

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.09.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240125.0930.006\(2024-01-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240125.0930.006(2024-01-25))

自噬在纤维化疾病中的研究进展*

聂萍,李虎,朱宏涛,胡建国[△]

(重庆医科大学附属第二医院妇产科,重庆 400010)

[摘要] 纤维化是临床终末期疾病常见的病理变化,可发生在任何器官,也是全球医疗保健的一大负担。持续的纤维化会导致器官衰竭,严重威胁患者的生命健康,但目前其发生机制尚不明确。随着现代科学对纤维化研究的不断深入,单细胞基因组学的应用使临床在纤维化组织生物学和疾病机制的探索方面有了新的见解。自从自噬被发现以来,国内外越来越多的研究证实自噬参与纤维化的发生、发展,这为器官纤维化病变的治疗提供了新方向。该文总结自噬对肺、子宫等器官的影响,归纳了近年来自噬通路在各器官纤维化中的研究进展,以期为器官纤维化病变的治疗提供新思路。

[关键词] 自噬;纤维化;宫腔粘连;器官衰竭;综述

[中图法分类号] R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)09-1406-06

Research progress of autophagy in fibrotic diseases*

NIE Ping, LI Hu, ZHU Hongtao, HU Jianguo[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Fibrosis is a common pathological change in clinical end-stage diseases, which can occur in any organ and is also a major burden of global health care. Persistent fibrosis can lead to organ failure and seriously threaten the life and health of patients, but its mechanism is still unclear. With the deepening of the research on fibrosis in modern science, the application of single cell genomics has brought new insights into the exploration of fibrosis tissue biology and disease mechanism in clinic. Since the discovery of autophagy, more and more studies at home and abroad have confirmed that autophagy is involved in the occurrence and development of fibrosis, which provides a new direction for the treatment of organ fibrosis. This article summarizes the effects of autophagy on organs such as lung and uterus, and summarizes the research progress of autophagy pathway in organ fibrosis in recent years, in order to provide new ideas for the treatment of organ fibrosis.

[Key words] autophagy; fibrosis; intrauterine adhesion; organ failure; review

纤维化是多种临床疾病的共同病理特征,常引起肺、肝及子宫等器官功能不全,导致临床不良转归。研究表明,纤维化是组织损伤后修复反应失调的结果^[1],和正常的伤口愈合反应机制基本相同,涉及多重生理反应过程:组织损伤后,成纤维细胞激活并分泌炎症细胞因子,启动伤口愈合反应;修复过程中,结缔组织形成与沉积,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)持续积累,导致组织破坏、器官功能障碍甚至衰竭;炎症原因持续存在时,免疫细胞产生持久的细胞因子和酶,促进肌成纤维细胞活性,上调ECM致纤维化,但其发生、发展的具体调控网络尚不清楚。近年来,单细胞基因组学的应用使临床在纤维化组织生物学和疾病机制的探索方面有了新的见解,国内外越来越多的相关研究表明自噬在纤维化

中发挥了重要作用,这为发现治疗纤维化的自噬靶点,研究针对性的有效治疗药物提供了重要证据。自噬首次在哺乳动物中被发现,在真核生物中高度保守,是真核生物降解蛋白质的主要途径之一。细胞在饥饿或受到刺激时,通过降解和再循环细胞内长寿胞质蛋白和细胞器等物质,维持细胞稳态的分解代谢过程^[2]。根据物质进入溶酶体的途径不同,自噬分为3类,即巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬^[3]。自噬过程包含自噬的启动、自噬前体的延伸、自噬体的形成、自噬体和溶酶体的融合及物质的降解和再循环5个步骤^[4],雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、UNC-51样激酶1复合物(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、微

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82103250)。[△] 通信作者, E-mail: angeljianguo@163.com。

管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 和自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 等关键分子参与其中。目前, 临床对自噬的过程有了较为一致的认识, 但纤维化中自噬的具体分子机制仍待进一步探索, 本本将总结自噬信号通路在纤维化病变中的研究进展。

1 自噬与肺纤维化

肺纤维化与特发性肺纤维化、囊性肺纤维化疾病及硅肺等多种肺部疾病有关。发病过程中, 肺泡上皮细胞破坏、成纤维细胞和肌成纤维细胞过度增殖及活化, 导致 ECM 沉积, 最终破坏正常肺组织的结构和功能。研究提示, 自噬参与多种病因所致的肺纤维化, 病因及环境等不同均可对纤维化产生影响, 可通过多条信号通路调节上述过程, 干预肺纤维化的进展。

自噬活性减弱可促进肺纤维化。成纤维细胞 CD148 缺失小鼠暴露于博来霉素后, 肺间质进一步增厚, 增加 p-PI3K、p-丝氨酸/苏氨酸激酶 (Akt)、p-mTOR、p62 的表达, 减少 LC3-II 的表达。此外, 降低自噬通过增强 p62/核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号轴来调节促纤维化基因的表达。该研究表明, CD148 缺陷通过调节转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)/PI3K/Akt/mTOR 通路抑制自噬, 积累 p62, 并激活 NF- κ B 导致纤维化进展^[5]。瘦素处理后增加了 A549 细胞中 α -平滑肌肌动蛋白 (alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原蛋白 (collagenase I, COL1) 和 p62 的表达, 减少 LC3 的表达, 也通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路参与自噬减弱, 促进肺纤维化。上调 PI3K/Akt 通路可致 mTOR 激活增加, 进而抑制自噬促进肺纤维化。此外, 该信号通路还与 WNT、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、TGF- β 等一同参与肺纤维化的发生、发展^[6]。博来霉素暴露小鼠用鞣花酸治疗后, 降低了纤维化百分比; 博来霉素处理后 7/14 d 后 WNT3a、 β -连环蛋白 (β -catenin) 过表达, 鞣花酸抑制了这一过表达效应; 进一步实验发现鞣花酸明显降低了氯喹、巴菲霉素 A1 引起的 p62 表达增加, 提高了 WNT3a 诱导的自溶体水平, 促进了 ATG16L1、LC3-II 及 Beclin1 的表达, Western blot 显示实验组细胞中 mTOR、核糖体 S6 (ribosome protein subunit 6, S6RP) 磷酸化水平降低。这些结果提示鞣花酸可通过抑制 WNT/mTOR 信号通路, 诱导自噬形成促进纤维化^[7]。富亮氨酸重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 在人和小鼠纤维化肺及 II 型肺泡上皮细胞 (type II alveolar epithelial cells, AT2) 中明显下调, 与对照组比较, 实验组 p62 累积量明显增加, LC3B-I 向 LC3B-II 转化受损, 自噬空泡减少, 自噬严重受损; Western blot 表明 LRRK2 缺失后细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase,

ERK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 活性明显下降, 提示 LRRK2 缺失可通过降低 ERK、JNK 信号通路损伤自噬参与纤维化的进程^[8]。Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是细胞防御应激损伤的重要机制, 苏木精-伊红染色发现博来霉素暴露小鼠肺部结构严重损伤, 逆转录实时荧光定量 PCR、Western blot 显示肺纤维化小鼠和肺成纤维细胞中 LC3、Beclin1 与 Nrf2 表达下降, Keap1 与 p62 表达增加。研究提示 Keap1/Nrf2 通路参与自噬过程进而调控纤维化^[9]。同样, 百草枯诱导的纤维化模型使用 Nrf2 抑制剂后, 肺纤维化的作用影响减弱, 表明 Nrf2 途径参与自噬, 减轻百草枯诱导的大鼠肺纤维化^[10]。

部分研究表示自噬活性增强可促进肺纤维化。阿奇霉素治疗后降低了成纤维细胞的 COL1A1 基因表达, 阿奇霉素还能明显降低前 COL1A1 蛋白、 α -SMA 蛋白和纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 表达, 诱导 LC3B 阳性细胞积累并增加 LC3-II 和 p62 表达, 自噬活性降低, 提示抑制自噬可发挥抗肺纤维化作用^[11]。高氧损伤肺小鼠中观察到肺间质增厚、肺组织纤维化增多和 CX3C 基序趋化因子受体 1 (CX3C motif chemokine receptor 1, CX3CR1) 蛋白及 mRNA 上调。同时暴露于高氧环境的慢-CX3CR1 小鼠 LC3-II/LC3-I、CD11b 表达明显增加, p62 表达明显降低, 且 CX3CR1 定位于 CD11b 阳性细胞, 使用 Akt 抑制剂后逆转了上述改变。研究提示过表达 CX3CR1 可经 Akt 通路激活自噬加重纤维化^[12]。

2 自噬与肝纤维化

病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病及胆汁淤积等各种肝脏慢性疾病可引起肝细胞外基质异常增生和慢性肝损伤, 引起肝纤维化, 最终导致肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌。自发现大鼠肝脏溶酶体并提出自噬这一概念以来, 有关肝脏自噬方面的研究取得了较大进展。研究发现, 自噬与肝细胞代谢稳态相关, 自噬的紊乱、功能障碍在肝细胞病理改变和肝脏疾病中发挥作用^[13], 提示自噬可能成为肝纤维化治疗的新方向。肝纤维化的发生、发展过程复杂, 涉及通路及细胞群繁多。肝星状细胞是纤维化形成的关键细胞, 受刺激后激活成为成纤维性的肌成纤维细胞, 迁移到受损部位并分泌促炎、促纤维因子^[14], 提示自噬涉及肝纤维化作用机制中多条通路。

自噬活性增加可减少肝纤维化发生。小 p97/VCP 相互作用蛋白 (small p97/VCP-interacting protein, SVIP) 定位于肝细胞中, 饥饿大鼠 SVIP 表达增加、自噬激活, 减轻四氯化碳诱导的肝纤维化, ATG、Beclin1 的表达与 SVIP 过表达呈正相关, 推断激活自

噬可抑制肝纤维化。姜黄素能减少肝纤维损伤中的纤维结节和恢复肝细胞形态,增加 Beclin1、LC3、ATG7 蛋白的表达。实验中发现,姜黄素上调腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)蛋白和 mRNA 表达,降低 PI3K/Akt/mTOR 表达。研究提示,姜黄素激活自噬抗肝纤维化过程可能与 AMPK/PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关^[15]。高脂饮食促进非酒精性脂肪性肝病形成,异甜菊醇钠明显减少了肝病面积,改变了肝形态,第 10 周时 COL1、COL3、TGF- β 及 α -SMA 表达恢复到基线水平;进一步发现异甜菊醇钠逆转了沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent information regulator factor 2-related enzyme 1, SIRT1)、p-AMPK,表明异甜菊醇钠通过 AMPK/SIRT1 途径增强自噬调控肝纤维化^[16]。

另有研究提示,自噬活性降低可减轻肝纤维化。消退素 D1(resolvin D1, RVD1)处理后减少四氯化碳(CCl₄)诱导的肝纤维小鼠中肝组织的破坏和胶原增生;使用 RVD1 后增加了 p62 的表达,降低了肝纤维小鼠和肝星状细胞中 LC3-II、Beclin1 水平与多种 ATG 的 mRNA 水平;进一步研究提示 RVD1 增加 p-Akt、p-mTOR 的表达, Akt、mTOR 抑制剂处理后 p62 水平降低, Beclin1、LC3-II 水平提高。研究证实 RVD1 可通过激活 Akt/mTOR 信号通路来抑制自噬减轻肝纤维化^[17]。丙二醇海藻酸钠硫酸钠能减少肝纤维化评分及 α -SMA、COL1 蛋白和 mRNA 的表达;对比 CCl₄ 和经胆管结扎(bile duct ligation, BDL)组,实验组小鼠和肝星状细胞中 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)、信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)含量未见明显改变, Beclin1、p-STAT3 明显减少, p62 明显增加,提示丙二醇海藻酸钠硫酸钠可抑制 JAK/STAT 通路发挥抗自噬作用,从而减轻肝纤维化^[18]。对比 BDL、CCl₄ 组,实验中见芹菜素处理组汇管区结构正常化,纤维组织和细胞排列紊乱明显减少;芹菜素逆转了 BDL、CCl₄ 组中 Beclin1、LC3-II/LC3-I 的增加与 p62 的降低,同时逆转了 TGF- β 1、Sma 和 Mad 相关蛋白 3(Sma-and Mad-related protein 3, Smad3)的激活与 p38 的磷酸化、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors α , PPAR α)的减少。结果提示芹菜素可通过下调 TGF- β 1/Smad3 和 p38/PPAR α 途径抑制自噬与肝纤维化的进展^[19]。

3 自噬与肾纤维化

肾纤维化是慢性肾小球肾炎、间质性肾病及糖尿病肾病等多种慢性肾脏疾病终末期的基本病理变化。肾单位损伤后成纤维细胞增生、肌成纤维细胞形成、ECM 过度生成沉积,致肾小球硬化、血管硬化和肾小

管间质纤维化^[20]。损伤状态下的肾脏细胞面临缺氧、氧化应激、内质网应激、线粒体损伤及营养耗竭等多种应激,这些应激均参与自噬的激活^[21]。既往研究提示,肾纤维化过程常与肾脏固有细胞自噬相关,但自噬在肾纤维化的不同细胞和疾病中作用不同^[22]。随着对自噬相关探究进一步的深入,越来越多的研究证实自噬通过不同通路影响肾纤维化进程。

抑制自噬加速肾纤维化进程。丹酚酸 B 对器官纤维化有保护作用。加入丹酚酸 B 后,纤维化大鼠肾组织中 LC3B、Beclin1 表达上调, p62 表达下调,胶原沉积明显减少,提示丹酚酸 B 可激活自噬减轻肾纤维化^[23]。Brahma 相关基因 1 敲除能明显改善单侧输尿管梗阻诱导的肾纤维化,抑制衰老相关蛋白的表达;过表达该基因增加了肾小管上皮细胞中 β -catenin 的核定位,提高了活性 β -catenin 及 WNT/ β -catenin 信号转导关键靶基因的蛋白质水平,同时减少了 LC3-II、Beclin1 的表达; ICG-001 干预后逆转了上调的 COL1、 α -SMA 等的表达。研究提示,经 WNT/ β -catenin 通路抑制自噬,可诱导肾小管衰老引起肾纤维化发展^[24]。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可作为糖尿病潜在的治疗靶点,肾纤维化小鼠和细胞模型中其表达均明显下调。高糖处理细胞仅过表达 SRY-box 转录因子 2 重叠转录(SRY-box 2 overlapping transcript, SOX2OT),而 lncRNA SOX2OT 过表达和雷帕霉素预处理会增强 LC3 荧光强度和纤连蛋白、胶原蛋白表达,上调 LC3-II/LC3-I 和 Beclin1 水平,减少 p62 表达, Akt/mTOR 活性进一步受抑制,提示 lncRNA SOX2OT 过表达能通过抑制 Akt/mTOR 通路促进自噬减轻肾纤维化^[25]。

其他研究表明抑制自噬可减轻肾纤维化。衣康酸 4-辛酯的实验首次表明,单侧输尿管梗阻和腺嘌呤诱导的纤维化模型在衣康酸 4-辛酯处理后可降低 p-Smad2/Smad2、p-Smad3/Smad3 蛋白及 TGF- β 表达,上调 Smad7 蛋白来抑制 TGF- β /Smad 通路激活,减少 TGF- β 1 诱导细胞中纤维化相关蛋白表达;处理后人肾皮质近曲小管上皮细胞中 LC3-II 水平降低, p62 蛋白增加,表明抑制自噬可经 TGF- β /Smad 通路抑制肾纤维化^[26]。

4 自噬与心肌纤维化

心肌纤维化是心肌梗死、心律失常及心肌病等多种心血管疾病的共同病理改变,也是心室重构的重要表现之一。其以多种病理因素影响下心肌成纤维细胞活化为肌成纤维细胞、心脏细胞外基质过度沉积为特征,最终导致心脏收缩和舒张功能障碍^[27]。成纤维细胞激活为肌成纤维细胞是心肌纤维化的中心事件^[28]。自噬可经多种方式调节心肌细胞重构和物质代谢,是维持细胞稳态的重要过程^[29]。

部分研究发现,激活自噬可减轻心肌纤维化。槲皮素相关研究提示^[30],心房颤动组 miR-223-3p 及 p62/死骨片 1 (recombinant sequestosome 1, SQSTM1)表达明显高于窦性心律组,叉头框蛋白 O3 (forkhead box O3, FOXO3)及 ATG7、LC3B-II 表达明显低于窦性组,且 miR-223-3p 表达与 FOXO3 表达呈负相关,表明槲皮素调节 miR-223-3p 靶向激活 FOXO3 促进自噬,进而减轻大鼠心肌纤维化。芪参益气丸与雷帕霉素发挥类似作用^[31],实验组大鼠心肌组织病理改变明显减轻,Beclin1、LC3 表达增加,p62 表达收到抑制,影响自噬;此外,心肌 Akt 蛋白、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 和 p-mTOR/mTOR 比值呈剂量依赖性下降,提示可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活心肌自噬,达到抗心肌纤维化的目的。然而,另外有研究发现,抑制自噬可减轻心肌纤维化,应用 Calhex 可通过抑制自噬-核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎性小体途径,减轻了大鼠心肌梗死后的心肌炎症和纤维化^[32]。

5 自噬与胰腺纤维化

胰腺纤维化与多种慢性胰腺疾病的进展密切相关,是慢性胰腺炎、胰腺癌的共同病理学基础。胰腺纤维化形成过程中,胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)、腺泡细胞和巨噬细胞发挥重要作用。其中 PSCs 是关键细胞,受到理化等因素刺激后自噬活性增加,PSCs 由静息态转变为激活态,增殖为成纤维细胞,释放细胞因子产生大量 ECM 致胰腺纤维化^[33-34]。近年来,自噬在胰腺纤维化进程的研究尚不成熟,胰腺纤维化的额发生、发展中是否存在同其他组织纤维化中的相反情况及更多的信号通路有待考证,但自噬在胰腺纤维化发生、发展中确实发挥了重要作用。自噬增强可促进 PSCs 的激活进而促进胰腺纤维化。体外培养大鼠模型及 PSCs 中自噬活性增强,同时会检测到 α -SMA 表达随自噬的增强而增加;3-甲基腺嘌呤处理后可明显降低 PSCs 中 COL1/COL3、FN 的表达,证实抑制自噬可阻止 PSCs 激活,从而达到抗胰腺纤维化作用。PSCs 中过表达 lnc-PFAR 后增加 α -SMA、COL1/COL3 和 FN 的表达;结合放线菌素实验并调节 lnc-PFAR 水平,发现 lnc-PFAR 通过结合 miR-141 前体,阻碍 miR-141-5p 成熟来调节 miR-141-5p,进而促进视网膜母细胞瘤蛋白 1 转录,增加 ULK1 表达,经 ULK1 诱导自噬活化进一步激活 PSCs 并加重胰腺纤维化^[35]。柴胡皂苷 A 处理 PSCs 后,NLRP3 炎性小体减少,ATG5、Beclin1、LC3B 蛋白水平呈剂量依赖性降低;与对照组比较,AMPK 表达减少,mTOR 表达增加,逆转了雷帕霉素预处理所致的 mTOR 和 NLRP3 下调并增加

了 LC3B-II。实验表明,柴胡皂苷 A 通过 AMPK/mTOR 信号通路抑制 PSCs 自噬和 NLRP3 炎性小体,减轻胰腺纤维化^[36]。

6 自噬与子宫内膜纤维化

子宫内膜纤维化是宫腔粘连的主要病理学变化。多种病因损伤子宫内膜基底层后造成子宫粘连或闭塞。这些改变最终表现为月经量减少、闭经、不孕及复发性流产等^[37],严重影响患者的生理和生殖健康。关于宫腔粘连的发病机制目前仍不明确,但相关文献提示 TGF- β 、NF- κ B、WNT、JAK/STAT 等多条信号通路参与其发病过程^[38]。上述信号通路作为多种纤维化过程中的关键环节参与自噬,进而调控纤维化,因此,可以推测多种信号通路自噬在子宫内膜纤维化的发展中也有一定作用。

机械损伤所致的宫腔粘连小鼠中,LC3-II 表达减少,p62 表达增加,自噬活性降低,内膜厚度增加,上调自噬活性后,内膜厚度减少,提示自噬活性与宫腔粘连形成有关^[39]。研究显示,与对照组比较,表达肾上腺髓质素 2 的宫内粘连小鼠子宫肥大僵硬,子宫组织中 LC3B-II 降低,COL1A1、p-Akt Ser473、p-核糖体 40S 小亚基 S6K 蛋白激酶表达降低,表明激活活蛋白因子后通过 Akt/mTOR 通路调控自噬,参与子宫内膜纤维化的发生^[40]。上述内容提示自噬在子宫内膜纤维化进程中可能发挥着重要作用,但目前关于子宫内膜纤维化与自噬的研究较少,该病对女性生理和生殖健康造成极大影响,故积极探究自噬相关领域及机制,具有较大的临床应用价值,可为未来治疗宫腔粘连提供有力的证据。

7 小结与展望

大量研究证实,自噬参与多种器官纤维化病变的发生、发展。自噬在器官纤维化中发挥重要作用,以自噬为靶点来治疗纤维化,能为患者带来新的选择,改善患者预后和生活质量。但是自噬在纤维化中的具体作用仍未十分明确,在肺、肝、肾等器官中,自噬对纤维化的影响都具有两重性,不同器官、不同细胞及不同疾病等均可影响自噬在纤维化中的进展。同时,在肺纤维化、肝纤维化和肾纤维化研究相对成熟的基础上,有关胰腺纤维化、心肌纤维化和子宫内膜纤维化的研究还相对缺乏,尤其是针对子宫内膜纤维化发病进程中相关机制的研究。

参考文献

- [1] HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines [J]. Nature, 2020, 587(7835): 555-566.
- [2] ZHANG X W, ZHOU J C, PENG D, et al. Disrupting the TRIB3-SQSTM1 interaction re-

- duces liver fibrosis by restoring autophagy and suppressing exosome-mediated HSC activation [J]. *Autophagy*, 2020, 16(5):782-796.
- [3] CAVALLI G, CENCI S. Autophagy and protein secretion[J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(8):2525-2545.
- [4] 毛骏, 李仁礼, 李嫚华, 等. 细胞自噬在器官纤维化病变中的作用[J]. *生理科学进展*, 2020, 51(6):408-414.
- [5] TSOYI K, LIANG X, ROSSI G, et al. CD148 deficiency in fibroblasts promotes the development of pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(3):312-325.
- [6] WANG J, HU K, CAI X, et al. Targeting PI3K/Akt signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1):18-32.
- [7] LI X, HUANG K, LIU X, et al. Ellagic acid attenuates BLM-induced pulmonary fibrosis via inhibiting WNT signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:639574.
- [8] TIAN Y, LV J, SU Z, et al. LRRK2 plays essential roles in maintaining lung homeostasis and preventing the development of pulmonary fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(35):e2106685118.
- [9] DONG Z, YIN E G, YANG M, et al. Role and mechanism of Keap1/Nrf2 signaling pathway in the regulation of autophagy in alleviating pulmonary fibrosis[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022:3564871.
- [10] TAI W, DENG S, WU W, et al. Rapamycin attenuates the paraquat-induced pulmonary fibrosis through activating Nrf2 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2):1759-1768.
- [11] KREMPASKA K, BARNOWSKI S, GAVINI J, et al. Azithromycin has enhanced effects on lung fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients compared to controls [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):25.
- [12] CHEN Y, ZHANG H, LI F, et al. Inhibition of CX3C receptor 1-mediated autophagy in macrophages alleviates pulmonary fibrosis in hyperoxic lung injury[J]. *Life Sci*, 2020, 259:118286.
- [13] UENO T, KOMATSU M. Autophagy in the liver: functions in health and disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(3):170-184.
- [14] 代倩兰, 刘绍能. 细胞自噬及其在肝纤维化中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(6):1440-1444.
- [15] KONG D, ZHANG Z, CHEN L, et al. Curcumin blunts epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes to alleviate hepatic fibrosis through regulating oxidative stress and autophagy[J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101600.
- [16] YING M, HUI H, DENG L J, et al. Therapeutic effects of isosteviol sodium on non-alcoholic fatty liver disease by regulating autophagy via Sirt1/AMPK pathway [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):12857.
- [17] LI J, DENG X, WANG S, et al. Resolvin D1 attenuates CCl₄ induced liver fibrosis by inhibiting autophagy-mediated HSC activation via Akt/mTOR pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:792414.
- [18] ZHAO P, LIU G, CUI Y, et al. Propylene glycol alginate sodium sulphate attenuates LPS-induced acute lung injury in a mouse model[J]. *Innate Immun*, 2019, 25(8):513-521.
- [19] JI J, YU Q, DAI W, et al. Apigenin alleviates liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and autophagy via TGF- β 1/Smad3 and p38/PPAR α pathways [J]. *PPAR Res*, 2021, 2021:6651839.
- [20] 程婉红, 熊维建. 中医药控制肾纤维化以延缓慢性肾脏病进展作用机制的研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2022, 34(2):381-384.
- [21] KAUSHAL G P, CHANDRASHEKAR K, JUNCOS L A, et al. Autophagy function and regulation in kidney disease[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1):100.
- [22] 黄衍恒, 叶霖, 黄小荣. 肾脏固有细胞自噬对肾纤维化作用的研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(3):247-253.
- [23] HE Y, LU R, WU J, et al. Salvianolic acid B attenuates epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis rats through activating Sirt1-mediated autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128:110241.
- [24] GONG W, LUO C, PENG F, et al. Brahma-related gene-1 promotes tubular senescence and renal fibrosis through WNT/ β -catenin/autophagy axis [J]. *Clin Sci*, 2021, 135(15):1873-1895.
- [25] CHEN K, YU B, LIAO J. LncRNA SOX2OT

- alleviates mesangial cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via Akt/mTOR-mediated autophagy [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):71.
- [26] TIAN F, WANG Z, HE J, et al. 4-Octyl itaconate protects against renal fibrosis via inhibiting TGF- β /Smad pathway, autophagy and reducing generation of reactive oxygen species [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873:172989.
- [27] 易胜利, 邓玮. 心肌纤维化发病机制研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(12):2051-2055.
- [28] 陈嘉敏, 吴会会, 孟婷婷, 等. 自噬在心肌纤维化中的作用 [J]. *生命的化学*, 2021, 41(11):2456-2461.
- [29] 陈稳, 叶强. 自噬与心房颤动关系的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(3):218-221.
- [30] HU J, WANG X, CUI X, et al. Quercetin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis by promoting autophagy via regulating miR-223-3p/FOXO3 [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(13):1253-1269.
- [31] LV S, YUAN P, LU C, et al. Qishenyiqi pill activates autophagy to attenuate reactive myocardial fibrosis via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Aging*, 2021, 13(4):5525-5538.
- [32] LIU W, SUN J, GUO Y, et al. Calhex231 ameliorates myocardial fibrosis post myocardial infarction in rats through the autophagy-NLRP3 inflammasome pathway in macrophages [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22):13440-13453.
- [33] 林曦, 王丹, 胡良皞. 慢性胰腺炎胰腺纤维化机制研究进展 [J]. *海军军医大学学报*, 2022, 43(3):233-238.
- [34] 李丹, 崔立华, 李彩霞, 等. 自噬在胰腺星状细胞激活及纤维化中的作用 [J]. *腹部外科*, 2020, 33(5):400-403.
- [35] ZHANG T, ZHANG G, YANG W, et al. LncPFAR facilitates autophagy and exacerbates pancreatic fibrosis by reducing pre-miR-141 maturation in chronic pancreatitis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):996.
- [36] CUI L, LI C, ZHUO Y, et al. Saikosaponin A inhibits the activation of pancreatic stellate cells by suppressing autophagy and the NLRP3 inflammasome via the AMPK/mTOR pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128:110216.
- [37] 王娜, 范艳艳, 徐文, 等. 宫腔粘连诊断及发病机制的研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(6):939-941.
- [38] 聂明月, 叶红. 宫腔粘连发病机制相关信号通路的研究进展 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(1):165-169.
- [39] 周振华, 胡娅莉. 子宫内膜自噬作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2021, 61(15):85-89.
- [40] WEI C, PAN Y, ZHANG Y, et al. Overactivated sonic hedgehog signaling aggravates intrauterine adhesion via inhibiting autophagy in endometrial stromal cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):755.

(收稿日期:2023-05-08 修回日期:2024-01-16)

(编辑:张芃捷)

(上接第 1405 页)

- [41] ZHANG J, CHEN H, LEUNG R K K, et al. Aberrant miR-145-5p/ β -catenin signal impairs osteocyte function in adolescent idiopathic scoliosis [J]. *FASEB J*, 2018, 32(12):fj201800281.
- [42] YANG K G, LEE W Y W, HUNG A L H, et al. Decreased cortical bone density and mechanical strength with associated elevated bone turnover markers at peri-pubertal peak height velocity: a cross-sectional and longitudinal cohort study of 396 girls with adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(3):725-735.
- [43] WANG Y, ZHANG H, YANG G, et al. Dysregulated bone metabolism is related to high expression of miR-151a-3p in severe adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020:4243015.
- [44] JIANG H, YANG F, LIN T, et al. Asymmetric expression of H19 and ADIPOQ in concave/convex paravertebral muscles is associated with severe adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1):48.
- [45] DOLAN L A, WEINSTEIN S L, ABEL M F, et al. Bracing in adolescent idiopathic scoliosis trial (BrAIST): development and validation of a prognostic model in untreated adolescent idiopathic scoliosis using the simplified skeletal maturity system [J]. *Spine Deform*, 2019, 7(6):890-898.

(收稿日期:2023-08-28 修回日期:2023-12-29)

(编辑:石芸)