

## 综述

## 选择性自噬受体在免疫细胞中的研究进展

董玥宏<sup>1,2</sup>, 刘龙泽<sup>1,2</sup>, 宋凯璇<sup>1</sup>, 姜淼<sup>3</sup>, 赵自刚<sup>2,4,5</sup>, 蒋丽娜<sup>1,2,5\*</sup>

<sup>1</sup>河北北方学院医学检验学院免疫教研室, 河北张家口 075000; <sup>2</sup>河北北方学院微循环研究所, 河北张家口 075000;  
<sup>3</sup>河北医科大学基础医学院, 河北石家庄 050017; <sup>4</sup>张家口学院医学院, 河北张家口 075000; <sup>5</sup>河北北方学院河北省  
急危重症发病机制及干预重点实验室, 河北张家口 075000

[中图分类号] Q291 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2450.2026.0612

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 董玥宏, 刘龙泽, 宋凯璇等. 选择性自噬受体在免疫细胞中的研究进展[J]. 解放军医学杂志, DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2450.2026.0612.

[收稿日期] 2025-11-30

[录用日期] 2026-04-01

[上线日期] 2026-06-12

**[摘要]** 选择性自噬是一种高度特异性的细胞质量控制机制, 主要包括线粒体自噬、内质网自噬、脂自噬以及过氧化物酶体自噬等重要类型, 可精准识别并降解特定的细胞器或生物大分子, 维持细胞内稳态。这一过程高度依赖于特定的选择性自噬受体, 如NIP3样蛋白X(NIX)、含FUN14结构域蛋白1(FUNDC1)、序列相似性家族134成员B(FAM134B)、自噬接头蛋白(SQSTM1/p62)等。近年研究显示, 液-液相分离是驱动选择性自噬受体运作的核心机制。选择性自噬受体通过相分离形成动态凝聚体, 进而高效富集降解底物并精准招募自噬相关蛋白, 加速自噬小体的生成。在免疫系统中, 这些受体协同核心代谢通路, 精细调控树突状细胞、巨噬细胞及T细胞等关键免疫细胞的凋亡、分化及炎症反应。选择性自噬网络的交叉调控异常与脓毒症等严重感染、自身免疫、肿瘤及慢性炎症等疾病的病理过程密切相关。因此, 深入理解不同免疫细胞中选择性自噬受体的功能与机制, 有望为免疫相关疾病的精准干预提供新的理论依据与治疗策略。本文综述线粒体自噬、内质网自噬以及脂自噬等主要类型的选择性自噬及其受体在免疫细胞中的研究进展, 以期对相关疾病的防治提供新型免疫调控策略与潜在分子靶点。

**[关键词]** 选择性自噬; 自噬受体; 线粒体自噬; 内质网自噬; 脂自噬; 过氧化物酶体自噬

## Research progress on selective autophagy receptors in immune cells

Dong Yue-Hong<sup>1,2</sup>, Liu Long-Ze<sup>1,2</sup>, Song Kai-Xuan<sup>1</sup>, Jiang Miao<sup>3</sup>, Zhao Zi-Gang<sup>2,4,5</sup>, Jiang Li-Na<sup>1,2,5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, School of Medical Laboratory, <sup>2</sup>Institute of Microcirculation, <sup>3</sup>Hebei Key Laboratory of Critical Disease Mechanism and Intervention, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

<sup>4</sup>Basic Medical College, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China

<sup>5</sup>Medical College, Zhangjiakou University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

\*Corresponding author, E-mail: jln1020@163.com

This work was supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (H2025405071)

**[Abstract]** Selective autophagy is a highly specific cellular quality control mechanism, primarily including crucial types such as mitophagy, endoplasmic reticulum autophagy, lipophagy, and pexophagy. It can precisely recognize and degrade specific organelles or biological macromolecules to maintain intracellular homeostasis. This process is highly dependent on specific selective autophagy receptors, including NIX, FUNDC1, FAM134B, and SQSTM1/p62. In the immune system, these receptors coordinate with core metabolic pathways to finely regulate the apoptosis, differentiation, and inflammatory responses of key immune cells, such as dendritic cells, macrophages, and T cells. Dysregulation of the crosstalk within selective autophagy networks is closely associated with the pathological processes of diseases including severe infections such as sepsis, autoimmune diseases, tumors, and chronic inflammation. Therefore, an in-depth understanding of the functions and mechanisms of selective autophagy receptors in different immune cells is

**[基金项目]** 河北省自然科学基金(H2025405071)

**[作者简介]** 董玥宏, 硕士研究生, 主要从事急危重症免疫学方面的研究

**[通信作者]** 蒋丽娜, E-mail: jln1020@163.com

expected to provide a novel theoretical basis and therapeutic strategies for precise interventions in immune-related diseases. This review summarizes the recent research progress on major types of selective autophagy, such as mitophagy, ER-phagy, and lipophagy, and their receptors in immune cells. It aims to provide novel immunomodulatory strategies and potential molecular targets for the prevention and treatment of associated diseases.

**[Key words]** selective autophagy; autophagy receptors; mitophagy; endoplasmic reticulum autophagy; lipophagy; pexophagy

自噬是一种保守的分解代谢过程,在营养缺乏等环境刺激下,细胞产生自噬体包裹细胞质、蛋白质聚集体以及受损的细胞器,将其运送至溶酶体内降解,维持细胞稳态<sup>[1]</sup>。随着研究发现自噬受体的存在,在某些特定条件下自噬能专一地降解某些生物大分子或细胞器,称之为选择性自噬。选择性自噬通过形成自噬体,包裹受损的细胞器或异常生物大分子,随后与溶酶体融合并将其内容降解,从而实现细胞质量控制<sup>[2]</sup>。不同的选择性自噬依赖不同受体的精确识别和招募来实现靶向降解,这些受体在细胞的稳态维持和疾病中发挥重要作用。自噬受体蛋白的重要特征是其结构上包含与泛素结合的结构域,因而可以结合泛素化底物<sup>[3]</sup>。同时,它们还具有与微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)的结合基序,可将结合的泛素化底物运送至自噬隔离膜上<sup>[4]</sup>。免疫细胞是机体免疫系统的重要组成部分,可以识别和消灭病原体,并维持免疫稳态。选择性自噬在免疫细胞的代谢调控、功能执行和免疫反应中起到至关重要的作用<sup>[5]</sup>。通过靶向选择性自噬的分子机制,可为感染性疾病、自身免疫病、肿瘤和炎症性疾病的精准治疗提供新方向。鉴于选择性自噬对免疫细胞作用的重要性,本文对线粒体自噬、内质网自噬、脂自噬、核糖体自噬、聚集体自噬以及过氧化物酶体自噬的相关受体及其介导的自噬对不同免疫细胞的作用进行综述,旨在阐明选择性自噬调控免疫系统稳态的分子网络,以构建相应的理论框架,为未来发现新型免疫调节靶点、推动相关疾病的临床转化治疗奠定基础。

## 1 线粒体自噬受体及其在免疫细胞中的作用

多种环境压力因素刺激如活性氧(reactive oxygen species, ROS)和营养缺乏,可导致线粒体膜电位降低与去极化现象的发生,此时特定的线粒体外膜受体被激活,在识别线粒体损伤信号后自身构象发生变化以召集形成自噬体所需的关键蛋白,受损的线粒体转运至溶酶体并与之融合形成自噬溶酶体并在其内完成降解。

**1.1 线粒体自噬受体** 帕金森蛋白(Parkin)和PTEN诱导的激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)是线粒体自噬过程中的关键调控蛋白。最初,

Narendra等<sup>[6]</sup>研究发现, Parkin可被募集至受损线粒体,从而介导其自噬性清除。随着后续研究的深入,线粒体自噬被进一步划分为Parkin依赖性和Parkin非依赖性两种主要调控途径。在Parkin依赖途径中, PINK1作为线粒体损伤感应器招募并激活Parkin,介导线粒体外膜蛋白的泛素化<sup>[7]</sup>。随后,自噬接头蛋白(sequestosome 1, SQSTM1/p62)和视神经蛋白(optineurin, OPTN)可在TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)的磷酸化作用下识别泛素链并放大自噬信号<sup>[8-9]</sup>,也可通过液-液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)机制在受损线粒体表面诱导自噬前体的精准组装,从而提升降解效率<sup>[10]</sup>。在Parkin非依赖途径中, NIP3样蛋白X(NIP3-like protein X, NIX)、Bcl-2/腺病毒E1B 19 kD相互作用蛋白3(Bcl2/adenovirus E1B 19 kD interacting protein 3, BNIP3)、含FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain containing protein1, FUNDC1)<sup>[11]</sup>等线粒体自噬受体主要位于线粒体外膜。它们能够不经泛素化修饰,直接与自噬关键蛋白LC3相互作用,将线粒体损伤信号传递至自噬系统,进而选择性募集自噬体对线粒体进行包裹与清除。

**1.2 线粒体自噬受体在免疫细胞中的作用** NIX主要与自噬相关蛋白8(autophagy-related protein 8, ATG8)家族成员(如LC3/GABARAP)相互作用,促进线粒体降解,维持细胞内的线粒体质量和能量稳态<sup>[12]</sup>。NIX调节线粒体代谢并促进效应记忆T细胞的生成,其介导的线粒体自噬在CD8<sup>+</sup>记忆T细胞形成中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。当NIX缺失时, CD8<sup>+</sup>记忆T细胞的能量代谢受到影响,表现为缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 $\alpha$ 水平升高,导致线粒体功能异常。由于HIF-1 $\alpha$ 的积累,细胞从长链脂肪酸氧化转向短链脂肪酸氧化,导致ATP合成受损,影响效应记忆T细胞的形成<sup>[13]</sup>。该研究阐明了线粒体自噬在T细胞代谢重塑与记忆形成中的关键作用,进一步拓展了选择性自噬在适应性免疫应答中的调控机制与功能认知。

巨噬细胞的功能高度依赖于所处的微环境, FUNDC1是决定炎症表型的关键受体。在缺氧条件下, FUNDC1去磷酸化可增强其与LC3的相互作用,促进线粒体的选择性自噬<sup>[14]</sup>。线粒体自噬清除受损的线粒体,减少氧化应激生成,减缓巨噬细胞的炎



症反应，保持巨噬细胞的正常功能。FUNDC1 缺失导致线粒体功能障碍，加剧氧化应激，分泌更多的促炎因子如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-1 $\beta$ <sup>[15]</sup>，加剧引发线粒体 DNA(mtDNA)向细胞质的泄漏，mtDNA 被内源性免疫受体识别后强烈激活环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶(cyclic GMPAMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子( stimulator of interferon genes, STING)信号通路信号通路以及 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体<sup>[16]</sup>。FUNDC1 过表达的巨噬细胞在炎症刺激下 IL-1 $\beta$  分泌明显减少，而 FUNDC1 缺失的巨噬细胞 IL-1 $\beta$  分泌明显增加，炎症反应加剧，表明 FUNDC1 在炎症调控中起到重要的保护作用<sup>[17]</sup>。此外，FUNDC1 还可调节巨噬细胞的极化方向，减弱 M1 型促炎巨噬细胞的功能，增强 M2 型抗炎巨噬细胞的稳态维持作用，进一步调控免疫应答<sup>[15]</sup>。这表明 FUNDC1 缺失不仅影响线粒体的质量控制，也可促进 M1 型巨噬细胞的极化，加剧炎症反应。

BNIP3 作为线粒体自噬的关键受体，在细胞应

激和缺氧等条件下可介导受损线粒体的选择性清除，维持线粒体稳态和细胞生存。BNIP3 含有 LC3 结合结构域，能够直接与自噬相关蛋白 LC3 结合，从而招募自噬体包裹损伤的线粒体，促进其降解<sup>[18]</sup>。在 Toll 样受体 7/8 信号刺激下，树突状细胞(dendritic cells, DCs)通过特异性上调 BNIP3 的表达，促进线粒体自噬以降低氧化磷酸化从而增强糖酵解<sup>[19]</sup>。DCs 依赖 BNIP3 介导的线粒体自噬来维持其活化能力，抑制 BNIP3 可导致腺苷酸活化蛋白激酶活性下降，削弱糖酵解代谢，使 DCs 难以有效激活<sup>[19]</sup>。由 BNIP3 介导的代谢重塑过程，是维持 AMP 激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路活性、保障 DCs 高效活化及正常发挥抗原提呈功能的重要前提。当自然杀伤(natural killer, NK)细胞在病毒感染等应激状态下发生快速增殖时，高强度代谢可诱发线粒体功能失调。此时 BNIP3 和 NIX 的协同上调能够及时清除过量产生 ROS 的受损线粒体<sup>[20]</sup>，从而降低细胞内的氧化应激水平，并抑制由此引起的异常凋亡(表 1)。

表 1 选择性自噬受体在免疫细胞中的作用

Tab.1 The role of selective autophagy receptors in immune cells

| 选择性自噬    | 主要降解底物 | 自噬受体                                                   | 选择性自噬在免疫细胞中的作用                                                            |
|----------|--------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 线粒体自噬    | 线粒体    | PINK1/Parkin、NIX/BNIP3L、FUNDC1、BNIP3、OPTN、SQSTM1/p62   | 促进 CD8 <sup>+</sup> 效应记忆 T 细胞生成；减缓巨噬细胞炎症反应，并促进 M2 型抗炎极化                   |
| 内质网自噬    | 内质网碎片  | FAM134B、RTN3、SEC62、TEX264、ATL3、SQSTM1/p62、TRIM13、UBAC2 | 抑制树突状细胞凋亡；影响效应记忆 T 细胞的形成；影响巨噬细胞的代谢重编程与极化方向                                |
| 脂自噬      | 脂滴     | Spartin、ORP8、ATG14、NBR1                                | 抑制巨噬细胞泡沫细胞形成及炎症反应；为调节性 T 细胞提供脂肪酸氧化所需的底物，维持其免疫抑制功能                         |
| 核糖体自噬    | 核糖体    | NUFIP1、Rpl12                                           | 在应激和营养匮乏时提供代谢底物，调控巨噬细胞和 T 细胞的稳态，避免过度应激导致的功能障碍                             |
| 过氧化物酶体自噬 | 过氧化物酶体 | NBR1、OPTN、SQSTM1/p62、PEX14                             | HIV-1 感染时触发 CD4 <sup>+</sup> T 细胞积累 ROS 并走向凋亡；在重症病毒感染中，过度活化会削弱巨噬细胞的氧化还原稳态 |
| 聚集体自噬    | 蛋白聚集体  | CCT2、NBR1、OPTN、SQSTM1/p62、TAX1BP1                      | 补充代谢底物促使肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型极化；洗脱代谢副产物并阻断内质网应激，防止效应 T 细胞耗竭                      |

PINK1. PTEN 诱导的激酶 1；p62. 自噬接头蛋白；OPTN. 视神经蛋白；NIX. NIP3 样蛋白 X；BNIP3. Bcl-2/腺病毒 E1B 19 kD 相互作用蛋白 3；FUNDC1. 含 FUN14 结构域蛋白 1；Rpl12. 核糖体蛋白 L12；NUFIP1. 细胞核脆性 X 智力低下互作蛋白；ROS. 活性氧；PEX. 过氧化物酶；NBR1. 自噬受体分子 1；ORP8. 氧固醇结合蛋白相关蛋白 8；Spartin. Troyer 综合征蛋白；VPS4A. 液泡蛋白分选相关蛋白 4A；TEX264. 睾丸表达基因 264；RTN3. 网状蛋白 3L；ATL3. 类动力蛋白-3；SEC62. 转运蛋白 SEC62；TRIM13. 三方基序蛋白 13；FAM134B. 序列相似性家族 134 成员 B；ATG. 自噬相关蛋白；TAX1BP1. Tax1 结合蛋白 1；CCT2. 含 TCP-1 的伴侣蛋白亚基 2；HIV-1. I 型人免疫缺陷病毒；UBAC2. 泛素相关结构域样蛋白 2

总之，线粒体自噬在维持线粒体稳态、调节免疫细胞功能及控制炎症反应方面起核心作用。线粒体自噬受体通过整合代谢网络与天然免疫信号通路，参与调控免疫细胞分化与炎症因子分泌，从而在代谢与免疫应答中发挥关键作用。尽管已有研究揭示了部分关键机制，然而不同线粒体自噬途径在各类免疫细胞中的特异性功能及其在相关疾病发生发展

中的精细调控网络，亟待深入探索。

2 内质网自噬受体及其在免疫细胞中的作用

内质网自噬是高选择性的自噬降解形式，在基础条件下和内质网应激下，其由内质网自噬受体与自噬体膜上的 LC3 蛋白相互作用来介导，通过溶酶体及时清除受损的内质网片段和内质网驻留蛋

白<sup>[21]</sup>(图1)。

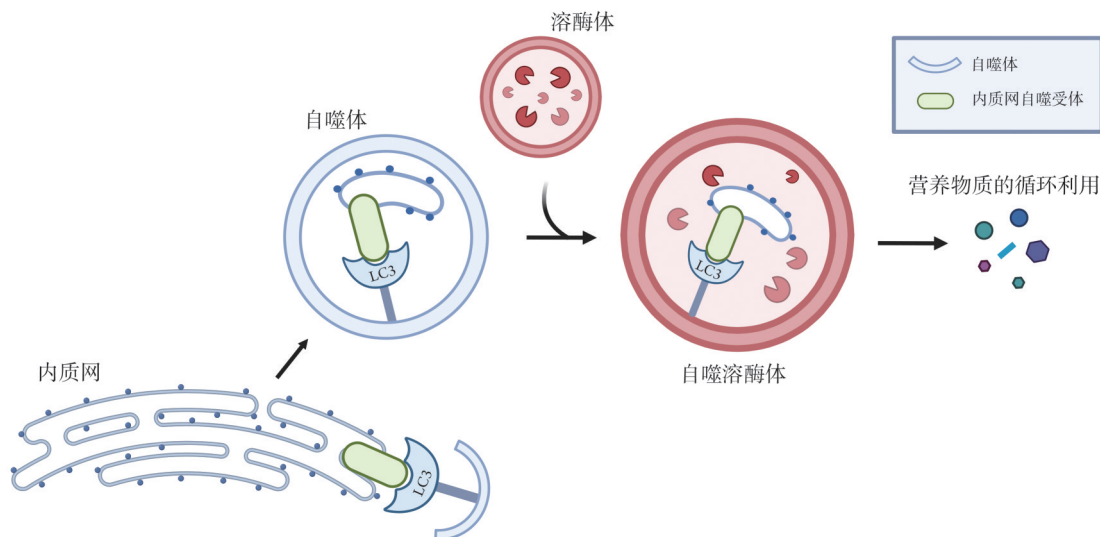


图1 内质网自噬过程示意图

Fig.1 Schematic diagram of the endoplasmic reticulum autophagy process

内质网自噬是一种选择性自噬过程。如图所示，内质网上的自噬受体招募并结合LC3，引导隔离膜将部分内质网包裹，形成自噬体。自噬体随后与溶酶体融合变为自噬溶酶体，其包裹的内容物被溶酶体酶降解。降解产物被释放回细胞质进行再利用，从而实现营养物质的循环并维持细胞内质网的稳态。LC3. 微管相关蛋白1轻链3

**2.1 内质网自噬受体** 内质网自噬的关键机制依赖于内质网自噬受体，这些受体能够识别并招募受损的内质网部分到自噬小体进行降解。主要的经典受体包括定位于网状内质网的序列相似性家族134成员B(family with sequence similarity 134 member B, FAM134B)，定位于管状内质网的网状蛋白3L(reticulon 3 L, RTN3L)、睾丸表达基因264(testis expressed gene 264, TEX264)、类动力蛋白-3(atlastin-3, ATL3)及转运蛋白SEC62(translocation protein SEC62, SEC62)等。这些受体主要通过其LC3相互作用域(LC3-interacting region, LIR)与自噬体膜上的LC3/GABARAP结合，从而介导受损内质网的降解<sup>[22-23]</sup>。在内质网应激缓解后，SEC62能够特异性介导过量的内质网成分进入自噬溶酶体途径，以恢复细胞稳态<sup>[24]</sup>。三方基序蛋白13(tripartite motif-containing proteins 13, TRIM13)是一种内质网跨膜E<sub>3</sub>连接酶，在内质网应激状态下，其与p62协同介导的泛素依赖性途径也参与内质网片段的降解<sup>[25]</sup>。以上受体的协调作用使得内质网自噬能够有效清除内质网内的聚集蛋白和过量的、形态受损的或被氧化损伤的内质网膜片段，对细胞应对内质网应激、维持内质网稳态以及保护细胞免受毒性蛋白积累的影响至关重要。然而，除了经典的“受体被动结合”模式，最新研究证实，FAM134B、SEC62等受体具备高度的主动性，能够主动招募自噬相关蛋白9A (autophagy related 9A, ATG9A)和WD重复结构域磷

酸肌醇互作蛋白2(WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2, WIPI2)，在受损内质网表面高效、原位地启动吞噬泡的从头组装<sup>[26]</sup>。这种由受体协调的、从原位组装到精准降解的质量控制机制，对细胞应对内质网应激、避免毒性蛋白积累至关重要，且是影响免疫细胞分化与炎症反应状态的关键基础(图2)。

内质网自噬受体不仅在维持细胞内质网稳态中发挥作用，更在机体免疫过程中扮演着代谢与炎症双重感应器的关键角色<sup>⑧</sup>。近年来，有研究鉴定出一种具有免疫调节功能的新型内质网自噬受体——泛素相关结构域样蛋白2(ubiquitin-associated domain-containing protein 2, UBAC2)<sup>[27]</sup>。在内质网应激条件下，UBAC2被微管亲和性调节激酶2(microtubule affinity regulating kinase 2, MARK2)磷酸化修饰并促使其完成组装，由UBAC2介导的内质网自噬能够显著抑制促炎信号通路的异常活化，且在体内实验模型中可有效缓解肠道炎症性损伤<sup>[27]</sup>。在天然免疫调控层面，经典内质网自噬受体FAM134B可与固醇调节蛋白裂解激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)形成功能复合体，动态感应内质网内的胆固醇水平。当脂质代谢发生应激时，FAM134B与SCAP发生解离，该过程不仅可直接触发内质网自噬进程，还可协同介导天然免疫核心枢纽STING的囊泡转运与活化<sup>[28]</sup>，这一机制的阐明，为理解脂质代谢如何精细调控天然免疫应答奠定了重要的理论基础。



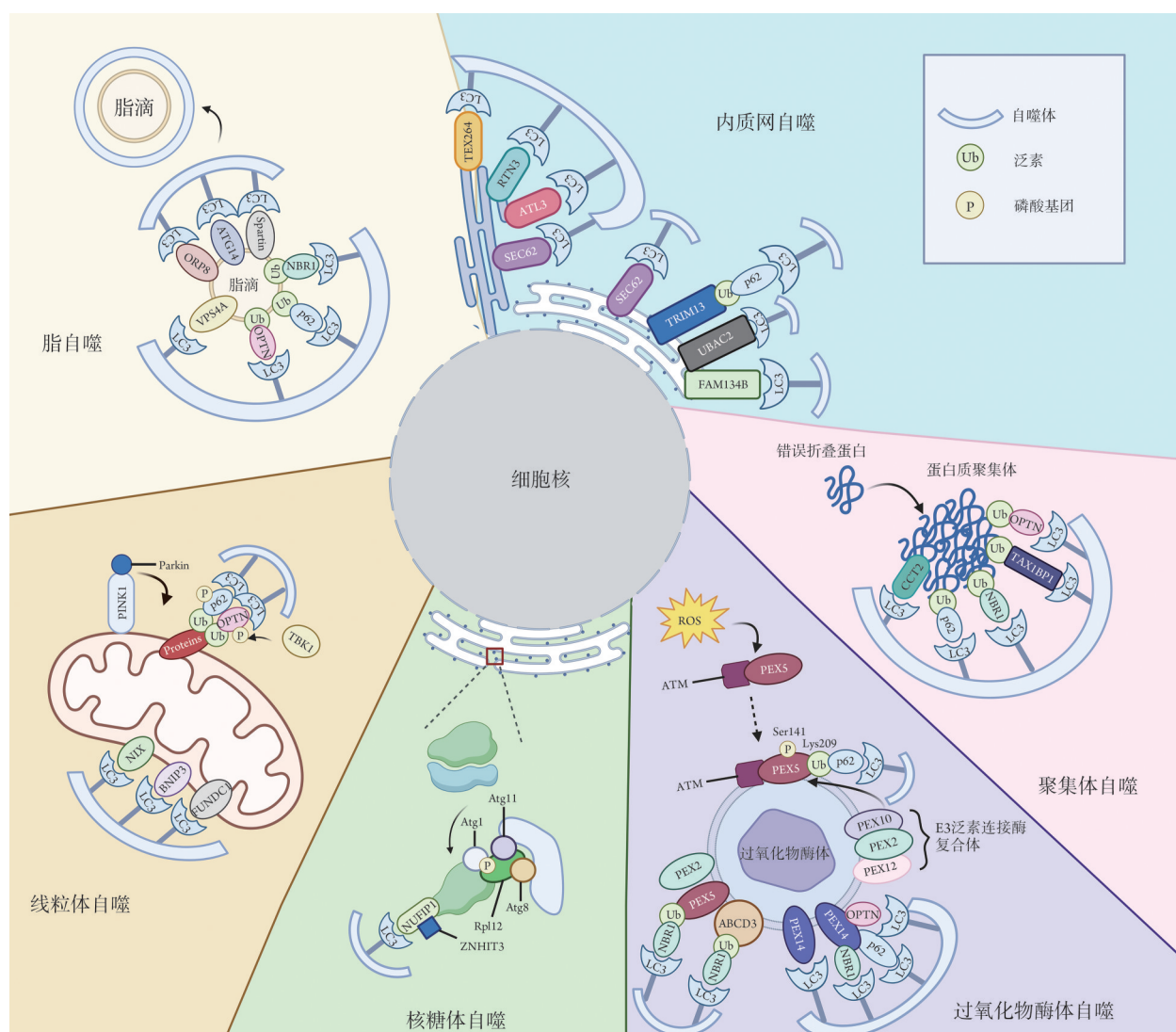


图2 细胞内主要选择性自噬途径的分子机制示意图

Fig.2 Schematic of the molecular mechanisms of major selective autophagy pathways

该图概括了6种主要选择性自噬途径，这些途径依赖于特异性的自噬受体，通过识别并连接待降解的底物与自噬体，从而实现精准清除。PINK1. PTEN 诱导的激酶1；p62. 自噬接头蛋白；OPTN. 视神经蛋白；TBK1. TANK 结合激酶1；NIX. NIP3 样蛋白 X；BNIP3. Bcl-2/腺病毒 E1B 19 kD 相互作用蛋白 3；FUNDC1. 含 FUN14 结构域蛋白 1；PAS. 吞噬体组装位点；ATG. 自噬相关蛋白；Rpl12. 核糖体蛋白 L12；ZNHIT3. 含锌指 HIT 型蛋白 3；NUFIP1. 细胞核脆性 X 智力低下互作蛋白；ATM. 共济失调毛细血管扩张征突变；ROS. 活性氧；PEX. 过氧化物酶；NBR1. 自噬受体分子 1；ORP8. 胆固醇结合蛋白相关蛋白 8；Spartan. Troyer 综合征蛋白；VPS4A. 液泡蛋白分选相关蛋白 4A；TEX264. 睾丸表达基因 264；RTN3. 网状蛋白 3L；ATL3. 类动力蛋白-3；SEC62. 转运蛋白 SEC62；TRIM13. 三方基序蛋白 13；FAM134B. 序列相似性家族 134 成员 B；LC3. 微管相关蛋白 1 轻链 3；TAX1BP1. Tax1 结合蛋白 1；CCT2. 含 TCP-1 的伴侣蛋白亚基 2；UBAC2. 泛素相关结构域样蛋白 2

**2.2 内质网自噬受体在免疫细胞中的作用** 在机体复杂的免疫应答中，内质网自噬受体的功能已超越维持细胞器稳态的传统认知，而是进一步通过与核心代谢信号网络的深度互作，精确调控不同免疫细胞亚群的存活、极化与分化过程。

在 DCs 中，FAM134B 介导的内质网自噬是抵抗过度炎症应激的重要保护机制。研究表明，在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的脓毒症模型中，DCs 内 FAM134B 表达明显上调，通过高效清除受损

内质网来抑制过度激活的凋亡途径 (如降低剪切型 caspase-3 和 Bax/Bcl-2 比值)，从而维持 DCs 的存活与抗原提呈功能<sup>[29-30]</sup>。因此，FAM134B 在 DCs 中的作用主要通过促进内质网自噬来抑制细胞凋亡，并在免疫反应中发挥重要的调节作用，尤其在脓毒症的免疫功能恢复中具有潜在的应用价值。

在巨噬细胞中，内质网自噬受体深刻影响着细胞的代谢重编程与表型极化。例如，在胰腺神经内分泌肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中，

肿瘤细胞释放的外泌体富含 miR-4488, 可靶向抑制巨噬细胞中 RTN3 受体的表达<sup>[31]</sup>。RTN3 介导的内质网自噬受阻后, 促使脂肪酸氧化增强并异常激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-phosphate kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 核心代谢信号通路, 最终强制巨噬细胞向具有免疫抑制和促癌特征的 M2 型极化, 加速肿瘤转移<sup>[31]</sup>。在剧烈炎症 (如脓毒症) 微环境中, DCs 高度依赖 TRIM13 等受体介导的内质网自噬来维持稳态。当该特异性自噬途径受损时, 未清除的受损内质网将导致 ROS 过度积累与 STING 信号的持续亢进, 这是触发 NLRP3 炎症小体病理性活化与细胞焦亡的核心诱因<sup>[32]</sup>。这表明靶向激活内质网自噬能够防止 NLRP3 炎症小体的过度活化, 在免疫重塑中发挥关键的抗炎作用。

在内质网自噬中, p62 能够识别并结合内质网中受到损伤或错误折叠的蛋白质聚集体, 自噬途径将其送往溶酶体进行降解。在 T 细胞激活与 Th17 细胞分化过程中, p62 通过介导自噬有效减轻内质网应激, 从而维持细胞存活并调控免疫反应<sup>[33]</sup>。最新研究表明, 在脓毒症等极度炎症微环境中, CD4<sup>+</sup> T 细胞内持续亢进的 mTOR 信号可强烈抑制整体自噬流。这种自噬流的受阻引发内质网应激不断积累, 致使 CD4<sup>+</sup> T 细胞大量凋亡和免疫功能耗竭<sup>[34]</sup>。

内质网自噬不仅是维持内质网稳态和蛋白质质量控制的细胞内在机制, 也在多种免疫细胞的生理与病理过程中发挥关键作用。多个内质网自噬受体如 FAM134B、RTN3、SEC62、p62 和 TRIM13 可识别受损内质网, 协同招募自噬核心蛋白使内质网片段进入溶酶体降解, 从而调节细胞的分化和免疫应答。在免疫细胞 (如 DCs、T 细胞和巨噬细胞) 中, 内质网自噬调控凋亡和炎症反应, 参与感染、肿瘤及自身免疫等多种病理状态的发生发展。内质网自噬在各类免疫细胞中的精确功能及其在疾病中的动态调控机制, 仍是未来需要深入研究的重要方向 (表 1)。

### 3 脂自噬受体在免疫细胞中的作用

在脂肪滴储存过多时, 脂自噬通过将脂肪滴的甘油三酯送往溶酶体进行水解, 防止脂肪积累导致的脂毒性<sup>[35]</sup>。脂自噬主要包括 3 个过程: (1) 脂肪滴被自噬相关蛋白 (如 LC3) 识别并包裹成自噬小体; (2) 自噬小体与溶酶体融合, 脂肪滴转运至溶酶体; (3) 脂肪滴在溶酶体内被降解, 释放脂肪酸供细胞利用<sup>[36]</sup>。

**3.1 脂自噬受体** 脂滴表面分布着数种调控蛋白, 除了经典自噬受体如 p62、自噬受体分子 1

(neighbor of Brca1, NBR1) 和 OPTN 能够识别泛素化蛋白并介导脂滴转运<sup>[37]</sup>外 (图 2), 近期研究发现更多具有特异性和复杂调控机制的脂自噬受体, 如在内质网-线粒体接触位点, 氧固醇结合蛋白相关蛋白 8 (oxysterol-binding protein-related protein 8, ORP8) 与 ORP5 协同作用, 通过调控关键成滴蛋白的招募, 共同协调脂滴的生成与维持<sup>[38]</sup>。ORP8 作为一种特异性的脂自噬受体, 其功能独立于脂质转运活性。定位于脂滴表面的 ORP8 通过 LIRs 与自噬前体膜上的 LC3/GABARAP 蛋白直接结合, 介导自噬体对脂滴的包裹<sup>[39]</sup>。与 ORP8 相似的 Troyer 综合征蛋白 (Troyer syndrome protein, Spartin) 的功能也展现出多层复杂性, 其通过 C 端的衰老结构域结合脂滴, 同时通过 LIR 基序与 LC3A/C 直接相互作用, 衔接脂滴与自噬受体<sup>[40]</sup>。随后的研究表明, Spartin 也是一种脂质转移蛋白, 且其由衰老结构域介导的脂质转移活性可促进脂滴降解<sup>[41]</sup>。

ATG14 作为 III 类磷脂酰肌醇 3-激酶复合物 1 的核心亚基, 在酵母中参与由 AMPK 信号调控的微脂自噬, 为细胞在饥饿时提供能量<sup>[42]</sup>。而在哺乳动物细胞中, ATG14 被进一步鉴定为脂自噬受体, 其能靶向脂滴, 并通过其 LIR 基序与 ATG8 家族蛋白结合, 介导脂滴降解<sup>[43]</sup>。因此, ATG14 既参与自噬起始, 又可作为直接受体介导选择性清除。液泡蛋白分选相关蛋白 4A (vacuolar protein sorting-associated protein 4A, VPS4A) 作为一种特异性的脂自噬受体, 研究证实, 其通过 N-末端 MIT 结构域结合脂滴, 并在禁食诱导 Ser95、97 位点磷酸化后, 通过 LIR 基序与 LC3 相互作用, 从而介导脂滴的自噬性降解<sup>[44]</sup>。作为选择性受体, VPS4A 仅调控脂自噬而不影响其他细胞器自噬, 并与脂滴共同在溶酶体内被降解 (图 2)。

**3.2 脂自噬受体在免疫细胞中的作用** 脂自噬在免疫细胞的脂质稳态与功能调控中发挥着核心作用, 尤其在动脉粥样硬化等代谢性炎症疾病的背景下, 其调控机制与病理生理意义更为凸显。研究已经证实, 在动脉粥样硬化小鼠模型中, 巨噬细胞特异性的 ORP8 基因缺失能够显著减轻病变进展、抑制促炎因子的产生并减少泡沫细胞的形成<sup>[39]</sup>。尽管已有研究提示 ORP8 蛋白在巨噬细胞脂质代谢中具有重要作用, 但其具体作用机制尚未完全阐明。目前研究表明, ORP8 在巨噬细胞中正是通过其作为脂自噬受体的功能来调控细胞内脂滴水平。当 ORP8 介导的脂自噬功能正常时, 可有效降解脂滴, 进而抑制泡沫细胞形成并减轻炎症反应<sup>[45]</sup>。因此, 早期研究中观察到的 ORP8 敲除所介导的抗动脉粥样硬化效应, 其核心机制很可能是通过影响脂自噬活性实现的。



ORP8也因此被认为是连接细胞内脂滴合成与分解代谢途径的关键动态调控枢纽。

在TME等条件下,不同T细胞亚群对脂自噬的依赖性呈现出显著差异。效应T细胞的功能因糖酵解受限而受抑,而调节性T细胞(Regulatory T cells, Tregs)则通过上调脂质代谢途径获得生存优势。研究表明,Tregs的谱系稳定性与免疫抑制功能高度依赖于持续的线粒体脂肪酸氧化<sup>[46]</sup>,该过程可维持细胞的高ATP供应,产生的乙酰辅酶A更可作为关键的表观遗传修饰底物,直接促进核心转录因子叉头翼状螺旋转录因子P3(forkhead box protein P3, Foxp3)保守非编码序列区域的组蛋白乙酰化,构成Tregs在TME中维持深度免疫抑制与代谢适应性的核心分子机制<sup>[47]</sup>。ATG14在炎症激活的巨噬细胞中也显示出关键的调控作用,研究表明,促炎状态下ATG14蛋白水平显著下调,这一变化与整体自噬流受抑制密切相关,并可能直接削弱细胞通过脂自噬清除脂滴的能力。这种降解功能的障碍伴随着脂滴生成速率的急剧增加,最终共同导致脂质在炎性巨噬细胞中大量积累,促进泡沫细胞的形成<sup>[48]</sup>。研究发现,多种脂滴相关蛋白(如p62、OPTN和NBR1)可作为选择性自噬受体或调控因子参与脂自噬过程,它们在脂滴表面招募LC3并识别泛素化蛋白,进而介导脂滴转运至自噬体降解。脂自噬的抑制可显著削弱胆固醇的外排能力,而敲除这些关键因子可导致细胞内胆固醇积累<sup>[49]</sup>(表1)。

#### 4 核糖体自噬受体及其在免疫细胞中的作用

核糖体是蛋白质翻译的核心场所,对维持细胞功能稳态至关重要。在营养缺乏条件下,蛋白质翻译受到抑制,核糖体随之被降解,其分解产生的氨基酸与核苷酸可被重新利用,用于合成必需的蛋白质与RNA。因此,有效的核糖体质量控制机制对维持细胞内适宜的核糖体数量具有重要意义<sup>[50]</sup>。

**4.1 核糖体自噬受体** 核糖体自噬的调控具有复杂的分子机制,包括自噬相关通路及特异性识别受损核糖体的因子。Wyant等<sup>[51]</sup>首次系统性揭示,选择性自噬受体核脆性X智力低下相互作用蛋白1(nuclear fragile X mental retardation-interacting protein 1, NUFIP1)在营养缺乏条件下可介导核糖体降解,从而维持细胞存活。研究表明,含锌指HIT型蛋白3(zinc finger HIT-type containing 3, ZNHIT3)可与NUFIP1形成一个稳定的异源二聚体复合体。在哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)信号受到抑制时,NUFIP1-ZNHIT3复合体从细胞核转位至自噬小体和溶酶体,并通过直接结合LC3促进核糖体降解<sup>[51]</sup>。

随后有研究发现,核糖体蛋白L12(ribosomal protein L12, Rpl12)是一种保守的核糖体自噬受体,其通过与ATG8直接结合来介导核糖体降解,特别是针对大核糖体亚基的选择性清除<sup>[52]</sup>。在细胞应激(如饥饿或病原体感染)条件下,Rpl12依赖其P3和E21位点与ATG8结合,并在ATG1介导的磷酸化下增强与ATG11的互作,从而促进自噬体招募和核糖体降解(图2)<sup>[52]</sup>。

**4.2 核糖体自噬受体在免疫细胞中的作用** 在mTORC1抑制或营养饥饿的情况下,NUFIP1与核糖体大亚基结合通过LC3介导其选择性降解。若NUFIP1缺失,则核糖体降解受阻,影响细胞通过自噬回收氨基酸与核苷酸的过程,进而干扰能量代谢稳态与mTORC1的再激活。研究表明,NUFIP1介导的核糖体自噬有助于调控免疫细胞的稳态,避免过度应激引起的细胞功能障碍<sup>[53]</sup>,这提示核糖体自噬在免疫细胞功能调节中起着重要作用。在T细胞和巨噬细胞等免疫细胞中,mTORC1信号通路调节其活化状态,而NUFIP1介导的核糖体自噬可能为免疫细胞在应对营养匮乏和应激条件时提供必要的代谢底物<sup>[53]</sup>。该研究拓展了选择性自噬受体在免疫系统中的功能认知,并为未来通过调控核糖体自噬以改善免疫代谢平衡提供了潜在的研究方向。

Rpl12缺失可导致核糖体自噬受损、rRNA降解减少、细胞存活率下降,其过表达可增强细胞耐受应激的能力,改善果蝇运动功能缺陷,并增强线虫对饥饿和病原体感染的抵抗力<sup>[52]</sup>(表1)。

#### 5 过氧化物酶体自噬受体及其在免疫细胞中的作用

过氧化物酶体是广泛存在于真核细胞中的关键代谢细胞器,执行包括ROS生成与清除在内的多种代谢功能。因此,维持过氧化物酶体的稳态对于防止代谢紊乱和氧化应激至关重要,而过氧化物酶体自噬则是调控过氧化物酶体质量控制的主要途径<sup>[54]</sup>。

**5.1 过氧化物酶体自噬受体** 在过氧化物酶体自噬中,过氧化物酶体表面的泛素化决定其是否被降解。泛素化标记招募自噬受体NBR1或p62,使过氧化物酶体被自噬体包裹并降解<sup>[55]</sup>。共济失调毛细血管扩张症突变(ataxia-telangiectasia mutated, ATM)作为细胞内的ROS传感器,在氧化应激条件下被激活,通过过氧化物酶体蛋白导入受体过氧化物酶5(peroxisomal biogenesis factor 5, PEX5)并相互作用,调控过氧化物酶体自噬<sup>[56]</sup>。在ROS刺激下,PEX5将ATM募集至过氧化物酶体表面,ATM随后磷酸化PEX5的Ser141位点,促进其在Lys209位点的单泛素化,这一过程使PEX5所在的过氧化物酶体进入选择性自噬降解途径<sup>[56]</sup>。泛素化的PEX5被p62识别,并

通过LC3介导过氧化物酶体与自噬体结合,最终被溶酶体降解。PEX2、PEX10和PEX12组成的E<sub>3</sub>泛素连接酶复合物将泛素链连接至磷酸化的PEX5上,触发自噬<sup>[56]</sup>。

在饥饿情况下,E<sub>3</sub>泛素连接酶PEX2可独立工作并泛素化PEX5和三磷酸腺苷结合盒亚家族D成员3,其作为信号募集NBR1用于过氧化物酶体的自噬降解<sup>[57]</sup>。PEX14通过与PEX5和LC3-II的竞争性结合来实现对过氧化物酶体功能与降解的调控,在功能活跃的过氧化物酶体中,PEX14主要与PEX5结合,以保证基质蛋白的持续导入。然而,PEX14也可直接与自噬体上的LC3-II结合,从而介导过氧化物酶体自噬<sup>[58]</sup>。这两个过程相互排斥,LC3-II和PEX5竞争结合PEX14的同一个区域,即其跨膜结构域(图2)。研究表明,OPTN也可作为新型过氧化物酶体自噬受体,通过直接与PEX14结合来特异性诱导过氧化物酶体自噬<sup>[59]</sup>(图2)。在特定的病理状态下,受体介导的自噬对免疫细胞命运的调控发挥着重要的作用,影响着免疫细胞的存活、分化及功能发挥,进而参与调控机体对感染的免疫应答过程。

**5.2 过氧化物酶体自噬受体在免疫细胞中的作用** I型人免疫缺陷病毒(type 1 human immunodeficiency virus, HIV-1)包膜蛋白通过与CD4和CXCR4趋化因子受体4结合,激活CD4<sup>+</sup>T细胞的自噬过程,诱导过氧化物酶体自噬。病毒囊膜蛋白(envelope protein, Env)诱导的氧化应激可增加ROS的生成,导致过氧化物酶体的选择性降解<sup>[60]</sup>。p62作为关键的自噬受体能够识别并结合过氧化物酶体中的抗氧化蛋白,如PEX14,将其引导至自噬小体进行降解。研究发现,p62可促进过氧化物酶体自噬,导致细胞内ROS积累,触发CD4<sup>+</sup>T细胞的凋亡<sup>[60]</sup>。

在重症呼吸道病毒感染引发的高应激环境下,巨噬细胞中过度的过氧化物酶体自噬可降解过氧化物酶体,削弱调控氧化还原稳态和脂质代谢的能力,进而导致继发性的线粒体功能障碍和ROS积聚<sup>[61]</sup>。这种氧化应激可促进炎症小体活化及IL-1 $\beta$ 释放,诱导角蛋白8(keratin 8, KRT8)异常上皮祖细胞的积聚,阻碍肺泡上皮细胞再生,加重组织损伤和纤维化。研究发现,过氧化物酶体自噬介导的代谢紊乱可损害巨噬细胞介导的修复功能,延缓肺部炎症的消退与再生过程<sup>[61]</sup>。而抑制过氧化物酶体自噬、促进过氧化物酶体生物合成可有效恢复巨噬细胞的功能,减轻病毒感染后的肺部炎症与后遗症<sup>[61]</sup>,这提示过氧化物酶体自噬在调控巨噬细胞免疫功能和组织修复中起着重要作用(表1)。

## 6 聚集体自噬

聚集体自噬主要识别并清除细胞内错误折叠的蛋白质聚集体,从而维持细胞内蛋白质稳态<sup>[62]</sup>。错误折叠蛋白经泛素连接酶特异性识别与修饰后,在特定物理化学机制下发生空间组装。相变过程为靶蛋白通过LLPS交联成具有流动性的液态凝聚物,但在病理应激下会异常固化为固态聚集体<sup>[63]</sup>,这些不同形态的聚集体作为特异性靶向底物来驱动游离自噬隔离膜招募与包裹。

**6.1 聚集体自噬受体** 由于自噬膜无法自发识别并锁定底物,细胞中的聚集体通常会被泛素化修饰后招募自噬受体来进行降解。聚集体自噬中首先被发现的受体是p62和NBR1,p62结合泛素化底物后(图2),依赖PB1结构域发生自身寡聚化,进而驱动底物相分离<sup>[64]</sup>。p62介导底物相分离后,相继募集NBR1与Tax1结合蛋白1(Tax1 binding protein 1, TAX1BP1)。其中,TAX1BP1经SKIP羧基端同源(SKIP carboxyl homology, SKICH)结构域招募FIP200原位启动自噬体生成;同时,新生膜上的LC3通过与上述受体的LIR基序结合,协同完成底物的靶向包裹<sup>[65]</sup>。除上述受体外,OPTN也是介导聚集体靶向降解的核心分子(图2)。不同于p62依赖自身寡聚化驱动底物相变,OPTN介导的自噬网络高度依赖于激酶触发的翻译后修饰。OPTN主要通过其C端A20结合因子抑制蛋白(A20 binding inhibition of NF- $\kappa$ B, ABIN)与NF- $\kappa$ B必需调节蛋白(NF- $\kappa$ B essential modulator, NEMO)中的泛素结合(ubiquitin-binding in ABIN and NEMO, UBAN)结构域识别线性或K63连接的泛素化聚集体,聚集体原位招募的TBK1可磷酸化OPTN特定的丝氨酸位点<sup>[66]</sup>。该修饰不仅增强了UBAN对泛素链的亲合力,还促进其LIR基序与自噬体膜LC3的锚定,从而高效驱动底物包裹。然而,在严重感染或持续性代谢衰竭等环境中,部分受损蛋白质会发生不可逆的损伤,形成缺乏流动性的固态聚集体。这种致密的固态结构所带来的巨大空间位阻,极大限制了p62等经典受体渗入其内部,导致传统的相分离降解途径受阻甚至完全失效。最新研究揭示了含TCP-1的伴侣蛋白亚基2(chaperonin containing TCP1 subunit 2, CCT2)作为一种新型的特异性聚集体自噬受体,通过Apical结构域直接识别错误折叠蛋白,并利用非经典V-LC3相互作用区域(V-LC3-interacting region, VLIR)基序锚定LC3<sup>[67]</sup>(图2)。与传统受体不同,CCT2凭借分子伴侣属性,以非泛素化依赖的方式特异性结合底物,对富含 $\beta$ -折叠结构的固态聚集体表现出极高的敏感性与结合优势<sup>[68]</sup>。



**6.2 聚集体自噬自噬受体在免疫细胞中的作用** 在高度异质性与免疫抑制性的TME中,肿瘤相关巨噬细胞常暴露于缺氧与营养匮乏等严峻的代谢胁迫之下,极易引发细胞内的蛋白质毒性应激。聚集体自噬通过特异性识别并降解细胞内蓄积的错误折叠蛋白与大分子聚集体,有效回补细胞内的氨基酸等代谢底物,使糖酵解、三羧酸循环以及脂肪酸氧化等能量代谢通路持续激活。巨噬细胞克服TME抑制性信号后向具备高吞噬活性与促炎杀伤功能的M1型极化,在限制肿瘤转移及组织保护中发挥了深远的重塑作用<sup>[69]</sup>。肿瘤浸润的CD8<sup>+</sup>T细胞经历克隆扩增与持续的抗原刺激后可诱发严重的内质网应激与蛋白质聚集。研究表明,聚集体自噬可通过动态洗脱内环境中的蛋白质与代谢副产物来维持效应T细胞的稳态,有效阻断由过度内质网应激介导的促凋亡反应,进而从根本上遏制CD8<sup>+</sup>T细胞向不可逆表型耗竭的转换,保障了其细胞周期的活跃度以及穿孔素、颗粒酶等细胞毒性效应分子的持续分泌<sup>[70]</sup>(表1)。尽管已有研究初步揭示了聚集体自噬在重塑免疫微环境中的作用,但其在各类免疫细胞中的具体功能仍缺乏系统性探索。未来研究应进一步聚焦于聚集体自噬的核心受体如何通过精细调控细胞内蛋白质稳态,从而为靶向免疫治疗提供新的理论基础。

## 7 选择性自噬的上游交叉调控网络与免疫代谢重塑

在免疫细胞应对复杂病理状态的过程中,选择性自噬并非一种孤立、简单的细胞器降解通路,而是通过与代谢网络的整合与交叉调控实现其功能。AMPK与mTOR构成了细胞器质量控制与免疫代谢重塑的调控中枢。在营养充足或稳态条件下,mTORC1处于高度激活状态,通过磷酸化抑制UNC-51样激酶1(unc-51-like kinase complex, ULK1)复合物,将自噬维持在基础水平<sup>[71]</sup>。然而,在剧烈炎症、缺血缺氧等应激状态中,剧烈的能量消耗导致细胞内AMP/ATP比例显著升高,进而迅速激活AMPK。活化的AMPK直接抑制mTORC1以解除其对自噬的负调控,并磷酸化激活ULK1从而启动自噬<sup>[72]</sup>。AMPK/mTORC1网络不仅调控整体自噬水平,也可精准调控选择性自噬的关键上游信号。研究表明,在应激时AMPK的活化及mTORC1的抑制能够协同特异性受体,精准启动受损内质网的靶向降解<sup>[73]</sup>。

在AMPK/mTORC1网络的调控下,不同类型的选择性自噬途径并非独立运行,而是形成了高度协同的交叉互作网络。在面临严重应激时,AMPK启动脂自噬降解脂滴释放游离脂肪酸;然而,这些脂质底物的有效氧化供能依赖于AMPK同步激活的线粒体自噬。这种“降解-供能”途径的紧密互作是

维持巨噬细胞等免疫细胞功能稳态与存活的重要基础。若不同自噬途径间发生解耦联,不仅无法有效供能,脂自噬释放的脂质会在受损线粒体周围堆积诱发脂毒性(lipotoxicity)与严重的氧化应激,进而加速免疫细胞死亡。巨噬细胞中由自噬相关基因16样蛋白1(autophagy-related gene 16-like 1, ATG16L1)介导的脂自噬受损后会导致脂肪酸氧化产能下降,并引起细胞内脂质代谢的严重紊乱,这种自噬依赖性的代谢障碍本身即可触发异常的炎症级联反应<sup>[74]</sup>。脂自噬与线粒体自噬的协同缺陷会导致内源性受损线粒体聚集,还会促使巨噬细胞释放异常的mtDNA。游离的mtDNA会打破免疫稳态,导致cGAS-STING通路异常持续活化。该通路不仅会诱发强烈的炎症风暴,大量释放TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等促炎因子,还可通过激活下游c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)信号轴显著上调转化生长因子- $\beta_1$ (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )的表达<sup>[75]</sup>。由AMPK/mTOR主导的上游交叉调控网络协同偶联多条选择性自噬途径,维持了免疫代谢重塑的稳态平衡,构成了驱动免疫微环境病理演进的关键基础(图3)。

## 7 总结与展望

选择性自噬作为细胞质量控制的核心机制,在免疫细胞的稳态维持与功能调控中发挥着不可替代的作用。本文综述了线粒体自噬、内质网自噬、脂自噬及核糖体自噬等主要途径,阐明NIX/BNIP3、FAM134B/RTN3、ORP8/ATG14及NUFIP1等关键受体在T细胞、巨噬细胞和DCs等免疫细胞中的多重调控作用。然而当前研究多集中于单一自噬途径,而免疫细胞在生理和病理条件下往往面临复杂的微环境变化。在多种应激信号并存时,细胞如何优先启动选择性自噬,阐明不同选择性自噬途径之间复杂的相互作用,特别是其协同、拮抗或补偿性的调控机制,是该领域一个亟待解决的前沿问题。此外,许多自噬受体本身还具有独立的酶活性或信号传导功能,其如何与自身的生化功能协同,实现对免疫应答的精准调控?这些问题均有待进一步解析。

选择性自噬的紊乱与多种疾病密切相关,为了进一步揭示其作为潜在治疗靶点的价值,未来需要深入研究不同类型免疫细胞中选择性自噬的调控机制,阐明其在免疫反应、代谢稳态及疾病发生过程中的动态变化,为免疫相关疾病的精准治疗提供理论依据和新的干预思路。

## 【参考文献】

- [1] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of

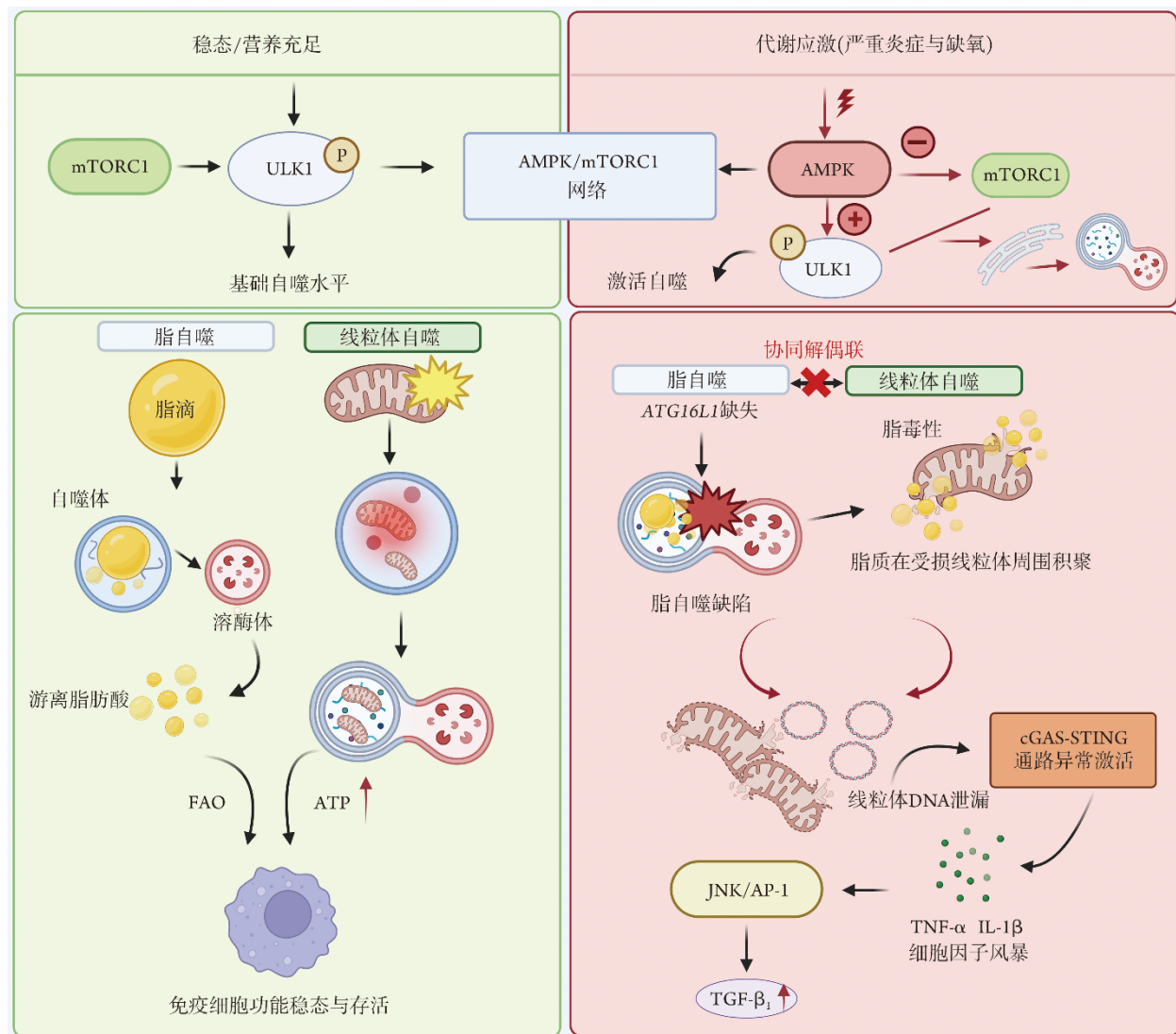


图3 AMPK/mTORC1网络调控的选择性自噬在免疫细胞稳态与病理应激中的作用机制

**Fig.3** Mechanism of AMPK/mTORC1 network-regulated selective autophagy in immune cell homeostasis and pathological stress

该图对比了稳态与代谢应激下选择性自噬的调控机制。在营养充足的生理稳态下，脂自噬与线粒体自噬协同运转，维持免疫细胞存活；而在重症应激下，ATG16L1缺失导致这两种自噬解耦联与脂自噬受损。继发的脂毒性引发受损线粒体mtDNA泄漏，进而异常激活cGAS-STING通路，最终诱发细胞因子风暴。FAO. 脂肪酸氧化；ATP. 三磷酸腺苷；mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；ULK1. UNC-51样激酶1；AMPK. AMP激活蛋白激酶；ATP. 三磷酸腺苷；ATG16L1. 自噬相关基因16样蛋白1；JNK/AP-1. c-Jun氨基末端激酶/激活蛋白-1；cGAS-STING. 环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶-干扰素基因刺激因子；TNF- $\alpha$ . 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ；IL-1 $\beta$ . 白介素1- $\beta$ ；TGF- $\beta_1$ . 转化生长因子- $\beta_1$ 。

- mammalian autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-364.
- [2] Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T, *et al*. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(3): 167-185.
  - [3] Licheva M, Babic R, Pflaum J, *et al*. To degrade or not to degrade: how phase separation modulates selective autophagy[J]. *Autophagy*, 2025, 21(11): 2518-2520.
  - [4] Stuke JFM, Hummer G. AlphaFold2 SLiM screen for LC3-LIR interactions in autophagy[J]. *Autophagy*, 2025, 21(10): 2192-2212.
  - [5] Mehto S, Jena KK, Yadav R, *et al*. Selective autophagy of RIPosomes maintains innate immune homeostasis during bacterial infection[J]. *EMBO J*, 2022, 41(23): 1-23.
  - [6] Narendra D, Tanaka A, Suen DF, *et al*. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy[J]. *J Cell Biol*, 2008, 183(5): 795-803.
  - [7] Safiulina D, Kuem M, Choubey V, *et al*. Miro proteins prime mitochondria for Parkin translocation and mitophagy[J]. *EMBO J*, 2019, 38(2): 1-8.
  - [8] Wild P, Farhan H, Mcewan DG, *et al*. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth[J]. *Science*, 2011, 333(6039): 228-233.
  - [9] Clague MJ, Urbé S. Diverse routes to mitophagy governed by ubiquitylation and mitochondrial import[J]. *Trends Cell Biol*, 2025, 35(6): 527-538.
  - [10] Yang Z, Yoshii SR, Sakai Y, *et al*. Autophagy adaptors mediate Parkin-dependent mitophagy by forming sheet-like liquid condensates[J]. *EMBO J*, 2024, 43(22): S613-S634.
  - [11] Liu X, Hussain R, Mehmood K, *et al*. Mitochondrial-endoplasmic reticulum communication-mediated oxidative stress and autophagy



- [J]. Biomed Res Int, 2022, 6459585: 1-12.
- [12] Field JT, Chapman D, Hai Y, *et al.* The mitophagy receptor BNIP3L/Nix coordinates nuclear calcium signaling to modulate the muscle phenotype[J]. Autophagy, 2025, 21(7): 1544-1555.
- [13] Gupta SS, Sharp R, Hofferek C, *et al.* NIX-mediated mitophagy promotes effector memory formation in antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells[J]. Cell Rep, 2019, 29(7): 1862-1877.
- [14] Zhang W. The mitophagy receptor FUN14 domain-containing 1 (FUNDC1): a promising biomarker and potential therapeutic target of human diseases[J]. Genes Dis, 2021, 8(5): 640-654.
- [15] Wu H, Wang Y, Li W, *et al.* Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome[J]. Autophagy, 2019, 15(11): 1882-1898.
- [16] Mi L, Zhou Y, Ding W, *et al.* Effect of regulating FUNDC1 mitophagy-mediated cGAS/STING pathway in oleic acid-induced acute lung injury model[J]. Pulm Circ, 2025, 15(3): 1-12.
- [17] Huang J, Zhu T, Rong R, *et al.* FUN14 domain-containing 1-mediated mitophagy suppresses interleukin-1 $\beta$  production in macrophages[J]. Int Immunopharmacol, 2020, (88): 106964.
- [18] Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, *et al.* Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy[J]. J Biol Chem, 2012, 287(23): 19094-19104.
- [19] Basit F, Mathan T, Sancho D, *et al.* Human dendritic cell subsets undergo distinct metabolic reprogramming for immune response [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2489.
- [20] O'Sullivan TE, Johnson LR, Kang HH, *et al.* BNIP3- and BNIP3L-mediated mitophagy promotes the generation of natural killer cell memory[J]. Immunity, 2015, 43(2): 331-342.
- [21] Buonomo V, Lohachova K, Reggio A, *et al.* Two FAM134B isoforms differentially regulate ER dynamics during myogenesis[J]. EMBO J, 2025, 44(4): 1039-1073.
- [22] Reggiori F, Molinari M. ER-phagy: mechanisms, regulation, and diseases connected to the lysosomal clearance of the endoplasmic reticulum[J]. Physiol Rev, 2022, 102(3): 1393-1448.
- [23] He L, Qian X, Cui Y. Advances in ER-phagy and its diseases relevance[J]. Cells, 2021, 10(9): 1-24.
- [24] Fumagalli F, Noack J, Bergmann TJ, *et al.* Translocon component Sec62 acts in endoplasmic reticulum turnover during stress recovery [J]. Nat Cell Biol, 2016, 18(11): 1173-1184.
- [25] Ji CH, Kim HY, Heo AJ, *et al.* The N-degron pathway mediates ER-phagy[J]. Mol Cell, 2019, 75(5): 1058-1072.e9.
- [26] Wu C, Yang H, Wang C, *et al.* ER membrane receptors engage core autophagy machinery to initiate ER-phagy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2026, 123(4): 1-10.
- [27] He X, He H, Hou Z, *et al.* ER-phagy restrains inflammatory responses through its receptor UBAC2[J]. EMBO J, 2024, 43(21): 5057-5084.
- [28] Li B, Zhou D, Wang X, *et al.* Cholesterol sensing by the SCAP-FAM134B complex regulates ER-phagy and STING innate immunity[J]. Nat Cell Biol, 2025, 27(10): 1739-1756.
- [29] Reggio A, Buonomo V, Berkane R, *et al.* Role of FAM134 paralogues in endoplasmic reticulum remodeling, ER-phagy, and collagen quality control[J]. EMBO Rep, 2021, 22(9): 1-20.
- [30] Duan Y, Yao RQ, Zheng LY, *et al.* Influence of family with sequence similarity 134, member B-mediated reticulophagy on lipopolysaccharide-induced apoptosis of mouse dendritic cells[J]. Chin J Burns, 2023, 39(9): 857-866.
- [31] Lu F, Ye M, Shen Y, *et al.* Hypoxic tumor-derived exosomal miR-4488 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of pancreatic neuroendocrine neoplasm through RTN3/FABP5 mediated fatty acid oxidation[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(8): 3201-3218.
- [32] Tong S, Zhang T, Chen N, *et al.* Tripartite motif 13 orchestrates endoplasmic reticulum-associated degradation and endoplasmic reticulum-phagy to modulate dendritic cell-mediated immune responses in sepsis[J]. Burns Trauma, 2026, 14: tkaf075.
- [33] Yang YF, Wang CM, Hsiao IH, *et al.* Peptidylarginine deiminase 2 promotes T helper 17-like T cell activation and activated T cell-autonomous death (ACAD) through an endoplasmic reticulum stress and autophagy coupling mechanism[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 1-19.
- [34] Lei X, Zhao G, Xie Y, *et al.* mTOR pathway mediates the endoplasmic reticulum stress -apoptosis of CD4<sup>+</sup> T cell through inhibiting autophagy flux in sepsis[J]. Inflamm Res, 2026, 75(1): 1-11.
- [35] Zechner R, Madeo F, Kratky D. Cytosolic lipolysis and lipophagy: two sides of the same coin[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(11): 671-684.
- [36] Shin DW. Lipophagy: molecular mechanisms and implications in metabolic disorders[J]. Mol Cells, 2020, 43(8): 686-693.
- [37] Khawar MB, Abbasi MH, Rafiq M, *et al.* A decade of mighty lipophagy: what we know and what facts we need to know?[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021(1): 1-18.
- [38] Guyard V, Monteiro-Cardoso VF, Omrane M, *et al.* ORP5 and ORP8 orchestrate lipid droplet biogenesis and maintenance at ER-mitochondria contact sites[J]. J Cell Biol, 2022, 221(9): 1-25.
- [39] Van Kampen E, Beaslas O, Hildebrand RB, *et al.* Orp8 deficiency in bone marrow-derived cells reduces atherosclerotic lesion progression in LDL receptor knockout mice[J]. PLoS One, 2014, 9(10): 1-11.
- [40] Chung J, Park J, Lai ZW, *et al.* The Troyer syndrome protein spartin mediates selective autophagy of lipid droplets[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(8): 1101-1110.
- [41] Wan N, Hong Z, Parson MAH, *et al.* Spartin-mediated lipid transfer facilitates lipid droplet turnover[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(3): 1-10.
- [42] Seo AY, Lau PW, Feliciano D, *et al.* AMPK and vacuole-associated Atg14p orchestrate mu-lipophagy for energy production and long-term survival under glucose starvation[J]. Elife, 2017, 6: 1-27.
- [43] Yuan Z, Cai K, Li J, *et al.* ATG14 targets lipid droplets and acts as an autophagic receptor for syntaxin18-regulated lipid droplet turnover [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1-18.
- [44] Das D, Sharma M, Gahlot D, *et al.* VPS4A is the selective receptor for lipophagy in mice and humans[J]. Mol Cell, 2024, 84(22): 4436-4453.
- [45] Pu M, Zheng W, Zhang H, *et al.* ORP8 acts as a lipophagy receptor to mediate lipid droplet turnover[J]. Protein Cell, 2023, 14(9): 653-667.
- [46] Shan Y, Xie T, Sun Y, *et al.* Lipid metabolism in tumor-infiltrating regulatory T cells: perspective to precision immunotherapy[J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 1-17.
- [47] Yu X, Teng X L, Wang F, *et al.* Metabolic control of regulatory T cell

- stability and function by TRAF3IP3 at the lysosome[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(9): 2463-2476.
- [48] Hadadi-Bechor S, Haim Y, Pecht T, *et al.* Autophagy differentially regulates macrophage lipid handling depending on the lipid substrate (oleic acid *vs.* acetylated-LDL) and inflammatory activation state[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(12): 1-28.
- [49] Robichaud S, Fairman G, Vijithakumar V, *et al.* Identification of novel lipid droplet factors that regulate lipophagy and cholesterol efflux in macrophage foam cells[J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3671-3689.
- [50] Lopez AR, Jorgensen MH, Havelund JF, *et al.* Autophagy-mediated control of ribosome homeostasis in oncogene-induced senescence[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11): 1-23.
- [51] Wyant GA, Abu-Remaileh M, Frenkel EM, *et al.* NUFIP1 is a ribosome receptor for starvation-induced ribophagy[J]. *Science*, 2018, 360(6390): 751-758.
- [52] Chen Y, Hu J, Zhao P, *et al.* Rpl12 is a conserved ribophagy receptor[J]. *Nat Cell Biol*, 2025, 27(3): 477-492.
- [53] Beese CJ, Brynjolfsdottir SH, Frankel LB. Selective autophagy of the protein homeostasis machinery: ribophagy, proteaphagy and ER-phagy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7(373): 1-12.
- [54] Harapas CR, Idiattullina E, Al-Azab M, *et al.* Organellar homeostasis and innate immune sensing[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(9): 535-549.
- [55] Ohshima K, Hara E, Takimoto M, *et al.* Peroxisome proliferator activator alpha agonist clofibrate induces pexophagy in coconut oil-based high-fat diet-fed rats[J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(12): 1-19.
- [56] Zhang J, Tripathi DN, Jing J, *et al.* ATM functions at the peroxisome to induce pexophagy in response to ROS[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(10): 1259-1269.
- [57] Eberhart T, Kovacs WJ. Pexophagy in yeast and mammals: an update on mysteries[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 150(5): 473-488.
- [58] Jiang L, Hara-Kuge S, Yamashita S, *et al.* Peroxin Pex14p is the key component for coordinated autophagic degradation of mammalian peroxisomes by direct binding to LC3-II[J]. *Genes Cells*, 2015, 20(1): 36-49.
- [59] Li H, Chen S, Lismont C, *et al.* PEX14 acts as a molecular link between optineurin and the autophagic machinery to induce pexophagy[J]. *J Cell Biol*, 2025, 224(11): 1-21.
- [60] Daussy CF, Galais M, Pradel B, *et al.* HIV-1 Env induces pexophagy and an oxidative stress leading to uninfected CD4<sup>+</sup> T cell death[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2465-2474.
- [61] Wei X, Qian W, Narasimhan H, *et al.* Macrophage peroxisomes guide alveolar regeneration and limit SARS-CoV-2 tissue sequelae[J]. *Science*, 2025, 387(6738): 1-41.
- [62] Sun D, Wu R, Li P, *et al.* Phase separation in regulation of aggrephagy[J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(1): 160-169.
- [63] Huang X, Zhang J, Yao J, *et al.* Phase separation of p62: roles and regulations in autophagy[J]. *Trends Cell Biol*, 2025, 35(10): 854-865.
- [64] Sun D, Wu R, Zheng J, *et al.* Polyubiquitin chain-induced p62 phase separation drives autophagic cargo segregation[J]. *Cell Res*, 2018, 28(4): 405-415.
- [65] Adriaenssens E, Ferrari L, Martens S. Orchestration of selective autophagy by cargo receptors[J]. *Curr Biol*, 2022, 32(24): 1357-1371.
- [66] Richter B, Sliter DA, Herhaus L, *et al.* Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(15): 4039-4044.
- [67] Ma X, Lu C, Chen Y, *et al.* CCT2 is an aggrephagy receptor for clearance of solid protein aggregates[J]. *Cell*, 2022, 185(8): 1325-1345.
- [68] Luo J, Feng ZS, Tang JX. The essential role of CCT2 in the regulation of aggrephagy[J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1-5.
- [69] Sun X, Meng F, Nong M, *et al.* Single-cell dissection reveals the role of aggrephagy patterns in tumor microenvironment components aiding predicting prognosis and immunotherapy on lung adenocarcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(23): 14333-14371.
- [70] Yuan Y, Ren C, Shu J, *et al.* Single-cell sequencing reveals the role of aggrephagy-related patterns in tumor microenvironment, prognosis and immunotherapy in endometrial cancer[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1-15.
- [71] Zhao X, Ma D, Yang B, *et al.* Research progress of T cell autophagy in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1-13.
- [72] Mandic M, Misirkic Marjanovic M, Janjetovic K, *et al.* Multifaceted role of AMPK in autophagy: more than a simple trigger? [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2025, 329(5): 1380-1397.
- [73] An B, Wang J, Li Z, *et al.* Integrating network pharmacology and experimental validation to elucidate the mechanism by which 2-Dihydroailanthone induces HCT116 cell death through suppressing autophagy *via* the AMPK/mTOR pathway[J]. *BMC Cancer*, 2026.

(责任编辑: 纪方方)