

• 综 述 •

# 自噬在肺部炎症性疾病中的调控作用与治疗潜力研究进展\*

颜于博

(台州市妇女儿童医院儿童保健科, 浙江 台州 318000)

**[摘 要]** 自噬是在几乎所有类型的真核生物中存在的细胞再循环系统。该系统由多种蛋白质组成,其功能是将细胞内容物运送到溶酶体以形成自噬体,然后被降解。自噬功能的正常运行保证了细胞稳态的维持。多种炎症性疾病的发展与自噬的破坏或功能障碍有关。自噬在不同细胞系中发挥着不同的作用,并且与肺部炎症性疾病有密切关系。该文讨论了自噬在免疫和非免疫细胞中的作用,以及其在肺部炎症和哮喘中的意义,为疾病的治疗提供靶点。

**[关键词]** 自噬; 肺部炎症疾病; 治疗靶点; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2025.04.037

**中图法分类号:**R563

**文章编号:**1009-5519(2025)04-0993-04

**文献标识码:**A

## Research progress of the regulatory role and therapeutic potential of autophagy in lung inflammatory diseases\*

YAN Yubo

(Department of Child Health Care, Taizhou Women and Children's  
Hospital, Taizhou, Zhejiang 318000, China)

**[Abstract]** Autophagy is a cellular recycling system present in nearly all types of eukaryotic organisms. This system is composed of various proteins that function to transport the cellular contents to the lysosome to form autophagosomes, which are then degraded. The normal operation of autophagy ensures the maintenance of cellular homeostasis. The development of various inflammatory diseases is associated with the destruction or dysfunction of autophagy. Autophagy plays different roles in different cell lines and is closely related to inflammatory diseases of the lung. This article discussed the role of autophagy in immune and non-immune cells and its significance in lung inflammation and asthma, providing targets for the treatment of diseases.

**[Key words]** Autophagy; Lung inflammatory diseases; Therapeutic targets; Review

自噬参与肺部炎症性疾病的发病过程,这使得自噬成为慢性患者临床治疗的重要位点。因为自噬途径的过表达或低表达对每种细胞类型有着不同的影响,所以需要了解自噬在每种细胞类型中的作用,以了解整个疾病网络。自噬在每种细胞类型中的作用是不同的,这使得通过自噬对肺部炎症进行系统性治疗具有挑战性。本综述将探讨自噬在上皮细胞、粒细胞、抗原呈递细胞、淋巴细胞亚群中发挥的调节作用,以及在肺部炎症性疾病中发挥的角色,为临床治疗提供见解。

### 1 自噬与疾病稳态

自噬是细胞内的一种重要过程,近年来引起了广泛的关注和讨论。自噬通过清除细胞中的“垃圾”,防止细胞异常死亡,维持细胞的正常功能。这是一种依靠溶酶体降解自身细胞器或蛋白质来实现细胞自我保护和自我更新的机制。越来越多的研究发现,自噬在维持细胞内环境的稳定中起着重要作用,并参与细胞多种功能。然而,自噬的异常则会引起许多疾病的

发生,如癌症和炎症性疾病等。

作为炎症性疾病和真核细胞一般功能的重要参与者,自噬提供了疾病的相关治疗靶点。然而,确定其在不同细胞类型中发挥的作用是决定如何特异性靶向它的关键。靶向错误的细胞类型则会导致炎症的发生,例如抑制健康的调节性 T 细胞(Treg)群体<sup>[1]</sup>或健康的肺上皮细胞<sup>[2]</sup>。因此,必须确定特定疾病表型中自噬所发挥的功能。此外,为了达到最佳的临床结果,考虑疾病的发展阶段也是至关重要的。因此,了解在肺部炎症性疾病中各类细胞的自噬调控作用对于疾病的治疗是有益的。

### 2 免疫细胞中自噬变化对疾病的影响

**2.1 粒细胞** 自噬在骨髓细胞中的作用对于这些细胞发挥功能至关重要。这种机制的过表达或低表达可根据细胞类型产生不同的影响。

中性粒细胞是对抗细菌和真菌感染的重要角色。自噬在实现多种基本功能中起着关键作用,其中包括脱颗粒。脱颗粒是一个由嗜中性粒细胞分泌预先形

\* 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY1409)。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250319.0959.010\(2025-03-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250319.0959.010(2025-03-19))

成的抗微生物和炎症蛋白的细胞质颗粒的过程<sup>[3]</sup>。由于炎性蛋白会引起组织的持续性损伤,所以这一过程的失调可导致慢性疾病。最近的文献表明,自噬调节对于中性粒细胞发挥其免疫活性至关重要,包括脱颗粒、代谢和中性粒细胞胞外陷阱的形成<sup>[4]</sup>。在骨髓特异性自噬蛋白 5(ATG5)和 ATG7 缺陷鼠模型上显示,中性粒细胞介导的促炎性细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )分泌明显减少<sup>[5]</sup>。因此,在某些哮喘表型中,靶向嗜中性粒细胞自噬可能提供临床治疗途径。敲除自噬相关蛋白可能减少炎症的发生,同时也促进嗜中性粒细胞存活。

尽管哮喘患者主要经历嗜中性粒细胞炎症,但嗜酸性粒细胞通常存在于特异性哮喘气道中。例如在辅助性 T 细胞 2(Th2)高型哮喘中,IL-4、IL-5 和 IL-13 等 Th2 细胞因子可激活嗜酸性粒细胞,导致气道高反应性和可变气流阻塞<sup>[6]</sup>。由于嗜酸性粒细胞是介导哮喘和过敏性疾病相关的主要细胞类型之一,敲除自噬蛋白 ATG5 或使用自噬抑制剂可有效减少过敏性炎症的发生<sup>[7]</sup>。因此,表征自噬在嗜酸性粒细胞中的作用将为临床靶点开辟道路。

**2.2 抗原呈递细胞** 自噬在树突状细胞(DCs)中被广泛利用,解决其作用机制可能对理解肺部炎症和哮喘有意义。在来源于外周血单核细胞的 DCs 中,自噬的抑制显示 IL-10 水平降低,诱导更多 T 细胞的增殖<sup>[8]</sup>。Treg 细胞以细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 依赖性(CTLA4 依赖性)方式抑制 DCs 中的自噬,从而有效抑制了炎症反应介导的自身免疫紊乱<sup>[9]</sup>。

呼吸道感染是哮喘加重的最重要诱因<sup>[10]</sup>。自噬在介导病毒单链 RNA 检测和诱导 DCs 分泌干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )的抗病毒反应中具有关键作用。慢性乙型肝炎病毒感染患者的 DCs 可以集中呈递抗原并表达共刺激分子。DCs 活化的增加可能与乙型肝炎病毒感染时 DCs 自噬增强有关<sup>[11]</sup>。因此,自噬蛋白在 DCs 中发挥的功能对 DCs 抑制呼吸道相关病毒的过程中至关重要。

## 2.3 淋巴细胞

**2.3.1 T 淋巴细胞** 代谢和自噬对于炎症性疾病中构成适应性免疫基础的 T 淋巴细胞至关重要,其也提供了可能的治疗靶点。在哮喘发病的过程中,将 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞中的 ATG5 敲除后显示出更多的效应记忆表型 T 淋巴细胞,产生大量的干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )<sup>[12]</sup>,表现出对抗原的过度反应和症状加剧,并导致更多慢性疾病的发生。

过敏性疾病的发病机制包括对过敏原无效的耐受性免疫反应。Treg 细胞在维持对过敏原的免疫耐受中起着关键作用。Treg 细胞群体具有双重功能,过敏性炎症环境促进 Treg 细胞向致病性表型倾斜<sup>[13]</sup>。如果 T 淋巴细胞自噬能够靶向促进 Treg 细胞的稳定性和功能,重新建立慢性耐受性,这就为过敏性疾病患者提供了新的治疗策略。

在过敏性哮喘中,致敏个体暴露于空气变应原可

动员强大的先天性和适应性气道免疫反应,刺激嗜酸性气道炎症,激活和浸润气道的过敏原特异性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞。过敏原特异性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞被认为是哮喘反应的核心参与者,因为其特异性地识别过敏原,并启动和协调哮喘炎症反应<sup>[14]</sup>。CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞通过产生细胞因子和效应分子来协调适应性免疫反应。自噬是调节 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞功能的重要过程。通过溶酶体降解细胞质物质,自噬介导 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞介导的免疫反应,包括细胞因子的产生、增殖和分化。此外,通过涉及自噬机制的规范过程,自噬还可能促进慢性炎症性疾病的发展,自噬介导的 CD4<sup>+</sup> Treg 细胞是治疗慢性炎症性疾病的有前景的治疗靶点<sup>[15]</sup>。在这个过程中,Bcl10 的选择性自噬可以调节 TCR 信号转导限制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活化保护细胞稳态<sup>[16]</sup>。IL-21 能够驱动 mTOR 的激活,从而抑制 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞自噬、分化和效应功能<sup>[17]</sup>。mTOR 特异性敲除已被证明能增加自噬和促进 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞在高度炎症状态下的存活率<sup>[18]</sup>。因此,针对自噬的临床治疗可能能够减少 CD4<sup>+</sup> Th2 极化细胞群体的产生。与此相关的是,年龄和自噬之间存在关联,年龄的增长会导致 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞中线粒体功能的障碍,这是由自噬引起的线粒体周转缺陷引起的,可能会引发慢性炎症,并导致老年人免疫防御功能受损。由此可见,代谢途径的相互联系和自噬在 T 淋巴细胞的细胞能量学中发挥至关重要的作用,因此应进行研究以确定新的治疗靶点。

**2.3.2 B 淋巴细胞** 自噬在 B 淋巴细胞和浆细胞的多种重要功能中起着重要作用,其参与 B 淋巴细胞的成熟与代谢<sup>[19]</sup>。自噬在 B 淋巴细胞中被不同程度地激活。自噬基因 ATG7 的缺失会导致 B 淋巴细胞自我更新失败,并累积功能失调的线粒体,从而无法维持基本的生物功能<sup>[20]</sup>。B 淋巴细胞分化为浆细胞需要自噬的参与,并且浆细胞在分泌免疫球蛋白的过程中,产生的内质网应激使其极度依赖自噬调控。IgE 是过敏反应的主要介质,其与肥大细胞受体结合后产生炎症反应与过敏反应<sup>[21]</sup>。ATG5 是自噬的关键组成部分,可调节自噬体的形成,而自噬体是自噬的标志。ATG5 与 ATG12 和 ATG16L1 结合,形成 E3 样连接酶复合物,这是自噬体扩张所必需的。现有数据表明,ATG5 对于自噬是不可或缺的,并且在几个重要的生物过程中发挥着至关重要的作用<sup>[22]</sup>。因此,自噬是维持浆细胞稳态和长期体液免疫所特别需要的。

有趣的是,B 淋巴细胞在不同刺激下会产生不同的细胞反应,促使典型自噬向非典型自噬的短暂切换,这对于控制 B 淋巴细胞的分化和命运至关重要<sup>[23]</sup>。随着机体老化,自噬通量也会显著减少,自噬诱导剂能够在自噬受损的老年患者中恢复 B 淋巴细胞的存活,从而延长寿命并改善组织功能<sup>[24]</sup>。

自噬通量和机制变化使得 B 淋巴细胞自噬的表征变得复杂,其参与多种不同的免疫分支,这使得其在肺部炎症表型的治疗中受到很大的影响。已经发

现多种细胞因子影响 B 淋巴细胞中的自噬,包括 IFN- $\alpha$ <sup>[25]</sup> 和 IL-4<sup>[26]</sup>。确定哪些细胞因子与 B 淋巴细胞相互作用对于表征个体疾病表型是至关重要的。在过敏性哮喘中,关键效应因子 Th2 与细胞因子 IL-4 在体内外均诱导 B 淋巴细胞的自噬,从而进一步刺激 IgE 分泌并增强抗原呈递导致炎症的恶化。自噬导致的持续性炎症不仅在哮喘中发挥作用,而且在大多数自身免疫性疾病中都有发生。对于来自 TNF 家族的 B 淋巴细胞激活因子(BAFF)诱导的炎性疾病表型中,可以通过抑制细胞内的钙离子水平或 CaMKII、Akt/mTOR 通路,调节自噬以减弱疾病的发生。与健康儿童相比,在哮喘患儿中已经观察到 BAFF 水平升高,并且痰中 BAFF 水平代表气道炎症,特别是嗜酸性粒细胞炎症的支持性标志物<sup>[27]</sup>。自噬为 B 淋巴细胞介导的炎性疾病提供了一个可行的靶点,因为其在免疫球蛋白分泌和抗原呈递中起着关键作用。由于自噬持续的炎症潜能,其为治疗提供了很好的临床途径。

**2.3.3 先天性淋巴样细胞** 过敏性疾病,如哮喘、慢性鼻窦炎和特应性皮炎,是全球范围内常见的炎症性过敏疾病。其中,先天性淋巴样细胞 2 型(ILC2s)在气道炎症和过敏反应中扮演着至关重要的角色。ILC2s 是首批响应肺上皮细胞释放警报蛋白信号的细胞之一。当过敏原暴露后,ILC2s 能迅速被上皮细胞释放的细胞因子所激活。激活的 ILC2s 释放多种效应细胞因子,这些细胞因子共同促进过敏病理机制的发展,甚至在无 T 淋巴细胞参与的情况下也能引发炎症<sup>[28]</sup>。因此,针对 ILC2s 的特异性靶向可能成为干预这些初始激活步骤的治疗策略,进而减轻后续的级联反应及哮喘症状。在过敏性哮喘中,ILC2s 大量分泌 Th2 细胞因子,这些细胞因子对于气道高反应性的发展具有促进作用。值得注意的是,自噬作为维持细胞稳态和效应功能的重要机制,其关键蛋白 ATG5 在成熟自然杀伤细胞及先天性淋巴样细胞的发育中不可或缺<sup>[29]</sup>。有研究表明,缺乏 ATG5 这一关键自噬蛋白会削弱 ILC2s 产生 T 淋巴细胞及相关细胞因子的能力,并加剧细胞凋亡,从而抑制 ILC2s 介导的气道高反应性<sup>[29]</sup>。鉴于 ILC2s 在哮喘中的核心细胞因子产生者地位及其对自噬途径的高度依赖性,这为开发针对过敏性哮喘的有效治疗靶点提供了希望。

### 3 非免疫细胞中自噬变化对疾病的影响

**3.1 上皮细胞** 肺部上皮细胞与肺部炎症的发生息息相关,已经确定自噬在维持气道上皮细胞稳态是必需的<sup>[30]</sup>。

众所周知,上皮细胞不仅能分泌抗纤维化和抗炎介质,还能分泌参与肺纤维化的前纤维化分子。在上皮细胞自噬平衡破坏后,引起持续性肺损伤并促进纤维化<sup>[31]</sup>。因此,上皮细胞自噬形成与纤维化的关系成为研究热点。有研究表明,自噬减少会诱导肺泡上皮细胞发生上皮间质转化,并可能通过异常的上皮-成纤维细胞串扰导致纤维化<sup>[32]</sup>。除 IL-17 外,溶血磷脂酸

等几种生物活性脂质也具有抑制自噬和促进纤维生成的作用。

自噬的调节是双向性的,在高分泌炎症性疾病中,Th2 型细胞因子 IL-13 与 IL-4 在上皮细胞中诱导自噬,导致黏液的分泌与氧化应激<sup>[33]</sup>,增加了在哮喘、慢性阻塞性肺疾病和囊性纤维化肺疾病中气道阻塞发生的风险。

**3.2 成纤维细胞** 促纤维化细胞因子转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)是一种由上皮细胞分泌的关键纤维化调节剂,可根据炎症情况控制成纤维细胞中的自噬活性。TGF- $\beta$ 1 已被证明可以诱导上皮细胞上皮间质转化,直接刺激成纤维细胞和纤维细胞,并抑制自噬,而造成肺纤维化的产生<sup>[34]</sup>。在用 IFN- $\gamma$  刺激肺上皮细胞时,则会诱导自噬的发生,并显示出膜联蛋白 A2 的分泌与释放<sup>[35]</sup>。相应地,膜联蛋白 A2 可以刺激气道平滑肌细胞产生纤溶酶原,介导相关炎症细胞因子 IL-6 和 IL-8 水平的增加和过度血管生成,引起组织损伤<sup>[36]</sup>。总之,自噬功能的诱导或抑制对不同疾病的产生有不同结果,取决于催化因子的功能。

## 4 结 论

自噬是一种主要途径,在细胞功能中起着重要作用,其在肺部炎症的起始和随后的过敏原攻击中的作用需要充分研究。临床上重要的是理解在这些阶段中特定细胞类型中自噬的变化。理想的自噬调节治疗应考虑细胞特异性和疾病机制的动态变化。自噬是一种在进化过程中高度保守的细胞行为,不同类型的细胞具有独特的自噬调节机制,因此在特异反应和哮喘的发病机制中其影响可能是有害的,也可能是有益的,这取决于涉及的细胞类型。为了获得有前景的细胞特异性药物,必须研究其调节机制。尽管全身性自噬调节可能有助于治疗,但理想情况下,通过控制特定有问题的细胞类型可以避免不必要的不良反应。明确自噬在免疫和非免疫细胞中的作用,这将为肺部炎症患者的治疗提供有效指导。

## 参考文献

- [1] KUAN R, AGRAWAL D K, THANKAM F G. Treg cells in atherosclerosis[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(5): 4897-4910.
- [2] PARIMON T, CHEN P, STRIPP B R, et al. Senescence of alveolar epithelial progenitor cells; a critical driver of lung fibrosis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 325(2): C483-C495.
- [3] GIERLIKOWSKA B, STACHURA A, GIERLIKOWSKI W, et al. Degranulation and extracellular traps release by Neutrophils: the current knowledge, pharmacological modulation and future prospects[J]. Front Pharmacol, 2021: 666732.
- [4] YU Y, SUN B W. Autophagy-mediated regulation of neutrophils and clinical applications[J]. Burns Trauma, 2020, 8: tkz001.
- [5] IULA L, KEITELMAN I A, SABBIONE F, et al. Auto-

- phagy mediates interleukin-1 $\beta$  secretion in human neutrophils[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:269.
- [6] COVERSTONE A M, SEIBOLD M A, PETERS M C. Diagnosis and management of T2-high asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2):442-450.
- [7] XU J F, YU Z Y, LIU X P. Angiotensin-(1-7) suppresses airway inflammation and airway remodeling via inhibiting ATG5 in allergic asthma[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1):422.
- [8] STRISCIUGLIO C, DUIJVESTEIN M, VERHAAR A P, et al. Impaired autophagy leads to abnormal dendritic cell-epithelial cell interactions[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(7):534-541.
- [9] ALISSAFI T, BANOS A, BOON L, et al. Tregs restrain dendritic cell autophagy to ameliorate autoimmunity[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7):2789-2804.
- [10] JARTTI T, BØNNELYKKE K, ELENIOUS V, et al. Role of viruses in asthma[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1):61-74.
- [11] LEE H K, LUND J M, RAMANATHAN B, et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells[J]. *Science*, 2007, 315(5817):1398-1401.
- [12] DEVORKIN L, PAVEY N, CARLETON G, et al. Autophagy regulation of metabolism is required for CD8+ T cell anti-tumor immunity[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(2):502-513. e5.
- [13] BENAMAR M, CHEN Q, MARTINEZ-BLANCO M, et al. Regulatory T cells in allergic inflammation[J]. *Semin Immunol*, 2023, 70:101847.
- [14] SEUMOIS G, RAMÍREZ-SUÁSTEGUI C, SCHMIEDEL B J, et al. Single-cell transcriptomic analysis of allergen-specific T cells in allergy and asthma[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(48): eaba6087.
- [15] JEONG J, CHOI Y J, LEE H K. The role of autophagy in the function of CD4+ T cells and the development of chronic inflammatory diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:860146.
- [16] CAMPANELLO L, TRAVER M K, SHROFF H, et al. Signaling through polymerization and degradation: analysis and simulations of T cell activation mediated by Bcl10 [J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(5): e1007986.
- [17] KATO H, PERL A. Blockade of treg cell differentiation and function by the interleukin-21-mechanistic target of rapamycin axis via suppression of autophagy in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(3):427-438.
- [18] WANG H, BAI G X, CUI N, et al. T-cell-specific mTOR deletion in mice ameliorated CD4+ T-cell survival in lethal sepsis induced by severe invasive candidiasis[J]. *Virulence*, 2019, 10(1):892-901.
- [19] RAZA I G A, CLARKE A J. B cell metabolism and autophagy in autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681105.
- [20] CLARKE A J, RIFFELMACHER T, BRAAS D, et al. B1a B cells require autophagy for metabolic homeostasis and self-renewal[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2):399-413.
- [21] SAUNDERS S P, MA E G M, ARANDA C J, et al. Non-classical B cell memory of allergic IgE responses [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:715.
- [22] CHANGOTRA H, KAUR S, YADAV S S, et al. ATG5: A central autophagy regulator implicated in various human diseases[J]. *Cell Biochem Funct*, 2022, 40(7):650-667.
- [23] MARTINEZ-MARTIN N, MALDONADO P, GASPAR-RINI F, et al. A Switch from canonical to noncanonical autophagy shapes B cell responses[J]. *Science*, 2017, 355(6325):641-647.
- [24] ZHANG H L, SIMON A K. Polyamines reverse immune senescence via the translational control of autophagy[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1):181-182.
- [25] WU Z Q, TAN L, GAN W Q, et al. The relationship between the clearance of HBsAg and the remodeling of B cell subsets in CHB patients treated with Peg-IFN- $\alpha$ [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5):414.
- [26] DUAN L H, LIU D, CHEN H, et al. Follicular dendritic cells restrict interleukin-4 availability in germinal centers and foster memory B cell Generation[J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2256-2272. e6.
- [27] JEE H M, CHOI B S, KIM K W, et al. Increased B cell-activating factor(BAFF) level in the sputum of children with asthma[J]. *Korean J Pediatr*, 2010, 53(8):795-800.
- [28] HURRELL B P, SHAFIEI JAHANI P, AKBARI O. Social networking of group two innate lymphoid cells in allergy and asthma[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2694.
- [29] GALLE-TREGER L, HURRELL B P, LEWIS G, et al. Autophagy is critical for group 2 innate lymphoid cell metabolic homeostasis and effector function[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(2):502-517. e5.
- [30] LI K, LI M M, LI W L, et al. Airway epithelial regeneration requires autophagy and glucose metabolism[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):875.
- [31] KATZEN J, BEERS M F. Contributions of alveolar epithelial cell quality control to pulmonary fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10):5088-5099.
- [32] HILL C, LI J J, LIU D, et al. Autophagy inhibition-mediated epithelial-mesenchymal transition augments local myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8):591.
- [33] DICKINSON J D, ALEVY Y, MALVIN N P, et al. IL13 activates autophagy to regulate secretion in airway epithelial cells[J]. *Autophagy*, 2016, 12(2):397-409.
- [34] HUANG G X X C N J X I, validation of autophagy-related gene expression for predicting prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022:997138.
- [35] CHEN Y D, FANG Y T, CHENG Y L, et al. Exophagy of annexin A2 via RAB11, RAB8A and RAB27A in IFN- $\gamma$ -stimulated lung epithelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5676.
- [36] DALLACASAGRANDE V, HAJJAR K A. Annexin a2 in inflammation and host defense [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1499.