

# 自噬与胞内抗菌防御：机制、致病学及其治疗意义

刘新宇<sup>1,2,3</sup>, 王琨<sup>1,2,3</sup>, 肖清月<sup>1,2,3\*</sup>, 高翔<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属口腔医院, 重庆

<sup>2</sup>口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室, 重庆

<sup>3</sup>重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年12月29日; 录用日期: 2026年1月23日; 发布日期: 2026年1月30日

## 摘要

自噬是通过降解损伤细胞器和外源物质维持细胞内稳态的关键机制。近年来, 其在抗菌免疫中的作用备受关注。本文综述了自噬在细菌感染中的作用机制、致病学意义及治疗潜力。自噬通过识别和清除胞内病原体, 激活免疫反应, 但一些细菌如结核分枝杆菌和沙门氏菌等可通过特定机制逃避自噬清除。自噬调节剂如雷帕霉素和二甲双胍等能激活自噬, 增强宿主抗菌能力, 为耐药性细菌感染治疗提供了新思路。未来研究将聚焦于精确调控自噬通路及临床转化应用, 以开发更有效的抗菌治疗策略。

## 关键词

自噬, 胞内抗菌, 免疫, 生物医学

# Autophagy and Intracellular Antibacterial Defense: Mechanisms, Pathogenesis, and Therapeutic Implications

Xinyu Liu<sup>1,2,3</sup>, Kun Wang<sup>1,2,3</sup>, Qingyue Xiao<sup>1,2,3\*</sup>, Xiang Gao<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>The Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing

<sup>3</sup>Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing

Received: December 29, 2025; accepted: January 23, 2026; published: January 30, 2026

\*共同通讯作者。

文章引用: 刘新宇, 王琨, 肖清月, 高翔. 自噬与胞内抗菌防御: 机制、致病学及其治疗意义[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 627-638. DOI: 10.12677/jcpm.2026.51086

## Abstract

Autophagy is a key mechanism for cells to maintain homeostasis by degrading damaged organelles and exogenous materials. In recent years, its role in antibacterial immunity has attracted much attention. This article reviews the mechanisms, pathogenesis, and therapeutic potential of autophagy in bacterial infections. Autophagy can recognize and eliminate intracellular pathogens and activate immune responses. However, some bacteria, such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Salmonella*, can escape autophagy through specific mechanisms. Autophagy regulators, such as rapamycin and metformin, can activate autophagy and enhance the host's antibacterial ability, providing new ideas for the treatment of drug-resistant bacterial infections. Future research will focus on precisely regulating autophagy pathways and clinical translation applications to develop more effective antibacterial therapeutic strategies.

## Keywords

Autophagy, Intracellular Antimicrobial Defense, Immunity, Biomedicine

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

自噬(autophagy)是一种通过吞噬和降解细胞内的损伤蛋白质、细胞器及外源性物质,以维持细胞内稳态的机制[1][2]。近年来,越来越多的研究发现,自噬不仅在细胞的自我清理中起作用,还在免疫反应中扮演重要角色[3],尤其表现在抗菌免疫中。侵入宿主细胞病原体存在于细胞质当中,而宿主通过启动自噬反应来识别并清除这些病原体,进而实现胞内杀灭[4]-[6]。

自噬在抗菌免疫中的作用主要表现在胞内病原体的识别、隔离、降解以及免疫反应的激活等方面。正常情况下,细胞内病原体会被自噬膜所包裹而形成自噬小体并与溶酶体融合,最终被降解[7][8]。然而,一些细菌却能够通过多种机制逃避宿主的免疫清除,这种胞内逃逸对宿主的免疫防御功能提出了挑战[9][10]。

本文旨在综述自噬在细菌感染中的重要作用,探讨其作为细胞抗菌防御的一部分的机制、病理学背景以及临床治疗中的应用潜力,同时聚焦自噬基因多态性如何塑造个体化的感染易感性及治疗反应,为宿主靶向疗法的精准化提供理论框架。

## 2. 自噬的分子机制

### 2.1. 自噬的基本过程

自噬是指细胞通过一系列精细调控的过程,选择性地将细胞内的物质(如损伤的细胞器、无用的蛋白质以及内源性或外源性物质)包裹在双层膜结构中,最终与溶酶体融合进行降解的过程[11]。自噬主要有三种类型,即巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬[12]。此外,研究还发现了线粒体自噬、内质网自噬、核自噬以及脂滴自噬等其他新自噬形式[13],这些新路径的发现进一步丰富了对自噬机制的认识,也为相关疾病的研究和治疗提供了新的思路和方向。

## 2.2. 自噬体的形成与溶酶体降解

自噬体的形成过程由一系列关键蛋白调控。首先,ULK1 复合体(包括 ULK1、ATG13、FIP200 等)在能量缺乏或应激信号下被激活,启动自噬反应[14]。接着,Becn1 通过与 VPS34 (类 PI3 激酶)相互作用,促进自噬小体的形成。而 LC3 (ATG8)则通过结合到自噬体膜上,帮助其进一步扩展和成熟[15]。

在自噬体完成包裹并形成后,它将与溶酶体融合,形成自噬溶酶体,溶酶体中的酶会降解自噬体内的内容物。关于自噬体与溶酶体融合的机制目前也有了大量的研究,其中 snare 复合体是一个最经典的融合复合体,其通过 SNAP29、STX17、VAMP8 组成蛋白复合体而将自噬体和溶酶体结合在一起[16]。此外,也有一些新的融合复合体被发现,比如不依赖 SNAP29 的 STX17-SNAP47-VAMP7/VAMP8 融合机制[17]。

## 2.3. 自噬的调控机制

自噬是细胞内一种重要的降解和循环机制,其过程受到多种信号通路的精细调控。其中,mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)和 AMPK (5'AMP 激活蛋白激酶)是两个关键的调控因子。mTOR 作为细胞的“营养传感器”,在细胞处于良好的营养状态时,会抑制自噬的启动。相反,当细胞面临能量不足或应激状态时,mTOR 的活性受到抑制,从而激活自噬反应[18]。AMPK 则是另一条重要的能量传感通路,它在能量耗竭时被激活,通过促进自噬来维持细胞的生存[19]。

然而,自噬的调控机制远不止这些通路。其他信号网络,如 PI3K/Akt 通路和等,也在不同的环境条件下调节自噬反应的强度和选择性[20] [21]。自噬体与溶酶体融合的过程同样受到细胞内多种蛋白的调节。例如,Rui Zhang 的研究发现,DRAM1 通过抑制 E3 连接酶 STUB1/CHIP 对溶酶体 VAMP8 的泛素介导的降解,增强了自溶酶体的形成,进一步促进了自噬过程[22]。Zhenzhen Yan 的研究指出,GPMB 通过破坏 SNARE 复合体的组装,影响自噬体与溶酶体的融合,从而维持巨噬细胞内细菌的增殖[23]。这些研究表明,自噬的调控是一个复杂的网络,涉及多种信号通路和蛋白质的相互作用,这些机制共同确保了细胞在不同生理和应激条件下的稳态和生存。

## 3. 自噬在胞内抗菌防御中的作用

### 3.1. 自噬与细胞内病原体的识别与清除

自噬不仅仅是细胞自我清理的机制,也是细胞识别和消除入侵病原体的重要手段。在这个过程中,异嗜(或称为 Xenophagy)发挥着至关重要的作用,即细胞通过自噬对外源性物质的清除[24]。

自噬对不同细菌的识别和清除过程不尽相同,但基本过程大致相同,即胞内病原体先被巨噬细胞、树突状细胞(DC)、中性粒细胞和自然杀伤细胞(NK)这些先天性免疫细胞通过各种模式识别受体(PRRs),包括但不限于 Toll 样受体(TLRs)、Nod 样受体(NLRs)和 C 型凝集素受体(CLRs)识别[25] [26]。然后,宿主通过模式识别受体协调多种信号级联,启动多种先天性免疫防御功能,如吞噬、自噬、细胞凋亡和炎症体激活,进而杀灭胞内病原体[27]。结核分枝杆菌通过其表面的 PE\_PGRS 蛋白与宿主细胞的泛素系统相互作用,招募泛素化受体蛋白(如 NBR1、SQSTM1 等),从而被宿主细胞的自噬机制识别并靶向到自噬体中进行降解[28]。大肠杆菌表面的脂多糖(LPS)可被宿主细胞表面的 Toll 样受体 4 (TLR4)及胞内的 NOD 样受体(NLRs)识别,激活下游信号通路,促进炎症因子的产生和细胞凋亡[29]。金黄色葡萄球菌的肽聚糖可被 NOD2 识别,激活下游信号通路,促进炎症因子的产生和细胞自噬[30]。此外,沙门氏菌的鞭毛蛋白可被 Toll 样受体 5 (TLR5)识别,进而启动细胞内的杀灭机制[31]。这些例子表明,宿主通过多种 PRRs 识别不同细菌的 PAMPs,启动多种先天性免疫防御功能,以应对不同细菌的感染[32]。

### 3.2. 自噬与免疫反应的协同作用

自噬不仅在清除细胞内病原体方面发挥重要作用，还在调节免疫反应中扮演关键角色。通过与免疫系统的多个组分协同作用，自噬能够增强宿主的免疫防御能力，主要体现在以下方面：

自噬通过清除细胞内的病原体，减少病原体引起的细胞损伤和炎症反应。同时，自噬能够识别并处理病原体相关分子模式(PAMPs)，激活细胞内的信号通路，如 NF- $\kappa$ B 和 IRF3 等，从而促进炎症因子和 I 型干扰素的产生，增强先天免疫反应[33]。

自噬处理细菌碎片，并将其转运至溶酶体进行降解分解成小肽段。这些细菌碎片被转运至内质网，与 MHC II 分子结合，提高了抗原呈递的效率，还确保了抗原肽的多样性和稳定性，从而更有效地激活 CD4<sup>+</sup> T 细胞[34]。

自噬通过调节免疫细胞的功能，促进长期免疫记忆的形成。例如，在树突状细胞中，自噬能够增强抗原呈递的效率，从而更有效地激活 T 细胞，促进免疫记忆细胞的形成，在细菌再次入侵时能够更快地被激活，产生更强烈的免疫反应[32]。自噬通过增强树突状细胞的抗原处理呈递能力、调节其成熟迁移，以及提升巨噬细胞的吞噬溶酶体功能、调节炎症因子分泌，从而在免疫反应中发挥重要作用，促进 T 细胞激活分化，提高病原体清除效率，维持免疫平衡[35] [36]。

## 4. 自噬与免疫逃逸

虽然自噬是宿主细胞识别和清除胞内病原体的重要防御机制，但许多细菌在长期的进化过程中已经发展出一系列逃逸策略，成功避免或抑制自噬反应的启动。细菌的免疫逃逸机制使其能够在宿主细胞内存活并繁殖，极大地增强了其致病性和耐药性。以下是一些主要的能逃逸自噬的细菌及其机制：

### 4.1. 沙门氏菌的逃逸机制

沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)是一类常见的革兰氏阴性肠道杆菌，它通过多种机制逃避宿主细胞的自噬作用。沙门氏菌操纵宿主的泛素化系统和自噬受体，通过其效应蛋白抑制 p62 和 NDP52 的招募，减少细菌被自噬体识别和降解的机会[37]。在自噬启动阶段，沙门氏菌通过其效应蛋白 SopF 靶向内质网(ER)自噬受体 FAM134B 阻止其寡聚化，同时降低 RETREG1 的磷酸化和乙酰化，进而抑制 ER 的选择性自噬[38] [39]。此外，SopF 靶向 V-ATPase 的 Gln124 位点进行 ADP-糖基化，阻断 V-ATPase 与 ATG16L1 的相互作用，进而抑制自噬体的形成，并阻断自噬体与溶酶体的融合[40]。

此外，沙门氏菌还通过其特有的 Type III 分泌系统(T3SS)分泌效应蛋白，如 SipB、SipC 和 SipD 等，直接抑制自噬小体的形成，阻止自噬过程的正常启动[41]。其 SPI2 型 III 分泌系统效应蛋白，如 SsrB 和 SsaV，能够激活 mTORC1 通路，同样能抑制 AMPK 活性，进而抑制自噬体的形成[42]。这些机制共同作用，帮助沙门氏菌在宿主细胞内存活并逃避宿主的免疫防御。

### 4.2. 结核分枝杆菌的逃逸机制

结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*)是引起结核病的致病菌之一，它在宿主细胞内的存活时间较长，并能在巨噬细胞中大量繁殖。研究表明，结核分枝杆菌通过特定的机制避免被自噬清除，从而长期在宿主细胞中存活下来，这也是结核病难以治愈且容易复发的重要原因。

首先，结核分枝杆菌通过 miR-30c-1-3p 靶向 ATG4B 和 ATG9B [43]，以及分泌 PE\_PGRS47 和 PE\_PGRS20 等蛋白，与宿主的小 GTP 酶 RAB1A 相互作用，从而抑制自噬的启动[44]。此外，其分泌的 Hsp16.3 [45]以及 PDIM 通过影响 LC3 蛋白水平，破坏自噬体的形成[46]。

其次，结核分枝杆菌通过分泌 ESX-1 分泌系统中的蛋白，抑制自噬小体与溶酶体的融合，使得结核

分枝杆菌在宿主细胞内形成一个含结核分枝杆菌的隔离体(phagosome), 这个结构可以有效避免与溶酶体的融合, 从而逃避宿主的免疫清除[47]。RipA 通过激活 PI3K-AKT1-MTOR 信号轴, 抑制自噬体与溶酶体的融合[48]。SapM 通过与 Raptor 相互作用并定位至溶酶体, 使 Raptor 在 Ser792 位去磷酸化, 导致 mTORC1 活性亢进及自噬体与溶酶体融合受阻, 从而抑制自噬, 促进分枝杆菌在巨噬细胞中存活[49][50]。

此外, 结核分枝杆菌还通过操纵宿主的信号通路来逃避自噬。例如, PknG 通过操纵宿主的泛素系统, 抑制自噬体的成熟[51]。PtpA 通过抑制 MAPK 和 NFκB1 信号通路, 减少抗结核免疫效应因子的产生[52]。最后, Rv0222 通过抑制 TRAF6 的 K63 连接泛素化, 抑制 NFκB1 和 MAPK 信号通路[53]。这些机制共同作用, 帮助结核分枝杆菌在宿主细胞内生存并逃避免疫防御。

### 4.3. 其他细菌的免疫逃逸机制

除了沙门氏菌和结核分枝杆菌, 其他细菌如弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)和志贺氏菌(*Shigella*)也通过不同的机制逃逸自噬清除。弯曲杆菌的细胞致死膨胀毒素(CDT)通过抑制 c-Myc 表达、降低 HMGB1 表达及抑制 AVO 形成来阻止自噬体形成[53]。化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*)通过分泌 SpeB 蛋白降解自噬受体蛋白 p62、NDP52 和 NBR1, 从而逃避自噬[54]。

福氏志贺菌(*Shigella flexneri*)利用 IcsB 蛋白阻止 IcsA/VirG 与 ATG5 结合, 减少自噬体形成, 并抑制自噬体与溶酶体的融合[55]。单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)分泌 ActA 蛋白, 阻止自噬受体蛋白 p62 和 NDP52 的招募, 从而逃避自噬[56]。

## 5. 宿主遗传异质性: 自噬功能个体差异的分子基础

自噬相关基因(ATGs)的功能多态性可导致个体间自噬通量差异大, 这种异质性直接影响病原体清除效率、疾病易感性及药物干预效果, 构成了临床个性化治疗的核心生物学基础。

### 5.1. ATG 基因多态性与感染易感性

ATG16L1 T300A 是研究最深入的功能变异, 该位点位于自噬体形成的关键结构域, 携带者其 ATG16L1 蛋白稳定性下降, 自噬体成熟率明显降低[57]。临床队列研究表明, 在克罗恩病患者中, T300A 变异使沙门氏菌感染风险增加多倍, 并显著削弱巨噬细胞对胞内菌的清除能力[58], 提示该变异是 TB 不良预后的独立预测因子。

IRGM(免疫相关 GTPase 家族 M 蛋白)启动子区多态性则展现了经典的种族特异性效应。非洲裔人群中, IRGM 风险单倍型频率高达 30%, 与其巨噬细胞自噬活性降低及结核分枝杆菌(Mtb)持留显著相关; 而在东亚人群中, 该变异对 TB 易感性的影响较弱, 但可影响利福平联合自噬诱导剂的治疗效果[59][60]。机制上, IRGM 变异削弱其对自噬体-溶酶体融合的促进作用, 导致 Mtb 逃逸率增加。这提示基于 IRGM 基因型的分层治疗在非洲 TB 高发区具有重要临床价值。

### 5.2. 多态性对免疫治疗反应的调控

宿主基因型不仅决定感染易感性, 更直接调控自噬调节剂的疗效。NOD2 Leu1007fsinsC 突变在克罗恩病中常见, 该突变通过抑制 ATG16L1 向细菌侵袭位点募集, 导致自噬启动障碍[61][62]。此类患者单纯使用 AMPK 激活剂(如二甲双胍)效果有限, 而联合 IFN-γ 治疗可绕开 NOD2 缺陷通路, 恢复自噬体形成[63]。

### 5.3. 向个体化干预的临床转化挑战

尽管证据日益充分, 自噬基因型指导的精准抗感染治疗仍面临障碍。首先, 多基因交互作用复杂性

超出单基因效应, ATG16L1 T300A 与维生素 D 受体(VDR) FokI 多态性存在显著上位效应, 共同决定 Mtb 感染的慢性炎症结局[64]。其次, 功能验证瓶颈限制临床转化, 外周血单个核细胞的自噬流检测(LC3-II/LC3-I 比值)虽可部分反映个体自噬能力, 但与组织驻留巨噬细胞的实际功能尚存差异。最后, 检测可行性问题亟待解决, 目前 ATG 基因 panel 检测成本仍较高, 且缺乏感染科急诊的床旁快速检测方案。

## 6. 自噬与临床治疗的前景

### 6.1. 自噬在抗菌治疗中的潜力

尽管目前已开发出多种抗菌方法, 如抗生素和噬菌体疗法, 但细菌的耐药性问题以及某些细菌的特殊存在形式, 使得根除这些细菌变得极为困难。此外, 抗生素等抗菌药物还存在诸多问题, 例如副作用、难以穿透细胞生物膜屏障以清除胞内逃逸细菌等。因此, 通过宿主靶向疗法进行抗菌治疗则成为了一个抗菌治疗有前景的新兴研究方向。而通过调节自噬促进胞内细菌的杀灭已经成为一种新的治疗策略, 特别是在面对耐药性细菌的挑战时, 激活自噬可能为临床提供新的武器。

#### 6.1.1. 自噬调节剂的应用

近年来, 随着自噬在抗菌领域的重要性逐渐被认识, 越来越多的学者开始探索自噬调节剂用于宿主靶向的抗菌疗法。研究人员探索了多种自噬调节剂, 包括 mTOR 抑制剂(如雷帕霉素)和 AMPK 激活剂(如二甲双胍), 它们在增强自噬功能和抗菌免疫中发挥着重要作用。雷帕霉素作为一种经典的 mTOR 抑制剂, 通过抑制 mTOR 通路, 能够激活自噬反应, 从而增强宿主细胞对细菌的清除作用[65]。实验研究表明, 雷帕霉素在治疗耐药性细菌感染方面具有潜力, 能通过促进自噬增强宿主的免疫清除能力[66]。二甲双胍本作为一种用于治疗糖尿病的药物, 也能通过激活 AMPK 通路, 促进自噬的发生, 提升宿主细胞对细菌的清除能力[65]。在结核病研究中, 科学家们发现抑制结核分枝杆菌的 SapM 蛋白具有重要作用。SapM 能够作用于吞噬体形成的早期阶段以及吞噬体成熟的中期阶段, 促进吞噬体与溶酶体的融合, 从而增强自噬过程, 进而降低巨噬细胞内分枝杆菌的存活率[67]。且通过筛选 1500 多种小分子化合物, 研究人员成功发现了具有非竞争性抑制机制的 SapM 新型强效选择性抑制剂[68], 为结核病的治疗提供了新的潜在靶点和研究方向。诸如此类关于药品或化合物的自噬增强作用及其在细胞内抗菌效果的基础研究也不断涌现, 为相关领域的研究提供了丰富的思路 and 方向。

#### 6.1.2. 自噬与免疫治疗的结合

在免疫治疗领域, 自噬调控展现出巨大潜力, 尤其在结合免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)时, 可增强宿主对感染的免疫反应, 提高治疗效果。

赛可皂苷 A (SSA)通过靶向组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6)增强自噬, 抑制结核分枝杆菌(Mtb)诱导的脓毒症。SSA 与 HDAC6 相互作用, 抑制其酶活性, 通过 AMPK/mTOR/ULK1 轴调节自噬, 减轻 Mtb 诱导的巨噬细胞化脓, 还能调节  $\alpha$ -微管蛋白(Lys40)的乙酰化, 减轻小鼠肺部炎症损伤, 发挥免疫调节作用, 展现出作为新型宿主定向抗结核药物的潜力[69]。

在结核病疫苗研究中, mRNA 结核病疫苗通过启动自噬发挥抗结核作用。研究发现, miR-107 高表达的外泌体在结核病患者血浆、受分枝杆菌感染的巨噬细胞释放的细胞外液以及受分枝杆菌感染的小鼠血浆中存在, 而在健康对照受试者血浆外泌体中未检测到。这种外泌体通过增加活性氧(ROS)产生和靶向 Wnt16 调节 Wnt 通路, 促进 THP-1 巨噬细胞自噬, 抑制细胞内分枝杆菌生长, 减少受感染小鼠肺组织中的分枝杆菌感染。这不仅为高 miR-107 血浆外泌体作为结核病潜在替代标记物提供可能, 还表明富含 miR-107 或其他生物活性分子的外泌体有望成为治疗结核感染的新方法[70]。

天然化合物小檗胺(BBM)通过升高细胞膜活性氧(ROS)水平诱导自噬, 显著降低 HIV-1 潜伏期再激活

并减少细胞内结核分枝杆菌(Mtb)负担。BBM 诱导的自噬由 ROS 触发自噬体形成和溶酶体降解,同时 BBM 上调抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4),减轻氧化应激并维持氧化还原平衡。这表明 BBM 通过调节自噬和 ROS 之间的交叉作用,限制 HIV-1 和 Mtb 在合并感染期间的存活,为开发针对 HIV-1-Mtb 协同感染的宿主导向疗法提供新的治疗靶点和候选药物[71]。

这些研究表明,自噬调节剂通过增强自噬及其免疫调节功能,可有效杀灭胞内细菌,为多种感染性疾病的治疗提供了新的思路和方法。

## 6.2. 自噬在临床实践中的挑战与前景

尽管自噬调节剂在临床治疗中展现了巨大的潜力,但在实际应用中仍然面临一些挑战。首先,自噬的调节非常复杂,过度激活或抑制自噬可能会导致不良反应,如免疫抑制、慢性炎症等[72]。其次,自噬调节剂的选择性和副作用问题仍然需要进一步优化。例如,雷帕霉素虽然能够有效激活自噬,但也可能抑制某些免疫反应,导致宿主免疫系统的负面效应[73]。

此外,如何根据不同的病原体和临床情况,精确调控自噬反应,使其在增强抗菌免疫的同时,避免对宿主的负面影响,是未来研究的重要方向。虽然目前对于增强细胞自噬来进行胞内抗菌的研究已有很多,但是大都停留在初始研究,没有充分的考虑药品的副作用及其毒性,也没有针对转化的药品研究和临床试验进展,此种治疗的原理还停留在理论阶段,并没有迈向临床实践。

尽管如此,自噬调节作为一种新型的治疗策略,仍然充满前景。随着对自噬机制理解的不断深入,以及自噬调节剂的进一步优化,自噬将在抗菌免疫治疗中发挥越来越重要的作用。

这其中值得注意的是,自噬调节剂和抗生素的联合使用在研究中往往能取得积极的结果。联合疗法可以显著提高细菌的清除效率,其不仅能够直接抑制细菌的生长,还能够增强自噬反应从胞内杀菌,这种双重机制有助于突破细菌的耐药性屏障,所以其在治疗耐药性细菌感染时显得额外具有优势。例如,二甲双胍、雷帕霉素等自噬促进剂结合头孢类抗生素,可以显著提高巨噬细胞对耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)及结核分枝杆菌的清除效果;UroA 通过 PKB-FoxO 信号通路促进 Mtb 感染的巨噬细胞的自噬活化并结合异烟肼(INH)协同增强宿主对 Mtb H37Rv 的清除能力[70]。

以上协同作用不但增强了治疗耐药性细菌感染的抗菌效果,同时减少了抗生素的使用,进而减轻了抗生素带来的细菌耐药和抗生素大量使用的副作用,具有极强的临床意义。

## 7. 未来展望与研究方向

随着自噬在抗菌免疫中的重要性被逐渐认识,未来的研究将更多地聚焦于如何利用自噬调节来提升抗菌免疫反应,克服耐药性细菌的挑战。以下是几个可能的研究方向:

### 7.1. 精确调控自噬通路

自噬作为一个复杂的细胞过程,涉及多个分子和信号通路。未来的研究将侧重于精确调控自噬反应的强度和选择性,以避免过度激活或抑制自噬带来的负面效果。通过基因编辑技术、RNA 干扰技术等手段,靶向自噬通路中的关键分子,如 Beclin1、LC3、mTOR 等,可能为治疗细菌感染提供更为精确的策略。目前也研究出了许多新兴的自噬促进胞内细菌杀灭的机制,为后续药物的开发提供了靶点筛选和理论支持。比如可以通过靶向 SseJ-PHB2-介导的宿主线粒体自噬途径来抑制伤寒杆菌的感染[74]。TRIM27 是宿主对抗 Mtb 的防御因子,而 TRIM27-CREB1-TFEB 轴是一种潜在的基于 HDT 的结核病靶标,可增强宿主的自噬通量[75]。根据不同的激活原理可以生产出不同作用的药品,同时也可以根据疾病的具体发病机制针对性的选择药品,提高了治疗的效率。

虽然已有研究揭示了细菌如何逃避自噬的识别与清除,但许多细节尚未被完全了解。所以进一步探讨细菌与宿主细胞之间的相互作用,揭示细菌逃逸自噬的具体机制是寻求靶向这些逃逸机制的治疗策略的前提。

## 7.2. 自噬在免疫治疗中的应用

自噬与免疫系统的密切关系使其成为免疫治疗中的潜在靶点。未来的研究可能会探索如何将自噬调节与免疫检查点抑制剂、疫苗等免疫治疗方法结合,提高治疗效果。此外,结合自噬和免疫疗法,可能为治疗耐药性细菌和难治性感染提供新的思路。

## 7.3. 临床研究与转化应用

尽管已有许多基础研究表明自噬在抗菌免疫中发挥着重要作用,但将这些发现转化为临床治疗策略仍然是一个巨大的挑战。未来的临床研究将需要关注自噬调节剂的安全性、耐药性、效果评估等问题,并探索其在临床治疗中的实际应用。

目前大部分研究主要停留在通过自噬进行胞内抗菌的机制靶点研究,以及针对于这个机制而选择特定的药品进行验证,不考虑药品的安全属性等问题,而没有真正的考虑到临床的转化使用。

## 8. 结论

自噬作为细胞内抗菌免疫的核心机制之一,其在抗菌防御中的作用日益受到关注。自噬通过识别、包裹和降解细胞内的病原体,为宿主提供了强大的免疫防御能力。然而,细菌通过逃避自噬的机制,导致宿主免疫反应的失败,成为临床治疗中的一大难题。随着对自噬机制的深入理解,调节自噬的药物开发和临床应用有望为耐药性细菌感染提供新的治疗策略。

自噬不仅在抗菌免疫中发挥着重要作用,还通过调节免疫细胞的功能,促进抗原呈递、免疫激活和免疫记忆的形成。自噬的这一特性使其在免疫治疗和耐药性细菌感染治疗中具有广泛的应用潜力。虽然当前的研究已取得了一定进展,但如何精确调控自噬反应,克服副作用,并将其有效应用于临床,仍是未来研究的重要方向。

综上所述,自噬在细菌感染中的作用远超传统的免疫清除机制,它与免疫逃逸、耐药性细菌的清除以及免疫治疗密切相关。随着自噬调节剂的研发和免疫治疗的不断发展,未来有望为抗菌治疗提供全新的突破,尤其是在耐药性细菌面临严峻挑战的当下。

## 基金项目

重庆市博士后科学基金项目(CSTB2023NSCQ-BHX0033)。

## 参考文献

- [1] Galluzzi, L. and Green, D.R. (2019) Autophagy-Independent Functions of the Autophagy Machinery. *Cell*, **177**, 1682-1699. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.026>
- [2] Faruk, M.O., Ichimura, Y. and Komatsu, M. (2021) Selective Autophagy. *Cancer Science*, **112**, 3972-3978. <https://doi.org/10.1111/cas.15112>
- [3] Malik, A.A., Shariq, M., Sheikh, J.A., Fayaz, H., Srivastava, G., Thakuri, D., et al. (2024) Regulation of Type I Interferon and Autophagy in Immunity against *Mycobacterium tuberculosis*: Role of CGAS and Sting1. *Advanced Biology*, **8**, e2400174. <https://doi.org/10.1002/adbi.202400174>
- [4] Devenish, R.J. and Lai, S. (2014) Autophagy and Burkholderia. *Immunology & Cell Biology*, **93**, 18-24. <https://doi.org/10.1038/icb.2014.87>
- [5] Berton, S., Chen, L., Liang, Y.C., Xu, Z., Afriyie-Asante, A., Rajabalee, N., et al. (2022) A Selective PPM1A Inhibitor

- Activates Autophagy to Restrict the Survival of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Chemical Biology*, **29**, 1126-1139.e12. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2022.03.006>
- [6] Chen, X., Cao, X., Lei, Y., Rehemian, A., Zhou, W., Yang, B., *et al.* (2021) Distinct Persistence Fate of *Mycobacterium tuberculosis* in Various Types of Cells. *mSystems*, **6**, e0078321. <https://doi.org/10.1128/msystems.00783-21>
  - [7] Chen, D., Wu, L., Liu, X., Wang, Q., Gui, S., Bao, L., *et al.* (2024) *Helicobacter pylori* Caga Mediated Mitophagy to Attenuate the NLRP3 Inflammasome Activation and Enhance the Survival of Infected Cells. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 21648. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72534-5>
  - [8] Miao, C., Zhang, Y., Yu, M., Wei, Y., Dong, C., Pei, G., *et al.* (2023) HSPA8 Regulates Anti-Bacterial Autophagy through Liquid-Liquid Phase Separation. *Autophagy*, **19**, 2702-2718. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2223468>
  - [9] Ayibieke, A., Wajima, T., Kano, S., Chatterjee, N.S. and Hamabata, T. (2024) The Colonization Factor CS6 of Enterotoxigenic *Escherichia coli* Contributes to Host Cell Invasion. *Microbial Pathogenesis*, **190**, Article ID: 106636. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106636>
  - [10] Ma, K., Xian, W., Liu, H., Shu, R., Ge, J., Luo, Z., *et al.* (2024) Bacterial Ubiquitin Ligases Hijack the Host Deubiquitinase OTUB1 to Inhibit MTORC1 Signaling and Promote Autophagy. *Autophagy*, **20**, 1968-1983. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2353492>
  - [11] Lamark, T. and Johansen, T. (2021) Mechanisms of Selective Autophagy. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **37**, 143-169. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-120219-035530>
  - [12] Wang, S., Long, H., Hou, L., Feng, B., Ma, Z., Wu, Y., *et al.* (2023) The Mitophagy Pathway and Its Implications in Human Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 304. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01503-7>
  - [13] Zhu, H., Wang, J., Zhang, Q., Pan, X. and Zhang, J. (2023) Novel Strategies and Promising Opportunities for Targeted Protein Degradation: An Innovative Therapeutic Approach to Overcome Cancer Resistance. *Pharmacology & Therapeutics*, **244**, Article ID: 108371. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108371>
  - [14] Vargas, J.N.S., Wang, C., Bunker, E., Hao, L., Maric, D., Schiavo, G., *et al.* (2019) Spatiotemporal Control of ULK1 Activation by NDP52 and TBK1 during Selective Autophagy. *Molecular Cell*, **74**, 347-362.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.02.010>
  - [15] Kim, J., Kundu, M., Viollet, B. and Guan, K. (2011) AMPK and mTOR Regulate Autophagy through Direct Phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*, **13**, 132-141. <https://doi.org/10.1038/ncb2152>
  - [16] Morelli, E., Ginefra, P., Mastrodonato, V., Beznoussenko, G.V., Rusten, T.E., Bilder, D., *et al.* (2014) Multiple Functions of the SNARE Protein Snap29 in Autophagy, Endocytic, and Exocytic Trafficking during Epithelial Formation in *Drosophila*. *Autophagy*, **10**, 2251-2268. <https://doi.org/10.4161/15548627.2014.981913>
  - [17] Jian, F., Wang, S., Tian, R., Wang, Y., Li, C., Li, Y., *et al.* (2024) The STX17-SNAP47-VAMP7/VAMP8 Complex Is the Default SNARE Complex Mediating Autophagosome-Lysosome Fusion. *Cell Research*, **34**, 151-168. <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00916-x>
  - [18] Liu, J., Ming, S., Song, W., Meng, X., Xiao, Q., Wu, M., *et al.* (2021) B and T Lymphocyte Attenuator Regulates Autophagy in Mycobacterial Infection via the Akt/mTOR Signal Pathway. *International Immunopharmacology*, **91**, Article ID: 107215. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107215>
  - [19] Bi, J., Guo, Q., Gong, Y., Chen, X., Wu, H., Song, L., *et al.* (2024) Troglitazone Reduction of Intracellular *Mycobacterium tuberculosis* Survival via Macrophage Autophagy through Lkb1-Ampka Signaling. *The Journal of Infectious Diseases*, **231**, e553-e565. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae523>
  - [20] White, E. (2016) Autophagy and P53. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **6**, a026120. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026120>
  - [21] Ba, L., Gao, J., Chen, Y., Qi, H., Dong, C., Pan, H., *et al.* (2019) Allicin Attenuates Pathological Cardiac Hypertrophy by Inhibiting Autophagy via Activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR Signaling Pathways. *Phytomedicine*, **58**, Article ID: 152765. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.11.025>
  - [22] Zhang, R., Torracca, V., Yan, C., Lyu, H., Xiao, S., Guo, D., *et al.* (2025) VAMP8 Stabilization by DRAM1 Enables Autophagosome-Lysosome Fusion and Promotes Metastatic Extravasation. *Autophagy*, **21**, 2531-2533. <https://doi.org/10.1080/15548627.2025.2554794>
  - [23] Yan, Z., Han, J., Mi, Z., Wang, Z., Fu, Y., Wang, C., *et al.* (2025) GPNMB Disrupts SNARE Complex Assembly to Maintain Bacterial Proliferation within Macrophages. *Cellular & Molecular Immunology*, **22**, 512-526. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01272-z>
  - [24] Sui, X., Liang, X., Chen, L., Guo, C., Han, W., Pan, H., *et al.* (2016) Bacterial Xenophagy and Its Possible Role in Cancer: A Potential Antimicrobial Strategy for Cancer Prevention and Treatment. *Autophagy*, **13**, 237-247. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1252890>
  - [25] Bitto, N.J., Cheng, L., Johnston, E.L., Pathirana, R., Phan, T.K., Poon, I.K.H., *et al.* (2021) *Staphylococcus aureus*

- Membrane Vesicles Contain Immunostimulatory DNA, RNA and Peptidoglycan That Activate Innate Immune Receptors and Induce Autophagy. *Journal of Extracellular Vesicles*, **10**, e12080. <https://doi.org/10.1002/jev2.12080>
- [26] Valdebenito, E.A., Azúa, M., Silva-Sarmiento, D., Ojeda, N., Mercado, L. and Valenzuela, C.A. (2025) Immune-Like Response and Autophagy Modulation in Gill Epithelial Cells of Rainbow Trout Challenged with *Piscirickettsia salmonis*. *Fish & Shellfish Immunology*, **167**, Article ID: 110878. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2025.110878>
- [27] Pandey, S., Kawai, T. and Akira, S. (2014) Microbial Sensing by Toll-Like Receptors and Intracellular Nucleic Acid Sensors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **7**, a016246. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016246>
- [28] Liu, C.H., Liu, H. and Ge, B. (2017) Innate Immunity in Tuberculosis: Host Defense vs Pathogen Evasion. *Cellular & Molecular Immunology*, **14**, 963-975. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.88>
- [29] Kayagaki, N., Warming, S., Lamkanfi, M., Walle, L.V., Louie, S., Dong, J., et al. (2011) Non-Canonical Inflammasome Activation Targets Caspase-11. *Nature*, **479**, 117-121. <https://doi.org/10.1038/nature10558>
- [30] Guo, M., Li, R., Xiao, Q., Fan, X., Li, N., Shang, Y., et al. (2018) Protective Role of Rabbit Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-2 (NOD2)-Mediated Signaling Pathway in Resistance to Enterohemorrhagic *Escherichia coli* Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **8**, Article No. 220. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00220>
- [31] Gao, Y., Yang, Y., Wei, J., Yue, J., Wang, Y., Zhang, Q., et al. (2023) Lncgm1082-Mediated NLRC4 Activation Drives Resistance to Bacterial Infection. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 475-488. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00995-1>
- [32] Shariq, M., Quadir, N., Alam, A., Zarin, S., Sheikh, J.A., Sharma, N., et al. (2022) The Exploitation of Host Autophagy and Ubiquitin Machinery by *Mycobacterium tuberculosis* in Shaping Immune Responses and Host Defense during Infection. *Autophagy*, **19**, 3-23. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.2021495>
- [33] Xie, W., Tian, S., Yang, J., Cai, S., Jin, S., Zhou, T., et al. (2022) OTUD7B Deubiquitinates Sqstm1/p62 and Promotes IRF3 Degradation to Regulate Antiviral Immunity. *Autophagy*, **18**, 2288-2302. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2026098>
- [34] Rodrigues, P.M., Sousa, L.G., Perrod, C., Maceiras, A.R., Ferreira, P., Pombinho, R., et al. (2022) LAMP2 Regulates Autophagy in the Thymic Epithelium and Thymic Stroma-Dependent CD4 T Cell Development. *Autophagy*, **19**, 426-439. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2074105>
- [35] Pahari, S., Negi, S., Aqdas, M., Arnett, E., Schlesinger, L.S. and Agrewala, J.N. (2019) Induction of Autophagy through CLEC4E in Combination with TLR4: An Innovative Strategy to Restrict the Survival of *Mycobacterium tuberculosis*. *Autophagy*, **16**, 1021-1043. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1658436>
- [36] Sebastián, V.P., Moreno-Tapia, D., Melo-González, F., Hernández-Cáceres, M.P., Salazar, G.A., Pardo-Roa, C., et al. (2022) Limited Heme Oxygenase Contribution to Modulating the Severity of *Salmonella* Enterica Serovar Typhimurium Infection. *Antioxidants*, **11**, Article No. 1040. <https://doi.org/10.3390/antiox11061040>
- [37] Wang, L., Yan, J., Niu, H., Huang, R. and Wu, S. (2018) Autophagy and Ubiquitination in *Salmonella* Infection and the Related Inflammatory Responses. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **8**, Article No. 78. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00078>
- [38] Gatica, D., Alsaadi, R. and Russell, R.C. (2025) *Salmonella* Typhimurium Exploits the Reticulophagy/Erphagy Receptor RETREG1 to Promote Infection. *Autophagy*, **21**, 3416-3418. <https://doi.org/10.1080/15548627.2025.2551672>
- [39] Gatica, D., Alsaadi, R.M., El Hamra, R., Li, B., Mueller, R., Miyazaki, M., et al. (2025) The ER-Phagy Receptor FAM134B Is Targeted by *Salmonella* Typhimurium to Promote Infection. *Nature Communications*, **16**, Article No. 2923. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58035-7>
- [40] Xu, Y., Zhou, P., Cheng, S., Lu, Q., Nowak, K., Hopp, A., et al. (2019) A Bacterial Effector Reveals the V-ATPase-ATG16L1 Axis That Initiates Xenophagy. *Cell*, **178**, 552-566.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.007>
- [41] Jiang, L., Wang, P., Song, X., Zhang, H., Ma, S., Wang, J., et al. (2021) *Salmonella* Typhimurium Reprograms Macrophage Metabolism via T3SS Effector SopE2 to Promote Intracellular Replication and Virulence. *Nature Communications*, **12**, Article No. 879. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21186-4>
- [42] Lisowski, C., Dias, J., Costa, S., Silva, R.J., Mano, M. and Eulalio, A. (2021) Dysregulated Endolysosomal Trafficking in Cells Arrested in the G<sub>1</sub> Phase of the Host Cell Cycle Impairs *Salmonella* Vacuolar Replication. *Autophagy*, **18**, 1785-1800. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1999561>
- [43] Peng, X., Pu, F., Zhou, F., Dai, X., Xu, F., Wang, J., et al. (2025) Has-miR-30c-1-3p Inhibits Macrophage Autophagy and Promotes *Mycobacterium tuberculosis* Survival by Targeting ATG4B and ATG9B. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 10240. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94452-w>
- [44] Saini, N.K., Baena, A., Ng, T.W., Venkataswamy, M.M., Kennedy, S.C., Kunnath-Velayudhan, S., et al. (2016) Suppression of Autophagy and Antigen Presentation by *Mycobacterium tuberculosis* PE\_PGRS47. *Nature Microbiology*, **1**, Article No. 16133. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.133>
- [45] Barik, S., Panda, A.K., Biswas, V.K., Das, S., Chakraborty, A., Beura, S., et al. (2024) Lysine Acetylation of Hsp16.3:

- Effect on Its Structure, Chaperone Function and Influence towards the Growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Biological Macromolecules*, **268**, Article No. 131763. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131763>
- [46] Mittal, E. and Philips, J.A. (2024) The *Mycobacterium tuberculosis* Lipid, PDIM, Inhibits the NADPH Oxidase and Autophagy. *Autophagy*, **21**, 684-685. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2439928>
- [47] Zheng, W., Borja, M., Dorman, L.C., Liu, J., Zhou, A., Seng, A., *et al.* (2025) Single-Cell Analysis Reveals *Mycobacterium tuberculosis* ESX-1-Mediated Accumulation of Permissive Macrophages in Infected Mouse Lungs. *Science Advances*, **11**, eadq8158. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adq8158>
- [48] Shariq, M., Quadir, N., Sharma, N., Singh, J., Sheikh, J.A., Khubaib, M., *et al.* (2021) *Mycobacterium tuberculosis* Ripa Dampens Tlr4-Mediated Host Protective Response Using a Multi-Pronged Approach Involving Autophagy, Apoptosis, Metabolic Repurposing, and Immune Modulation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 636644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636644>
- [49] Festjens, N., Bogaert, P., Batni, A., Houthuys, E., Plets, E., Vanderschaeghe, D., *et al.* (2011) Disruption of the SapM Locus in *Mycobacterium bovis* BCG Improves Its Protective Efficacy as a Vaccine against *M. tuberculosis*. *EMBO Molecular Medicine*, **3**, 222-234. <https://doi.org/10.1002/emmm.201000125>
- [50] Zhang, W., Dong, C. and Xiong, S. (2024) Mycobacterial SapM Hampers Host Autophagy Initiation for Intracellular Bacillary Survival via Dephosphorylating Raptor. *iScience*, **27**, Article ID: 109671. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109671>
- [51] Ge, P., Lei, Z., Yu, Y., Lu, Z., Qiang, L., Chai, Q., *et al.* (2021) *M. tuberculosis* PknG Manipulates Host Autophagy Flux to Promote Pathogen Intracellular Survival. *Autophagy*, **18**, 576-594. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1938912>
- [52] Bach, H., Papavinasundaram, K.G., Wong, D., Hmama, Z. and Av-Gay, Y. (2008) *Mycobacterium tuberculosis* Virulence Is Mediated by PtpA Dephosphorylation of Human Vacuolar Protein Sorting 33b. *Cell Host & Microbe*, **3**, 316-322. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.03.008>
- [53] Wang, L., Wu, J., Li, J., Yang, H., Tang, T., Liang, H., *et al.* (2020) Host-Mediated Ubiquitination of a Mycobacterial Protein Suppresses Immunity. *Nature*, **577**, 682-688. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1915-7>
- [54] Nakagawa, I. (2013) *Streptococcus pyogenes* Escapes from Autophagy. *Cell Host & Microbe*, **14**, 604-606. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.11.012>
- [55] Liu, W., Zhou, Y., Peng, T., Zhou, P., Ding, X., Li, Z., *et al.* (2018) N<sup>ε</sup>-Fatty Acylation of Multiple Membrane-Associated Proteins by Shigella IcsB Effector to Modulate Host Function. *Nature Microbiology*, **3**, 996-1009. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0215-6>
- [56] Gluschko, A., Farid, A., Herb, M., Grumme, D., Krönke, M. and Schramm, M. (2021) Macrophages Target *Listeria monocytogenes* by Two Discrete Non-Canonical Autophagy Pathways. *Autophagy*, **18**, 1090-1107. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1969765>
- [57] Wang, C., Bauckman, K.A., Ross, A.S.B., Symington, J.W., Ligon, M.M., Scholtes, G., *et al.* (2018) A Non-Canonical Autophagy-Dependent Role of the ATG16L1T300A Variant in Urothelial Vesicular Trafficking and Uropathogenic *Escherichia coli* Persistence. *Autophagy*, **15**, 527-542. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1535290>
- [58] Sadaghian Sadabad, M., Regeling, A., de Goffau, M.C., Blokzijl, T., Weersma, R.K., Penders, J., *et al.* (2014) The ATG16L1-T300A Allele Impairs Clearance of Pathosymbionts in the Inflamed Ileal Mucosa of Crohn's Disease Patients. *Gut*, **64**, 1546-1552. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307289>
- [59] Intemann, C.D., Thye, T., Sievertsen, J., Owusu-Dabo, E., Horstmann, R.D. and Meyer, C.G. (2009) Genotyping of IRGM Tetranucleotide Promoter Oligorepeats by Fluorescence Resonance Energy Transfer. *BioTechniques*, **46**, 58-60. <https://doi.org/10.2144/000113045>
- [60] Xie, H., Li, C., Zhang, M., Zhong, N. and Chen, L. (2017) Association between IRGM Polymorphisms and Tuberculosis Risk: A Meta-Analysis. *Medicine*, **96**, e8189. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008189>
- [61] Na, S.Y., Park, S.S. and Seo, J.K. (2015) Genetic Polymorphisms in Autophagy-associated Genes in Korean Children with Early-Onset Crohn Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **61**, 285-291. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000796>
- [62] Rüegg, C., Hersberger, M., Wusk, B., Rentsch, K., Kullak-Ublick, G.A., Eckardstein, A.V., *et al.* (2004) Detection of the Arg702Trp, Gly908Arg and Leu1007fsinsC Polymorphisms of the NOD2/CARD15 Gene by Real-Time PCR with Melting Curve Analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, **42**, 494-498. <https://doi.org/10.1515/cclm.2004.084>
- [63] Yazdanyar, S., Weischer, M. and Nordestgaard, B.G. (2009) Genotyping for NOD2 Genetic Variants and Crohn Disease: A Meta-Analysis. *Clinical Chemistry*, **55**, 1950-1957. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.127126>
- [64] Kleinnijenhuis, J., Oosting, M., Plantinga, T.S., van der Meer, J.W.M., Joosten, L.A.B., Crevel, R.V., *et al.* (2011) Autophagy Modulates the *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Cytokine Response. *Immunology*, **134**, 341-348. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03494.x>

- 
- [65] Wang, J., Sha, J., Strong, E., Chopra, A.K. and Lee, S. (2022) FDA-Approved Amoxapine Effectively Promotes Macrophage Control of Mycobacteria by Inducing Autophagy. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0250922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02509-22>
- [66] (2022) Global Mortality Associated with 33 Bacterial Pathogens in 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet (London, England)*, **400**, 2221-2248.
- [67] Fernandez-Soto, P., Bruce, A.J.E., Fielding, A.J., Cavet, J.S. and Tabernero, L. (2019) Mechanism of Catalysis and Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* SapM, Implications for the Development of Novel Antivirulence Drugs. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10315. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46731-6>
- [68] Fernández-Soto, P., Casulli, J., Solano-Castro, D., Rodríguez-Fernández, P., Jowitt, T.A., Travis, M.A., *et al.* (2021) Discovery of Uncompetitive Inhibitors of SapM That Compromise Intracellular Survival of *Mycobacterium tuberculosis*. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 7667. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87117-x>
- [69] Liu, F., Wu, J., Shen, J., Zhang, H., Liu, Y., Sun, J., *et al.* (2025) Saikosaponin a Targets HDAC6 to Inhibit *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Macrophage Pyroptosis via Autophagy-Mediated NLRP3 Inflammasome Inactivation. *Phytomedicine*, **142**, Article ID: 156693. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156693>
- [70] Xu, W., Wu, Y., Yang, M., Zhou, J., Zhu, L., Ma, X., *et al.* (2025) Mir-107-Enriched Exosomes Promote ROS/Wnt/Autophagy, Inhibit Intracellular Mycobacterial Growth and Attenuate Lung Infection. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1567167. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1567167>
- [71] Zhou, X., Zhang, S., Ou, M., Tao, H., Cao, T., Li, L., *et al.* (2025) Berbamine Promotes Autophagy and GPX4 Expression through Inducing Abundant ROS to Restrict HIV-1 and Mtb Coinfection in Macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, **117**, qiaf095. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiaf095>
- [72] He, C. and Klionsky, D.J. (2009) Regulation Mechanisms and Signaling Pathways of Autophagy. *Annual Review of Genetics*, **43**, 67-93. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-102808-114910>
- [73] Li, J., Kim, S.G. and Blenis, J. (2014) Rapamycin: One Drug, Many Effects. *Cell Metabolism*, **19**, 373-379. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.001>
- [74] Sun, D., Gou, H., Zhang, Y., Li, J., Dai, C., Shen, H., *et al.* (2025) Salmonella Typhimurium Persistently Infects Host via Its Effector SseJ-Induced PHB2-Mediated Mitophagy. *Autophagy*, **21**, 1228-1244. <https://doi.org/10.1080/15548627.2025.2462511>
- [75] Zhao, D., Qiang, L., Lei, Z., Ge, P., Lu, Z., Wang, Y., *et al.* (2024) TRIM27 Elicits Protective Immunity against Tuberculosis by Activating TFEB-Mediated Autophagy Flux. *Autophagy*, **20**, 1483-1504. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2321831>