

# 巨噬细胞自噬在肺部细菌性感染疾病中的作用及研究进展



薛依凡, 李晓雨, 张斯涵, 妥蓉蓉, 杨延辉\*

宁夏医科大学基础医学院, 宁夏回族自治区常见传染病防治重点实验室, 宁夏银川 750004

**摘要:** 肺部感染性疾病是指由于病原微生物的入侵, 导致终末气道、肺泡和肺间质发生的炎症。其中, 肺部细菌性感染疾病是最常见的一种。而巨噬细胞自噬作为细胞内一种维持稳态的重要机制, 在肺部细菌性感染疾病中具有重要的作用。如在肺结核疾病中, 巨噬细胞自噬可以起到延缓进程, 抵抗感染的作用; 在细菌诱导的脓毒症引发的肺部损伤中, 巨噬细胞自噬可以起到一定程度的保护作用。但巨噬细胞自噬在疾病中起到的作用并不都是有利的, 在 PVL 阳性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌以及铜绿假单胞菌诱导的肺部感染疾病中, 巨噬细胞自噬起到了相反的作用。抗菌药物的出现和发展曾使肺部细菌性感染疾病的病死率有所下降, 但近年来, 即使应用着强力的药物以及有效的疫苗, 其病死率并未进一步下降, 甚至有所上升, 如何降低其病死率成为了全球迫在眉睫的问题。本文综述了巨噬细胞自噬在肺部细菌性感染疾病中的作用及其研究进展, 为进一步探索巨噬细胞自噬在肺部细菌性感染疾病治疗中的应用提供了理论基础。

**关键词:** 巨噬细胞; 自噬; 肺部感染性疾病; 免疫调节

**DOI:** [10.57237/j.life.2024.03.001](https://doi.org/10.57237/j.life.2024.03.001)

## The Role of Macrophage Autophagy in Pulmonary Infectious Diseases and Research Progress

Yifan Xue, Xiaoyu Li, Sihan Zhang, Rongrong Tuo, Yanhui Yang\*

School of Basic Medical Sciences, Ningxia Medical University, Key Laboratory for Prevention and Treatment of Common Infectious Diseases in Ningxia, Yinchuan 750004, China

**Abstract:** Pulmonary infectious diseases refer to the inflammation of the terminal airway, alveoli and pulmonary interstitial due to the invasion of pathogenic microorganisms. Among them, bacterial infectious diseases in the lungs are the most common. Macrophage autophagy, as an important mechanism for maintaining homeostasis in cells, plays an important role in bacterial infectious diseases in the lungs. For example, in tuberculosis, macrophage autophagy can delay the process and resist infection; while in the process of lung damage caused by sepsis, macrophage autophagy can play a certain degree of protection. However, macrophage autophagy does not all play a beneficial role in diseases. In PVL-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*-induced lung infections, macrophage autophagy plays the opposite role. Although the emergence and development of antibacterial drugs have reduced the mortality rate of bacterial infections in the lungs, in recent years, even with the application of powerful drugs

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划 (2021BEG03072); 宁夏医科大学校级科研项目资助 (XM2020013).

\*通信作者: 杨延辉, [yyhysf@163.com](mailto:yyhysf@163.com)

收稿日期: 2024-05-24; 接受日期: 2024-07-10; 在线出版日期: 2024-07-18

<http://www.lifescitech.org>

and effective vaccines, the mortality rate has not declined further, or even increased. This paper reviews the role of macrophage autophagy in pulmonary bacterial infection and its research progress, and provides a theoretical basis for further exploring the application of macrophage autophagy in the treatment of pulmonary bacterial infection.

**Keywords:** Macrophage; Autophagy; Pulmonary Infectious Diseases; Immune Regulation

## 1 引言

肺部感染性疾病仍是全球的主要死亡原因之一，且所有年龄组都有较高的发病率与死亡率，而细菌感染是其主要病因。因此，许多团队针对肺部细菌性感染疾病进行了相应的研究。如在 2020 年，Rudolf Lucas 等人曾指明了铜绿假单胞菌分泌的胞外酶 S (Exo S)、外毒素 U (Exo U) 等毒素可损害巨噬细胞等先天性免疫细胞的吞噬能力，甚至可以引起巨噬细胞的坏死[1]。时隔两年，B. Shoshana Zha 的团队于 2022 年发现，结核分枝杆菌 ESX-1 系统的机制包含了巨噬细胞的募集，并且与巨噬细胞的坏死密切相关[2]。不难发现，以上团队的成果均与巨噬细胞有关。巨噬细胞作为先天性免疫细胞的重要成分，其源于单核细胞，不仅可以将细胞残骸、排泄废物吞噬并消化，还可以参与炎症反应，处理侵入机体的异物以及病原微生物。而在肺部主要有两种不同的巨噬细胞：(1) 间质巨噬细胞，存在于微血管内皮和肺泡上皮之间的薄壁组织中[3]；(2) 肺泡巨噬细胞，其与肺泡 I 型和 II 型上皮细胞密切接触[4]。它们可以直接识别入侵肺部的病原体并将其吞噬清除。若巨噬细胞的吞噬功能受到限制，则会增加肺部感染的机会[5]。

巨噬细胞自噬作为维持胞内稳态的重要机制，也发挥着重要的作用。自噬一词最早的来源是希腊语“phagy”，含义为“吃”，“auto”的意思是“自我”。因此可以将自噬理解为一种“自食”的胞内机制[6]。自噬作为一种细胞内“降解”过程，是指通过利用溶酶体将大分子物质分解成可被再次利用的小分子物质；或将已受损的、有害的物质清除从而维持自身的稳态，同时自噬也是细胞重要的防御机制。目前，细胞自噬主要有三种类型：巨自噬、微自噬以及分子伴侣介导的自噬。自噬的完整过程包括五个步骤：自噬启动、自噬体形成、自噬溶酶体形成、降解以及再利用。在此过程中，最重要的一步便是自噬体的形成，自噬体是双膜囊泡，负责将目标物质运送到溶酶体中，从而形成自噬溶酶体以降解和再利用[7]。

目前，许多研究表明调节巨噬细胞自噬的多条信号通路在感染性疾病的进展中发挥着重要作用。而在临床工作中，抗生素滥用已经成为十分普遍的现象，并且是细菌耐药基因产生的主要原因之一，这将直接导致某些肺部细菌性感染疾病的治疗难度上升。若可以通过调节巨噬细胞自噬，达到治疗肺部感染性疾病的效果，便会大大提高中国肺部感染性疾病的治愈率与患者的存活率。本文回顾了巨噬细胞自噬与肺部感染性疾病的关系的研究现状，并总结了近几年取得的重要研究进展，为进一步研究巨噬细胞自噬在感染性疾病中的调控作用提供合理的理论基础。

## 2 巨噬细胞自噬在肺部感染性疾病中的作用

### 2.1 巨噬细胞自噬对病原体清除的影响

Yulin Zhu 的团队前期曾对 PVL 阳性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (PVL + -MRSA) 诱导的肺部感染与巨噬细胞自噬进行了深入研究后发现，抑制自噬可促进巨噬细胞吞噬 MRSA。而在 2022 年研究中有了新的进展：PVL + -MRSA 感染的巨噬细胞中 GFP-LC3 荧光以及与自噬相关的吞噬因子 Beclin-1、LC3- i 和 LC3- II 的蛋白水平均显著增强，表明 PVL + -MRSA 感染的巨噬细胞中 GFP-LC3 荧光以及与自噬相关的吞噬因子 Beclin-1、LC3- i 和 LC3- II 的蛋白水平显著增强。而以上所提及到的 Beclin-1、LC3 均被公认为自噬标记物。因此，PVL + -MRSA 通过促进巨噬细胞自噬从而达到抑制巨噬细胞吞噬清除 MRSA 的目的。用一句话来解释便是 PVL 阳性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌促进巨噬细胞自噬可能是一种进化出来的针对自噬的自卫机制，甚至受到自噬通路的保护[8]。与其相同的是，Zheng Pang 团队于 2021 年在急性铜绿假单胞菌诱导的肺炎小鼠模型中发现，在铜绿假单胞菌感染期间，egr-1 介导

的巨噬细胞吞噬作用具有新的调节机制：*Egr-1* 的过表达导致巨噬细胞中自噬相关蛋白 *LC3A*、*LC3B* 和 *Atg5* 的表达增加，*p62* 的水平降低。以上几种自噬标志物的改变意味着 *Egr-1* 的过表达可以上调巨噬细胞自噬。该研究又进一步证明了 *Egr-1* 通过上调自噬，减少巨噬细胞中 *p62* 的积累，导致 *NRF2* 激活减少，并下调 *MACRO* 和 *MSR1* 的表达，抑制巨噬细胞对铜绿假单胞菌的吞噬，进而损害巨噬细胞的吞噬活性，降低巨噬细胞清除病原体的能力，最终加剧肺部感染[9]。通过以上两组实验结果，我们不难发现铜绿假单胞菌与 *PVL* 阳性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌均是通过促进巨噬细胞自噬从而损害巨噬细胞的吞噬活性，以降低巨噬细胞清除病原体的能力，达到加重感染的结果。与 *Zheng Pang* 团队的观点有所不同的是，同样研究铜绿假单胞菌感染性疾病的 *Jianlong Zhang* 团队在 2022 年发现，铜绿假单胞菌对肺部的感染能减少肺泡巨噬细胞的吞噬，抑制巨噬细胞自噬，增加细胞凋亡，破坏细胞骨架，从而增加铜绿假单胞菌在巨噬细胞中的存活率[10]。值得一提的是，2021 年—2022 年期间，关于巨噬细胞自噬与结核分枝杆菌导致的肺部感染的相关研究中，*Wenqi Dong* 团队以及 *Emily J. Strong* 团队均提出了结核分枝杆菌可以通过抑制自噬从而逃避被宿主清除，以加重感染的观点[11, 12]。其中 *Wenqi Dong* 等人证实 *miR-25* 靶向位于溶酶体膜上的 *NPC1* 蛋白，导致溶酶体功能受损，从而抑制自噬溶酶体的形成，削弱自噬，促进 *Mtb* 和 *BCG* 的存活。而 *Emily J. Strong* 团队在提出结核分枝杆菌可以通过抑制自噬逃避被宿主清除的观点的同时，也发现了该结果是由于在分枝杆菌感染期间，*TLR2* 激活了相关的宿主免疫功能，而 *Mtb* 则可以通过 *PPE51* 抑制 *TLR2* 信号，最终达到抑制自噬，增加分枝杆菌在吞噬细胞内的存活率。此外，在 2023 年，*Jesus S. Distell* 团队发现虽然常见的实验室鲍曼不动杆菌 *ATCC 19606* 在自噬途径中被清除，但最近的临床分离株 *ATCC398* 却在 *ACV*（含不动杆菌液泡）中复制，并且没有被降解。于是对此现象进行研究后证实，鲍曼不动杆菌 *ATCC398* 菌株可以主动增加腔室内的 *pH* 值，从而抑制自噬体的形成，最终逃避了自噬和降解途径[13]。尽管以上 4 个团队的结果并不完全相同，甚至巨噬细胞自噬在同一类型病原微生物的感染中所影响的调节机制以及发挥的作用存在不同观点，但均提示，巨噬细胞自噬与肺部感染疾病之间存在某种关联。不同类型的病原微生物均可以通过调节细胞自噬而促进自身繁殖以加重感染。因此可以表明，自噬可

以影响巨噬细胞清除病原体的能力。

## 2.2 巨噬细胞自噬调控炎症反应

*Qiu-Jiao Zhu* 等人于 2022 年对蛋白激酶 C (*PRKCA*) 在脓毒症诱导的急性肺损伤中起保护作用的具体分子机制进行了深入研究并做出了解释：通过建立盲肠结扎穿孔术诱导脓毒症小鼠模型，*Qiu-Jiao Zhu* 与他的团队发现 *PRKCA/miR-15a-5p/PDK4* 轴通过促进巨噬细胞线粒体自噬从而抑制抗炎反应，最终达到缓解脓毒症引起的急性肺损伤的作用。该研究还发现，在 *PRKCA/miR-15a-5p/PDK4* 轴中，*PRKCA* 过表达可以起到正向的保护作用，而 *miR-15a-5p* 的过表达却起到了靶向作用于 *PDK4* 从而抑制巨噬细胞自噬的负向作用[14]。与上述结果相同的是，*Mingxin Huang* 的团队在 2023 年发表的文章中提到，同样对盲肠结扎穿孔术诱导的脓毒症小鼠进行探究后发现，3-羟基丁酸盐促进转录因子 *EB* (*TFEB*) 以 *G* 蛋白偶联受体 *109α* (*GPR109α*) 依赖的方式向巨噬细胞的细胞核转移，上调抗紫外线相关基因 (*UVRAG*) 的转录水平，增加自噬溶酶体的形成，从而上调自噬水平，以减轻肺部过度炎症反应[15]。*Fei Jiang* 的团队于同年对肺炎克雷伯菌诱导的急性肺损伤小鼠研究后发现，抑制 *TLR4/NF-κB* 信号通路和 *NLRP3* 炎性小体激活，可以增强细胞自噬，降低促炎细胞因子的表达，从而减轻肺损伤，避免了肺部过度的炎症损伤[16]。除此之外，*Chao Wu* 的团队在 2023 年的研究也得到了相同的结果，他们通过对脂多糖 (*LPS*) 诱导肺部感染的大鼠的研究后发现肺部感染会抑制 *PI3K/AKT* 通路，进而促进巨噬细胞线粒体自噬，而线粒体自噬可以诱导激活 *PI3K/AKT* 通路下游基因 *mTOR*，从而减轻肺部过度的炎症反应，最终避免机体的过度炎症反应[17]。以上 4 个团队的结果都支持着一个共同的观点：巨噬细胞自噬在调控炎症反应中发挥着举足轻重的作用。且通过上述实验结果，我们不难发现，各个团队的观点均提示着：在肺部炎症反应中，巨噬细胞自噬的增强可以减轻过度炎症，从而在细菌感染所导致的急性肺损伤中，针对过度炎症反应起到保护机体的作用。

## 2.3 巨噬细胞自噬在调节免疫反应中的作用

在 2022 年时，*Michel de Jesús Aceves-Sánchez* 团

队研究后发现，与 BCG 相比，BCG $\Delta$ BCG1419c（删除 BCG1419c 后的卡介苗巴斯德菌）在 RAW264.7 巨噬细胞中诱导更多的自噬，并且在体外以生长阶段依赖的方式表达了不同水平的 c-di-GMP 和 BCG1416c 的转录，修饰其蛋白质组，从而延缓了高毒力北京菌株导致的肺结核所产生的肺部病理进展[18]，从某种程度上来说，RAW264.7 巨噬细胞中更高水平的自噬在肺结核疾病中起到了延缓进程，调节免疫反应的作用。时隔 1 年，Jiamei Zhang 的团队的研究揭示了受体相互作用蛋白激酶-3 (RIP3) 通过激活自噬来清除结核分枝杆菌的新作用：RIP3 通过直接与 p62 相互作用，促进 p62 与泛素化蛋白和 LC3 结合的机制，促进自噬体和自噬体-溶酶体的融合，加速了自噬过程。该结果表明了促进巨噬细胞中自噬体和自噬体-溶酶体的融合，加速自噬过程，便可以有效减轻 BCG 所致肺损伤，抑制 BCG 在细胞内存活[19]。通过上述两个团队的研究发现，我们可以认为巨噬细胞自噬能够在一定程度上调节机体的免疫反应。

## 3 未来展望

### 3.1 巨噬细胞自噬在肺部感染性疾病治疗中的应用前景

#### 3.1.1 基因靶向干预

在疾病过程中，我们可以人为干预自噬相关基因，从而改变自噬相关蛋白的表达水平，影响细胞自噬，最终达到治疗疾病或延缓疾病进程的目的。如在细菌感染所导致的急性肺损伤中，炎症反应的增加是其发生发展的基础。而大多数抗生素只能减少细菌负荷，但由于过度的炎症反应，仍会对器官造成肺部损伤。因此，我们可以通过人为干预上调抗紫外线相关基因 (UVRAG) 的转录水平，增加自噬溶酶体的形成，从而上调自噬水平，以提高 CLP 诱导的脓毒症小鼠的存活率。除上调抗紫外线相关基因 (UVRAG) 的转录水平，我们还可以针对 PRKCA/miR-15a-5p/PDK4 轴进行干预，如人工干预 PFKCA 表达的上游基因以促进其表达、人工干预以抑制 miR-15a-5p 表达或发明其靶向位点 PDK4 的结构类似物阻断其作用机制。而在铜绿假单胞菌的感染中，Egr-1 作为一种锌指转录因子，其过表达将会上调巨噬细胞自噬，损害巨噬细胞吞噬功能。这表明我们也可以通过基因干预抑制 Egr-1 的表达，抑

制巨噬细胞自噬最终增强巨噬细胞清除病原体的能力。

#### 3.1.2 调节巨噬细胞自噬的药物研究

除了上述的基因靶向干预可以达到治疗疾病的效果之外，我们还可以通过调节巨噬细胞自噬途径以治疗疾病。多重耐药与广泛耐药的结核分枝杆菌菌株的出现，是现阶段全球结核疾病控制不佳的重要原因之一。若可以通过研发与溶酶体膜上 NPC1 蛋白相同结构的药物或与 miR-25 更具有亲和力的受体，以达到阻断 miR-25 与溶酶体膜上的 NPC1 蛋白的结合通路，则可以起到避免结核分枝杆菌逃避宿主清除的效果。除此之外，我们还可以研发与 PPE51 受体具有相同结构的药物或可以作用于 TLR2 的药物使 PPE51 与 TLR2 的结合作用被阻断，这样也可以达到避免结核分枝杆菌逃避宿主清除的目的。在 LPS 诱导肺部感染的大鼠中，可通过药物促进巨噬细胞线粒体自噬从而减轻肺部过度的炎症反应。在 ATCC398 菌株感染后的细胞内，利用药物降低含不动杆菌液泡 (ACV) 内 PH，使其保持酸性环境，促进自噬体的形成，增加对 ATCC398 菌株的抵抗力。

### 3.2 需要解决的问题与挑战

以上发现证明了巨噬细胞自噬在肺部感染中的临床应用前景广阔。一方面，对于某些细菌性感染，巨噬细胞自噬可能成为治疗肺部感染的新靶点，通过调节巨噬细胞自噬，进而增强肺部抵抗力，控制感染发展。另一方面，一些病原微生物如 PVL 阳性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌却又可以利用巨噬细胞相关性自噬，进而加重肺部感染的程度和进程。因此，在利用该机制进行疾病治疗的过程中，最重要的一步是确定所感染微生物的种类，如何在治疗疾病过程中快速且准确的明确病原微生物种类是我们下一步所需要做的。除此之外，虽然不同感染类型中巨噬细胞自噬的初步作用及机制已经有所展现，但有些实验结果的具体机制仍然尚不清楚，如 Yulin Zhu 的团队仅仅证实 PVL + -MRSA 通过促进巨噬细胞自噬从而达到抑制巨噬细胞吞噬清除 MRSA 的目的，可其中的具体机制却未曾探明。甚至在相同的感染类型中，巨噬细胞自噬发挥的作用截然相反。如在对铜绿假单胞菌感染疾病进程的研究中，Zheng Pang 团队研究后发现被感染后细胞内自噬水平有所上调从而抑制巨噬细胞的吞噬功能是加重感染的主要原因；而 Jianlong Zhang 团队却认为铜绿

假单胞菌对肺部的感染能够抑制巨噬细胞自噬，增加细胞凋亡，破坏细胞骨架，从而增加铜绿假单胞菌在巨噬细胞中的存活率。观点以及机制的不协调、不统一是我们目前最大的阻碍之一。而以这些实验结果为基础进行更深层次的研究是我们接下来需要做的最重要的步骤。只有将每一种作用机制都阐明，才可以为治疗打下更坚实的基础。

## 4 结论

通过以上叙述，我们承认巨噬细胞自噬在肺部细菌性感染疾病中发挥着双刃剑的作用。尽管各个团队之间的研究结果看起来是相互矛盾的，但总结后发现，巨噬细胞自噬在肺部细菌性感染疾病中的作用很大程度取决于感染肺部的病原微生物的类型：在结核、脓毒症等类型的肺部损伤中，巨噬细胞自噬被证明具有一定的抵抗肺部感染，减轻肺部过度炎症反应的作用；而在PVL阳性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等类型的肺部感染中，巨噬细胞自噬又被证明具有损害巨噬细胞吞噬功能、加重肺部感染的作用。而在铜绿假单胞菌感染性疾病中，巨噬细胞自噬的作用尚未统一，这也将是下一步的重点研究方向。令人不可思议的是，除了上述发现，巨噬细胞自噬在LPS诱导的肺部感染以及肺炎克雷伯菌感染中也发挥着避免机体过度炎症反应的作用。

巨噬细胞自噬在肺部感染性疾病中具有重要作用，通过调节巨噬细胞自噬有望为肺部感染性疾病的治疗提供新的靶点和策略。本文对巨噬细胞自噬在肺部感染性疾病中的作用及其研究进展进行了综述，希望为未来研究提供参考。

## 参考文献

- [1] Lucas R, Hadizamani Y, Gonzales J, Gorshkov B, Bodmer T, Berthiaume Y, Moehrlen U, Lode H, Huwer H, Hudel M, Mraheil MA, Toque HAF, Chakraborty T, Hamacher J. Impact of Bacterial Toxins in the Lungs. *Toxins (Basel)*. 2020 Apr 2; 12(4): 223. <https://doi.org/10.3390/toxins12040223>. PMID: 32252376; PMCID: PMC7232160.
- [2] Zha BS, Desvignes L, Fergus TJ, Cornelius A, Cheng TY, Moody DB, Ernst JD. Bacterial Strain-Dependent Dissociation of Cell Recruitment and Cell-to-Cell Spread in Early *M. tuberculosis* Infection. *mBio*. 2022 Jun 28; 13(3): e0133222. <https://doi.org/10.1128/mbio.01332-22>. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35695454; PMCID: PMC9239178.
- [3] Misharin AV, Scott Budinger GR, Perlman H. The lung macrophage: a Jack of all trades. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1; 184(5): 497-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1343ED>. PMID: 21885631; PMCID: PMC3175549.
- [4] Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol*. 2014 Feb; 14(2): 81-93. <https://doi.org/10.1038/nri3600>. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24445666.
- [5] Lazarov T, Juarez-Carreño S, Cox N, Geissmann F. Physiology and diseases of tissue-resident macrophages. *Nature*. 2023 Jun; 618(7966): 698-707. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06002-x>. Epub 2023 Jun 21. Erratum in: *Nature*. 2023 Jul; 619(7970): E51. PMID: 37344646; PMCID: PMC10649266.
- [6] Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nat Cell Biol*. 2010 Sep; 12(9): 814-22. <https://doi.org/10.1038/ncb0910-814>. PMID: 20811353; PMCID: PMC3616322.
- [7] Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol*. 2010 Apr; 22(2): 124-31. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.11.014>. Epub 2009 Dec 23. PMID: 20034776; PMCID: PMC2854249.
- [8] Zhu Y, Tang Z, Huo S, Wu H, Wang L, Ding S. Regulatory relationship between macrophage autophagy and PVL-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Immunobiology*. 2022 May; 227(3): 152223. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152223>. Epub 2022 May 4. PMID: 35552111.
- [9] Pang Z, Xu Y, Zhu Q. Early Growth Response 1 Suppresses Macrophage Phagocytosis by Inhibiting NRF2 Activation Through Upregulation of Autophagy During *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jan 12; 11: 773665. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.773665>. PMID: 35096638; PMCID: PMC8790152.
- [10] Zhang J, Liu C, Zhao G, Li M, Ma D, Meng Q, Tang W, Huang Q, Shi P, Li Y, Jiang L, Yu X, Zhu H, Chen G, Zhang X. PM2.5 Synergizes With *Pseudomonas aeruginosa* to Suppress Alveolar Macrophage Function in Mice Through the mTOR Pathway. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 21; 13: 924242. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.924242>. PMID: 35800443; PMCID: PMC9253536.
- [11] Dong W, Wang G, Feng J, Li P, Wang R, Lu H, Lu W, Wang C, Wang X, Chen H, Xiang Y, Tan C. MiR-25 blunts autophagy and promotes the survival of *Mycobacterium tuberculosis* by regulating NPC1. *iScience*. 2022 Apr 22; 25(5): 104279. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104279>. PMID: 35586071; PMCID: PMC9108763.

- [12] Strong EJ, Wang J, Ng TW, Porcelli SA, Lee S. Mycobacterium tuberculosis PPE51 Inhibits Autophagy by Suppressing Toll-Like Receptor 2-Dependent Signaling. *mBio*. 2022 Jun 28; 13(3): e0297421. <https://doi.org/10.1128/mbio.02974-21>. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35467412; PMCID: PMC9239179.
- [13] Distel JS, Di Venanzio G, Mackel JJ, Rosen DA, Feldman MF. Replicative *Acinetobacter baumannii* strains interfere with phagosomal maturation by modulating the vacuolar pH. *bioRxiv* [Preprint]. 2023 Feb 2: 2023.02.02.526753. <https://doi.org/10.1101/2023.02.02.526753>. Update in: *PLoS Pathog*. 2023 Jun 9; 19(6): e1011173. PMID: 36778331; PMCID: PMC9915592.
- [14] Zhu QJ, Wang J, Li Y, Bai ZJ, Guo XB, Pan T. PRKCA Promotes Mitophagy through the miR-15a-5p/PDK4 Axis to Relieve Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Infect Immun*. 2023 Jan 24; 91(1): e0046522. <https://doi.org/10.1128/iai.00465-22>. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36448837; PMCID: PMC9872609.
- [15] Huang M, Yu Y, Tang X, Dong R, Li X, Li F, Jin Y, Gong S, Wang X, Zeng Z, Huang L, Yang H. 3-Hydroxybutyrate ameliorates sepsis-associated acute lung injury by promoting autophagy through the activation of GPR109 $\alpha$  in macrophages. *Biochem Pharmacol*. 2023 Jul; 213: 115632. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115632>. Epub 2023 May 31. PMID: 37263300.
- [16] Jiang F, Jiang J, He W, Dong G, Xu N, Meng L, Zhao Y, Wang M, Tan S, Shi Y, Li R. Chrysophanol alleviates acute lung injury caused by *Klebsiella pneumoniae* infection by inhibiting pro-inflammatory cytokine production. *Phytother Res*. 2023 Jul; 37(7): 2965-2978. <https://doi.org/10.1002/ptr.7792>. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36879546.
- [17] Wu C, Guo L, Muhataer X, Li Q, Lian Z, Li Y, Wang W, Ding W, Zhou Y, Yang X, Chen M. Interaction between the PI3K/AKT pathway and mitochondrial autophagy in macrophages and the leukocyte count in rats with LPS-induced pulmonary infection. *Open Life Sci*. 2023 Apr 15; 18(1): 20220588. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0588>. PMID: 37077346; PMCID: PMC10106970.
- [18] Aceves-Sánchez MJ, Barrios-Payán JA, Segura-Cerda CA, Flores-Valdez MA, Mata-Espinosa D, Pedroza-Roldán C, Yadav R, Saini DK, de la Cruz MA, Ares MA, Bielefeldt-Ohmann H, Baay-Guzmán G, Vergne I, Velázquez-Fernández JB, Barba León J, Hernández-Pando R. BCG $\Delta$ BCG1419c and BCG differ in induction of autophagy, c-di-GMP content, proteome, and progression of lung pathology in *Mycobacterium tuberculosis* HN878-infected male BALB/c mice. *Vaccine*. 2023 Jun 13; 41(26): 3824-3835. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.04.065>. Epub 2023 May 8. PMID: 37164819.
- [19] Zhang J, Han L, Ma Q, Wang X, Yu J, Xu Y, Zhang X, Wu X, Deng G. RIP3 impedes *Mycobacterium tuberculosis* survival and promotes p62-mediated autophagy. *Int Immunopharmacol*. 2023 Feb; 115: 109696. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109696>. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36638666.