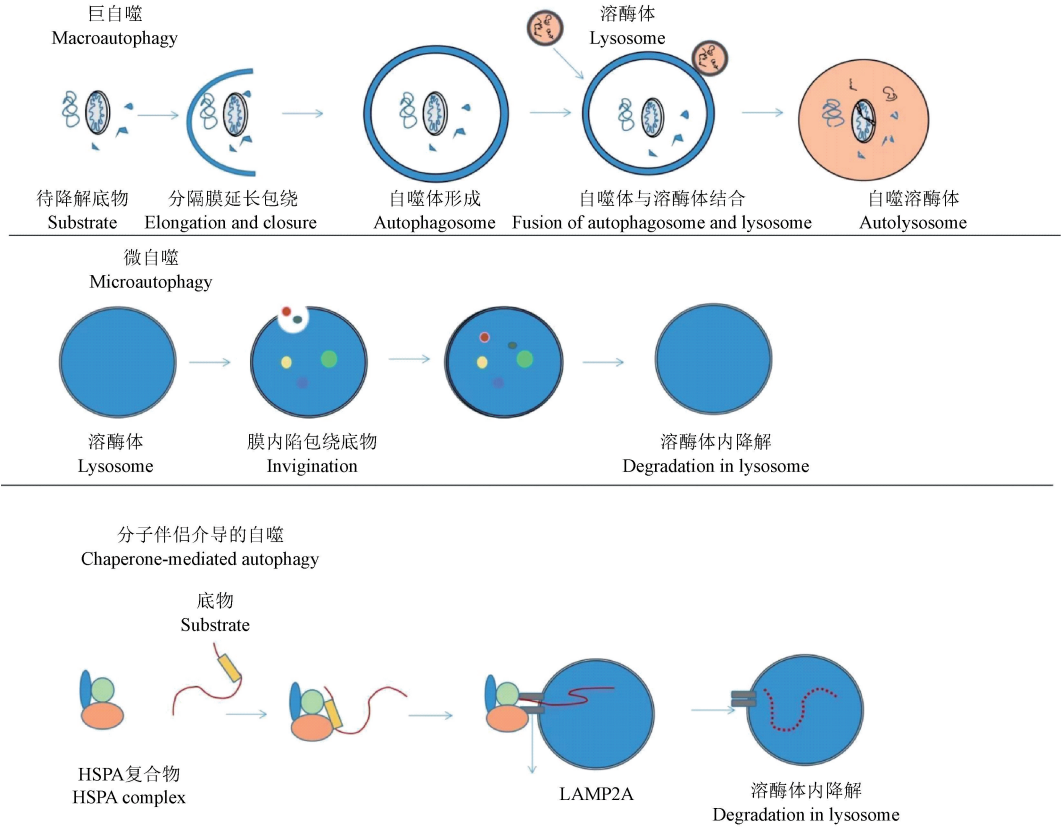


图 1 细胞自噬的三种类型
Figure 1 Three types of autophagy

成、成熟与运输^[11];两种泛素样结构参与吞噬囊泡膜的延伸及自噬体形成,即 Atg12-Atg5-Atg16 复合物和 Atg8/LC3 家族蛋白^[12]。在多种 Atg 的共同作用下自噬体生成并与溶酶体融合,完成底物的最终降解^[13]。

1.2 自噬受环境和信号通路的调节

自噬激活受环境因素的影响,如营养缺乏、生长因子的缺乏、缺氧等,且诱导的过程受不同的信号通路调控,如 PI3K-AKT-TSC1/2-RHEB-mTOR 途径、AMPK-TSC1/2-mTOR 途径^[14-15]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)有 mTORC1 和 mTORC2 两种不同的亚型,其中 mTORC1 是负向调节自噬的关键分子^[16]。在机体营养充足的条件下,mTORC1 通过介导 ULK1 磷酸化,导致 ULK1 失活,抑制 ULK1 复合物生成从而抑制自噬;当饥饿或营养缺乏时,mTORC1 失活并与 ULK1 解离,ULK1 去磷酸化以恢复 ULK1 复合物活性,启动自噬^[15]。细胞内能量水平可通过 AMPK-TSC1/2-RHEB-mTOR 途径调节自噬,生长因子(如胰岛素等)则通过 PI3K-AKT-RHEB-mTOR 途径调节自噬^[17]。结节性硬化症蛋白(tuberous sclerosis complex, TSC)1/2 复合物可通过负向调控小 Ras 相关 GTP 酶(Ras homolog enriched in brain, RHRB)从而间接抑制 mTOR 活性^[17];mTOR 也受到磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)调控,当机体受到刺激时,AMPK 被磷酸化激活并增强 TSC1/2 复合物介导的 mTORC1 抑制,从而增强自噬^[18]。此外,AMPK 也可直接磷酸化 ULK1 的残基以激活自噬^[15]。自噬激活过程中还有许多其他通路作用,包括但不限于钙离子通道、钾离子通道、钠离子通道等^[19]。

2 自噬通过调节免疫细胞参与自身免疫性疾病发病

自身免疫性疾病多表现为机体免疫细胞的紊乱及功能障碍,在免疫细胞表达及发挥作用的过程中,自噬调节尤为重要,越来越多的研究表明自噬参与自身免疫性疾病的发病^[14]。研究发现,在 SS 患者的小唾液腺中可观察到 T、B 淋巴细胞自噬的现象,且自噬水平与组织破坏的严重程度相关^[20];Colafrancesco 等^[21]发现自噬能够促进 SS 患者唾液腺上皮细胞的存活和活化,并且抑制自噬可以有效地破坏这种作用并抑制上皮细胞炎症;Colasanti 等^[22]在使用 B 细胞抑制剂治疗 SLE 后发现 SLE 患

者体内自噬水平显著降低;Karabowicz 等^[23]在银屑病患者患者的淋巴细胞中发现自噬通量的增加;Podestà 等^[24]表示自噬缺陷可能会导致炎症因子生成增多,并减少凋亡细胞的清除,从而促进狼疮肾炎的发病。在 SSc 患者的皮肤、外周血等部位可发现大量的 T 细胞浸润^[25-27],还可观察到 TNF 配体家族 B 细胞激活剂(B-cell activating factor, BAFF)水平的升高^[28],此外,SSc 患者皮肤真皮层肥大细胞浸润及脱颗粒也十分明显^[29]。以上研究表明自噬可能通过调节免疫细胞参与自身免疫性疾病的发病。

研究发现自噬在 T、B 淋巴细胞的发育、存活、分化、稳态、代谢、衰老等过程中起着重要作用^[30-31]。溶酶体相关膜蛋白 2(lysosomal associated membrane protein 2, LAMP2)是自噬溶酶体成熟的关键介质,Rodrigues 等^[32]发现 LAMP2 在皮质胸腺上皮细胞中高度表达,当 LAMP2 基因失活时会抑制 CD4⁺T 细胞的发育成活。自噬缺陷型小鼠的外周 T 淋巴细胞无法有效地激活、增殖、产生抗体^[33]。Atg3、Atg7 和 Atg5 缺乏的 T 淋巴细胞表现出存活率降低,并含有异常线粒体和内质网,自噬可能通过调节细胞器稳态促进 T 细胞存活^[34-35]。Jang 等^[36]发现,缺失 Atg7 会导致反应性记忆 B 细胞的显著损失,自身抗体产生减少。Pengo 等^[37]在 Atg5 缺陷的浆细胞中观察到比正常浆细胞更大的内质网,这使免疫球蛋白表达更高,抗体分泌更多。

除淋巴细胞外,自噬还参与了巨噬细胞几乎所有的生物功能过程^[38]。自噬激活可诱导单核细胞-巨噬细胞分化和巨噬细胞极化^[38-40],当自噬缺陷时单核细胞向巨噬细胞分化被阻断^[41]。巨噬细胞可根据激活方式分为经典激活的 M1 型和替代激活的 M2 型,M1 型巨噬细胞通过分泌促炎因子参与炎症反应,但这种持续的促炎作用会导致组织损伤,这时 M2 型巨噬细胞会分泌白介素(interleukin, IL) 10、转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)等抑制炎症,促进组织修复和重塑^[42]。自噬激活可抑制 M1 型巨噬细胞增殖,促进 M2 型巨噬细胞极化,反之,自噬抑制可促进 M1 型巨噬细胞极化^[39,43]。此外,在中性粒细胞的分化过程中需要自噬介导脂质降解产生游离脂肪酸,以支持其分化所需能量^[44];还有研究表明通过激活 PI3K/AKT 通路抑制自噬有助于肥大细胞激活及炎症介质的释放^[45]。综上,自噬调节与机体免疫细胞表达和功能稳态关系密切,自噬功

能障碍可能是免疫细胞失调从而导致自身免疫性疾病发生的关键因素。

3 自噬与 SSc

3.1 自噬与 SSc 血管病变

SSc 主要有血管病变和皮肤纤维化两大特征, SSc 血管病变主要累及毛细血管和小血管, 表现为雷诺综合征、外周血管病变、血管炎等^[46]。组织长时间缺血、缺氧导致血管结构和功能损伤, 并代偿性生成新血管^[47], 最终致使组织器官纤维化。研究发现, 血管内皮细胞中适当的自噬水平可能是激活内皮细胞以修复血管损伤或恢复内皮细胞稳态的一种机制, 但在长期营养缺乏、缺氧、缺血或氧化应激等条件下, 过度自噬可能会损害内皮细胞功能, 并导致内皮细胞死亡^[48]。Zhao 等^[49]建立了体外血管内皮细胞缺氧/复氧模型, 在缺氧-复氧后发现细胞质内存在大量自噬体和自噬溶酶体, 自噬通量的增加使内皮细胞损伤, 由此可见血管内皮细胞中自噬水平的紊乱使血管发生病理性改变。

SSc 患者血管内皮细胞功能损伤与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过度产生有关^[47], ROS 是氧化应激条件下诱导细胞自噬的主要物质, 大量的 ROS 可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活自噬^[50]。有研究表明血流剪切应力是 ROS 产生的主要诱导因素, SSc 相关的血管病变可通过增加血流剪切应力刺激内皮细胞激活自噬^[51], 这种由血流剪切应力介导的自噬并不是通过经典的 mTOR 途径, 而是与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖性组蛋白去乙酰化酶 Sirtuin 家族中的 SIRT1 有关^[52-53]。另外 Abdulle 等^[54]研究提出血清中一氧化氮 (nitric oxide, NO) 在 SSc 中含量较低, 且在血管病变中发挥重要作用, 血液中 NO 参与调节血管张力、止血、血管重塑等, Bharath 等^[55]发现血管内皮细胞中自噬功能障碍会抑制 ROS 的产生, 同时抑制一氧化氮合成酶的生成, 从而导致 NO 水平减低损伤血管。此外, 血管内皮细胞相关黏附分子表达的改变会诱导炎症细胞浸润, 这也是 SSc 血管病变的原因^[47]。细胞间黏附分子 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达增加可促进单核细胞迁移至血管内膜, Shadab 等^[56]发现 Atg7 缺陷可显著抑制 ICAM-1 表达, 从而减轻血管炎症。以上研究表明, 内皮细胞中自噬水平过高或过低均有可能是导致血管损

伤的原因。

细胞自噬不仅参与血管损伤, 在新血管生成过程中也发挥重要作用。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是血管生成的重要刺激因子, VEGF 可通过刺激 AMPK 使 ULK1 磷酸化从而短暂的激活自噬^[57], 也可通过 PI3K/AKT/mTOR 途径启动自噬^[58]。另外, 环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶 A (cyclic-AMP dependent protein kinase, PKA) 是体内血管生成的关键调节剂, Zhao 等^[59]发现 PKA 能够通过自噬相关基因 ATG16L1 磷酸化调节内皮细胞自噬, 促进血管生成。SSc 血管病变是导致组织损伤纤维化的基础, 调节自噬水平可能是预防 SSc 发病的新思路。

3.2 自噬与 SSc 纤维化

大部分 SSc 患者皮肤活检中可发现自噬体增加、自噬功能失调^[4,37,60]。Mori 等^[61]研究表明, 在博来霉素诱导的 SSc 模型小鼠皮肤组织中, 细胞自噬的标志物 (light chain 3, LC3) 在水肿阶段与对照组无显著差异, 但在硬化阶段却显著高于对照组, SSc 患者的皮肤组织中也观察到了 LC3 在硬化期较水肿期更显著。这些结果表明, SSc 患者体内自噬的异常激活与皮肤组织纤维化有关。

在 SSc 小鼠模型中, 抑制 mTOR 信号通路可表现出显著抑制纤维化的作用^[62]。Li 等^[63]发现抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路可显著增强成纤维细胞中自噬通量, 抑制成纤维细胞激活, 从而发挥抗纤维化的作用, 且抑制 mTOR 信号通路也可降低 SSc 患者的真皮细胞中缺氧诱导因子 1 α 、结缔组织生长因子及胶原蛋白的表达^[64]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路还可通过调节 T 细胞生成、分化, 在慢性炎症性疾病尤其是自身免疫性疾病中起关键作用^[65-66]。一些 T 辅助细胞, 如 Th17、Th2、Th9 通过分泌多种 IL-4、IL-13、IL-9、IL-17 等细胞因子在 SSc 中可发挥促纤维化作用^[67], Th2 细胞不仅能够生成促炎、促纤维化因子, 还可激活巨噬细胞从而发挥促炎、促纤维化作用^[68-69]。此外, Forestier 等^[70]在 SSc 患者外周血中发现, 能够产生 IL-10 的 B 细胞中 mTOR 磷酸化显著受损。mTOR 通路的激活可抑制自噬, 自噬水平的紊乱可能是 SSc 纤维化发生的重要原因。

TGF- β 是一种关键的促纤维化细胞因子, 主要通过激活 Smad 途径传递信号。通过激活经典的 Smad3 途径可以诱导胶原蛋白产生, 也可通过

Smad7 竞争性抑制 TGF- β -Smad 途径,促进 TGF- β 激活旁路^[71-72]。细胞自噬与 TGF- β /Smad 信号通路相互调节,Pang 等^[73]发现 TGF- β 可以激活细胞自噬,诱导内皮-间充质转换从而促进组织纤维化,Ghavami 等^[74]研究也表明 TGF- β 1 可以通过激活肺组织中成纤维细胞的细胞自噬,促进肺纤维化。反之干扰自噬的异常激活也可抑制 TGF- β 的促纤维化作用^[59]。使用雷帕霉素诱导肝脂肪间充质干细胞自噬,可使 TGF- β 1 和 Smad3 表达降低,Smad7 表达升高,TGF- β /Smad 信号传递减少^[75]。此外,Pang 等^[73]还在研究中发现,TGF- β 1 诱导的细胞自噬将 β -catenin 和 Smad 信号通路联系起来,可通过一种新的 pY654- β -catenin/p-Smad2/ILK 通路促进上皮间充质转化。

SSc 纤维化与 JAK/ STAT3 信号通路相关,Pedroza 等^[76]研究发现,在 SSc 患者的皮肤活检及 SSc 小鼠模型中观察到 STAT3 的表达增加,且通过选择性抑制 STAT3 可以改善纤维化。JAK/STAT3 信号通路在 SSc 伴肺间质病变中有参与炎症反应和促纤维化的作用^[77]。自噬与 STAT3 信号通路之间的关系目前的观点尚不一致,在腹膜后纤维化小鼠模型中,抑制自噬可以显著降低 STAT3/NF- κ B 的促炎作用^[78];在心肌成纤维细胞中观察到,阻断 STAT3 可以显著抑制 TGF- β 诱导的自噬和纤维化^[79],但与之相反的是,有研究表明 STAT3 信号通路可以负向调控自噬,Chen 等^[80]观察到,阻断 STAT3 可以促进自噬水平的升高,从而促进心肌纤维化。SSc 患者自噬功能失调可能会导致 JAK/STAT3 信号通路的异常激活从而诱导纤维化,具体二者如何调节仍需更进一步的研究验证。

总之,自噬通过调节多种信号通路在 SSc 纤维化的进程中发挥了至关重要的作用,反之通过调节自噬能否发挥抗纤维化的作用仍需大量研究证实。

4 讨论

细胞自噬作为一种细胞内自降解的途径参与了多种疾病的发生发展过程,在 SSc 发病过程中,自噬与多种免疫细胞、细胞因子、信号通路相互调节,使组织器官等发生慢性炎症、血管病变及纤维化。本文总结了自噬在 SSc 发病机制中的研究进展。细胞自噬在 SSc 发病的不同进展中表现各不相同,既可以表现为抑制也可表现为过度激活,其机制还有待进一步的研究探索。SSc 作为一种可累及全身多

脏器的自身免疫性疾病,其发病机制十分复杂,临床治疗十分困难,细胞自噬作为一个切入点逐渐引起人们的关注,研究自噬与 SSc 之间的关系可能为未来的治疗开辟新思路。

参考文献:

- [1] Di Battista M, Barsotti S, Orlandi M, et al. One year in review 2021: systemic sclerosis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39 Suppl 131 (4): 3-12.
- [2] Kowalska-Kępczyńska A. Systemic Scleroderma-definition, clinical picture and laboratory diagnostics [J]. J Clin Med, 2022, 11(9): 2299.
- [3] Yin H, Wu H, Chen Y, et al. The therapeutic and pathogenic role of autophagy in autoimmune diseases [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1512.
- [4] Jin M, Zhang Y. Autophagy and autoimmune diseases [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1207: 405-408.
- [5] Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases [J]. EMBO J, 2021, 40(19): e108863.
- [6] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
- [7] Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration [J]. Neuron, 2022, 110(6): 935-966.
- [8] Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 439-458.
- [9] Hu Y, Reggiori F. Molecular regulation of autophagosome formation [J]. Biochem Soc Trans, 2022, 50(1): 55-69.
- [10] Cai YY, Li L, Zhu XM, et al. The crucial role of the regulatory mechanism of the Atg1/ULK1 complex in fungi [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1019543.
- [11] Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 12.
- [12] Chen RH, Chen YH, Huang TY. Ubiquitin-mediated regulation of autophagy [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 80.
- [13] Zhou XJ, Zhang H. Autophagy in immunity: implications in etiology of autoimmune/autoinflammatory diseases [J]. Autophagy, 2012, 8(9): 1286-1299.
- [14] Feng Y, Li B, Li XY, et al. The role of autophagy in rheumatic disease [J]. Curr Drug Targets, 2018, 19(9): 1009-1017.
- [15] 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.
- [16] Ballesteros-Álvarez J, Andersen JK. mTORC2: The other mTOR in autophagy regulation [J]. Aging Cell, 2021, 20(8): e13431.
- [17] Wang Y, Zhang H. Regulation of autophagy by mTOR signaling pathway [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206: 67-83.
- [18] Chun Y, Kim J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9765.
- [19] Zhang R, Kang R, Klionsky DJ, et al. Ion channels and

- transporters in autophagy [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 4–23.
- [20] Colafrancesco S, Vomero M, Iannizzotto V, et al. Autophagy occurs in lymphocytes infiltrating Sjögren's syndrome minor salivary glands and correlates with histological severity of salivary gland lesions [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 238.
- [21] Colafrancesco S, Barbati C, Priori R, et al. Maladaptive autophagy in the pathogenesis of autoimmune epithelitis in sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4): 654–664.
- [22] Colasanti T, Spinelli FR, Barbati C, et al. Belimumab decreases autophagy and citrullination in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Cells*, 2022, 11(2): 262.
- [23] Karabowicz P, Wroński A, Ostrowska H, et al. Reduced proteasome activity and enhanced autophagy in blood cells of psoriatic patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7608.
- [24] Podestà MA, Faravelli I, Ponticelli C. Autophagy in lupus nephritis: a delicate balance between regulation and disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(8): 103132.
- [25] Li T, Ortiz-Fernández L, Andrés-León E, et al. Epigenomics and transcriptomics of systemic sclerosis CD4⁺ T cells reveal long-range dysregulation of key inflammatory pathways mediated by disease-associated susceptibility loci [J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 81.
- [26] Gaydosik AM, Tabib T, Domsic R, et al. Single-cell transcriptome analysis identifies skin-specific T-cell responses in systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(11): 1453–1460.
- [27] Jin W, Zheng Y, Zhu P. T cell abnormalities in systemic sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(11): 103185.
- [28] Matsushita T, Kobayashi T, Mizumaki K, et al. BAFF inhibition attenuates fibrosis in scleroderma by modulating the regulatory and effector B cell balance [J]. *Sci Adv*, 2018, 4(7): eaas9944.
- [29] Saigusa R, Asano Y, Yamashita T, et al. Systemic sclerosis complicated with localized scleroderma-like lesions induced by Köbner phenomenon [J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 89(3): 282–289.
- [30] Metur SP, Klionsky DJ. Adaptive immunity at the crossroads of autophagy and metabolism [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1096–1105.
- [31] Yang G, Song W, Postoak JL, et al. Autophagy-related protein PIK3C3/VPS34 controls T cell metabolism and function [J]. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1193–1204.
- [32] Rodrigues PM, Sousa LG, Perrod C, et al. LAMP2 regulates autophagy in the thymic epithelium and thymic stroma-dependent CD4 T cell development [J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 426–439.
- [33] Cui B, Lin H, Yu J, et al. Autophagy and the immune response [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 595–634.
- [34] Jia W, He YW. Temporal regulation of intracellular organelle homeostasis in T lymphocytes by autophagy [J]. *J Immunol*, 2011, 186(9): 5313–5322.
- [35] Pua HH, Guo J, Komatsu M, et al. Autophagy is essential for mitochondrial clearance in mature T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2009, 182(7): 4046–4055.
- [36] Jang A, Sharp R, Wang JM, et al. Dependence on autophagy for autoreactive memory B cells in the development of pristane-induced lupus [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 701066.
- [37] Pengo N, Scolari M, Oliva L, et al. Plasma cells require autophagy for sustainable immunoglobulin production [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(3): 298–305.
- [38] Wu MY, Lu JH. Autophagy and macrophage functions: inflammatory response and phagocytosis [J]. *Cells*, 2019, 9(1): 70.
- [39] Bhattacharya A, Ghosh P, Singh A, et al. Delineating the complex mechanistic interplay between NF- κ B driven mTOR dependent autophagy and monocyte to macrophage differentiation: a functional perspective [J]. *Cell Signal*, 2021, 88: 110150.
- [40] Wen JH, Li DY, Liang S, et al. Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 946832.
- [41] Jacquelin A, Obba S, Boyer L, et al. Autophagy is required for CSF-1-induced macrophagic differentiation and acquisition of phagocytic functions [J]. *Blood*, 2012, 119(19): 4527–4531.
- [42] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425–6440.
- [43] Liu T, Wang L, Liang P, et al. USP19 suppresses inflammation and promotes M2-like macrophage polarization by manipulating NLRP3 function via autophagy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(10): 2431–2442.
- [44] Yu Y, Sun B. Autophagy-mediated regulation of neutrophils and clinical applications [J]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkz001.
- [45] Tang Y, Su R, Gu Q, et al. PI3K/AKT-mediated autophagy inhibition facilitates mast cell activation to enhance severe inflammatory lung injury in influenza A virus- and secondary *Staphylococcus aureus*-infected mice [J]. *Antiviral Res*, 2023, 209: 105502.
- [46] Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, et al. Systemic sclerosis in adults. part I: clinical features and pathogenesis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(5): 937–954.
- [47] Asano Y, Sato S. Vasculopathy in scleroderma [J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(5): 489–500.
- [48] Mameli E, Martello A, Caporali A. Autophagy at the interface of endothelial cell homeostasis and vascular disease [J]. *FEBS J*, 2022, 289(11): 2976–2991.
- [49] Zhao Y, Zhu M, Chen W, et al. TFPI α alleviated vascular endothelial cell injury by inhibiting autophagy and the class III PI3K/Beclin-1 pathway [J]. *Thromb Res*, 2020, 195: 151–157.
- [50] Kma L, Baruah TJ. The interplay of ROS and the PI3K/Akt pathway in autophagy regulation [J]. *Biotechnol Appl Biochem*,

- 2022, 69(1): 248–264.
- [51] Guo F, Li X, Peng J, et al. Autophagy regulates vascular endothelial cell eNOS and ET-1 expression induced by laminar shear stress in an *ex vivo* perfused system [J]. Ann Biomed Eng, 2014, 42(9): 1978–1988.
- [52] Liu J, Bi X, Chen T, et al. Shear stress regulates endothelial cell autophagy via redox regulation and Sirt1 expression [J]. Cell Death Dis, 2015, 6(7): e1827.
- [53] Schaaf MB, Houbart D, Meçe O, et al. Autophagy in endothelial cells and tumor angiogenesis [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(4): 665–679.
- [54] Abdulle A, van Goor H, Mulder D. Hydrogen sulfide: a therapeutic option in systemic sclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 4121.
- [55] Bharath LP, Mueller R, Li Y, et al. Impairment of autophagy in endothelial cells prevents shear-stress-induced increases in nitric oxide bioavailability [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2014, 92(7): 605–612.
- [56] Shadab M, Millar MW, Slavin SA, et al. Autophagy protein ATG7 is a critical regulator of endothelial cell inflammation and permeability [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13708.
- [57] Spengler K, Kryeziu N, Große S, et al. VEGF triggers transient induction of autophagy in endothelial cells via AMPK α 1 [J]. Cells, 2020, 9(3): 687.
- [58] Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(10): 611–625.
- [59] Zhao X, Nedvetsky P, Stanchi F, et al. Endothelial PKA activity regulates angiogenesis by limiting autophagy through phosphorylation of ATG16L1 [J]. Elife, 2019, 8: e46380.
- [60] Zehender A, Li YN, Lin NY, et al. TGF β promotes fibrosis by MYST1-dependent epigenetic regulation of autophagy [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4404.
- [61] Mori T, Tamura N, Waguri S, et al. Autophagy is involved in the sclerotic phase of systemic sclerosis [J]. Fukushima J Med Sci, 2020, 66(1): 17–24.
- [62] Liang M, Lv J, Chu H, et al. Vertical inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling demonstrates *in vitro* and *in vivo* anti-fibrotic activity [J]. J Dermatol Sci, 2014, 76(2): 104–111.
- [63] Li R, Yin H, Wang J, et al. Dihydroartemisinin alleviates skin fibrosis and endothelial dysfunction in bleomycin-induced skin fibrosis models [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(10): 4269–4277.
- [64] Zhou X, Liu C, Lu J, et al. 2-Methoxyestradiol inhibits hypoxia-induced scleroderma fibroblast collagen synthesis by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR signalling [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(9): 1675–1684.
- [65] Suto T, Karonitsch T. The immunobiology of mTOR in autoimmunity [J]. J Autoimmun, 2020, 110: 102373.
- [66] Huang H, Long L, Zhou P, et al. mTOR signaling at the crossroads of environmental signals and T-cell fate decisions [J]. Immunol Rev, 2020, 295(1): 15–38.
- [67] Zhang M, Zhang S. T cells in fibrosis and fibrotic diseases [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1142.
- [68] Wang X, Chen J, Xu J, et al. The role of macrophages in kidney fibrosis [J]. Front Physiol, 2021, 12: 705838.
- [69] Bhandari R, Ball MS, Martyanov V, et al. Profibrotic activation of human macrophages in systemic sclerosis [J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(7): 1160–1169.
- [70] Forestier A, Guerrier T, Jouvray M, et al. Altered B lymphocyte homeostasis and functions in systemic sclerosis [J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(3): 244–255.
- [71] Ayers NB, Sun CM, Chen SY. Transforming growth factor- β signaling in systemic sclerosis [J]. J Biomed Res, 2018, 32(1): 3–12.
- [72] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. Chem Biol Interact, 2018, 292: 76–83.
- [73] Pang M, Wang H, Rao P, et al. Autophagy links β -catenin and Smad signaling to promote epithelial-mesenchymal transition via upregulation of integrin linked kinase [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 76: 123–134.
- [74] Ghavami S, Yeganeh B, Zeki AA, et al. Autophagy and the unfolded protein response promote profibrotic effects of TGF- β ₁ in human lung fibroblasts [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 314(3): L493–L504.
- [75] El Nashar EM, Alghamdi MA, Alasmari WA, et al. Autophagy promotes the survival of adipose mesenchymal stem/stromal cells and enhances their therapeutic effects in cisplatin-induced liver injury via modulating TGF- β ₁/smad and PI3K/AKT signaling pathways [J]. Cells, 2021, 10(9): 2475.
- [76] Pedroza M, To S, Assassi S, et al. Role of STAT3 in skin fibrosis and transforming growth factor beta signalling [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(10): 1838–1850.
- [77] Talotta R. The rationale for targeting the JAK/STAT pathway in scleroderma-associated interstitial lung disease [J]. Immunotherapy, 2021, 13(3): 241–256.
- [78] Shi Y, Hu Y, Wang Y, et al. Blockade of autophagy prevents the development and progression of peritoneal fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 724141.
- [79] Yuan Y, Zhang Y, Han X, et al. Relaxin alleviates TGF β ₁-induced cardiac fibrosis via inhibition of Stat3-dependent autophagy [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(4): 1601–1607.
- [80] Chen B, Yang Y, Wu J, et al. microRNA-17-5p downregulation inhibits autophagy and myocardial remodelling after myocardial infarction by targeting STAT3 [J]. Autoimmunity, 2022, 55(1): 43–51.