

自噬在类风湿关节炎病理机制中的研究现状

Research status of autophagy in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

漆文霞¹, 王 钢², 闫彦峰³,
田杰祥², 王 涛², 魏 勇²,
汪湛东¹, 张媛媛²

(1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学 附属医院 风湿骨病科, 甘肃兰州 730020; 3. 甘肃中医药大学 第四附属医院 呼吸与危重症医学科, 甘肃兰州 730060)

QI Wen-xia¹, WANG Gang²,
YAN Yan-feng³, TIAN Jie-xiang²,
WANG Tao², WEI Yong²,
WANG Zhan-dong¹,
ZHANG Yuan-yuan²

(1. School of Traditional Chinese of Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Rheumatology and Orthopedics, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, Gansu Province, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Fourth Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730060, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860858, 81960832); 甘肃省科技基金资助项目(22JR11RA131)

作者简介: 漆文霞(1995-), 女, 博士研究生, 主要从事中西医结合防治风湿病的相关研究

通信作者: 王钢, 主任医师, 博士生导师

MP: 18419379458

E-mail: 1256935844@qq.com

摘要:随着分子生物学和细胞生物学的深入, 自噬的调控机制被逐渐揭示, 为众多疾病的治疗提供了新的思路。自噬可能与成纤维样滑膜细胞的凋亡抵抗、骨代谢平衡紊乱、抗原提呈等病理变化密切相关, 调节自噬平衡可能是治疗类风湿关节炎(RA)的重要方法。本文就自噬在RA的病理机制做一综述, 以期后期的研究提供理论依据。

关键词:类风湿关节炎; 自噬; 病理机制; 研究现状

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.023

中图分类号:R97 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)02-0264-05

Abstract: With the deepening of molecular biology and cell biology research, the regulatory mechanism of autophagy has been gradually revealed, providing new ideas for the treatment of numerous diseases. Autophagy may be closely related to pathological changes such as apoptosis resistance of fibroblast-like synoviocytes, disturbances in bone metabolic homeostasis, and antigen presentation, the regulation of autophagy homeostasis may be an important approach for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). In this paper, we provide a review on the pathological mechanism of autophagy in RA, with a view to providing a theoretical basis for later studies.

Key words: rheumatoid arthritis; autophagy; pathomechanism; research status

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的慢性自身免疫性疾病^[1]。自噬是细胞内的关键生理过程, 通过自我分解及回收老化的蛋白质和细胞器, 以保持细胞内环境的平衡和稳定。这一机制不仅能够清除细胞内的异常蛋白质、受损细胞器和病原体, 还可以在饥饿、缺氧和其他应激条件下, 为细胞提供所需的营养物质, 以维持其生存和功能。自噬异常(不足或过度)可以导致疾病的发生^[2]。研究发现, 自噬参与RA滑膜炎反应、骨代谢紊乱及抗原提呈等病理过程^[3]。有研究表明, 抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和白细胞介素(interleukin, IL)-6相关药物可以降低细胞自噬水平^[4-5], 抑制自噬能够减少实验性关节炎模型小鼠破骨细胞(osteoclast, OC)的数量, 减轻骨侵蚀的程度^[6]。本研究通过探索自噬参与RA的病理机制, 以期后期的研究提供理论依据。

1 自噬的过程及调控机制

自噬过程分为起始、延伸、成熟和结束4个阶段。自噬途径在细胞受到外界刺激或者细胞的内部环境发生变化时就会被触发启动。

在这个过程中,细胞会形成双层膜结构,这种结构称为自噬小泡。自噬小泡不断扩张,将待降解的物质封装其中,随后形成自噬小体。自噬小体与溶酶体结合时,形成自噬溶酶体。这个复合结构中的酶将分解封装的物质,释放出有用的成分,以供细胞再利用。自噬过程由多种自噬相关蛋白调控。其中,Beclin-1 又名自噬相关蛋白 6 (autophagy-related protein 6, Atg6),是一种关键的调节蛋白。Beclin-1 与磷脂酰肌醇 3-激酶 (vacuolar protein sorting 34, Vps34) 结合形成复合物,这促进了自噬小泡的生成。Vps34 通过催化磷脂酰肌醇的磷酸化反应产生磷脂酰肌醇磷酸 (phosphatidylinositol-3-phosphate, PI3P),这对自噬过程至关重要^[7]。当细胞接收到特定信号时,微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3, LC3) 会经历从 LC3-I 转变为 LC3-II,这是通过 Atg3 和 Atg7 介导的泛素样修饰实现的。LC3-II 在细胞自噬过程中扮演着至关重要的角色,其水平变化可以反映出细胞自噬活性的水平。

在细胞自噬中,Atg5 扮演着关键角色。首先,Atg5 与 Atg12 结合形成一个复合物,然后与 Atg16L1 结合形成 Atg16L1-Atg5-Atg12 复合物,这一过程对于自噬小泡的形成意义重大^[8]。STX17 (Syntaxin-17) 是一个细胞膜蛋白,属于 SNARE 蛋白家族,主要分布在细胞质膜和内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 膜之间,在自噬过程中与其他 SNARE 蛋白质相互作用。在自噬诱导发生后,Beclin-1 会与其他蛋白质,如空泡蛋白分选 15 (Ambra1)、自噬相关蛋白 14 联素 (autophagy related 14 like, Atg14L) 等,结合形成一个复合物,这个复合物促进了自噬体的组装过程。接着,自噬体与溶酶体膜融合,从而启动自噬过程。Atg14 与 Beclin-1 和 STX17 之间的相互作用是自噬体与内溶酶体融合的关键步骤^[9]。自噬小体通常显示为双层膜结构,内含受损细胞器,或呈现为单层膜结构,包裹着待降解的细胞成分。

磷酸肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物西罗莫司靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路在调节自噬方面是至关重要的。当 PI3K 活化时,其促使底物磷脂酰肌醇磷酸化成 PI3P,并启动 Akt 的激活。激活的 Akt 通过调节凋亡因子含量和促凋亡蛋白活性^[10]。PI3K 激活后生成 PI3P,进而招募自噬相关蛋白形成自噬体。Akt 又能够抑制自噬的启动,mTOR 作为关键的负调节因子,在被抑制时会促进自噬的发生。因此,调节该信号通路的活性可

能为治疗与自噬相关的疾病提供潜在的治疗靶点。自噬是一个高度调控的生理过程,通过其参与的多个信号通路和蛋白因子,细胞能够根据外界环境和内部需求来调节自身的代谢和生存状态。

2 自噬参与类风湿关节炎的病理机制

2.1 自噬参与成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLSs) 的调控

在 RA 中,FLSs 过度增殖会释放多种炎性细胞因子、趋化因子和基质降解酶,造成长时间的炎症反应和关节损伤。RA 特征之一是 FLSs 的异常增殖和凋亡失衡。在 RA 的早期阶段,FLSs 可能通过启动自噬途径来清除受损的细胞器,以减轻滑膜细胞的损伤并促进细胞的生存和修复。通过自噬,FLSs 可以分解受损的细胞器,清除细胞内的代谢产物和异常蛋白质,从而维持细胞内环境的稳定。

血小板来源生长因子受体 α 亚型 (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α) 是一种细胞膜受体,主要与血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 结合调节细胞活性。在 RA 中,PI3K/Akt/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路可以被 PDGFR α 激活,使得 FLSs 的自噬过程被抑制,导致 FLSs 凋亡水平降低,呈持续增殖状态^[11]。高水平的自噬增加了 FLSs 的凋亡抵抗力,加速 RA 进展。ZHU 等^[12] 用免疫组化法分析自噬相关蛋白表达水平发现,RA 患者滑膜组织中 LC3-II、Beclin-1 及 Atg5 的表达水平分别为 7.3 ± 1.9 、 8.3 ± 0.9 和 8.5 ± 0.9 ,均显著高于骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 患者 (1.2 ± 0.4 、 1.6 ± 0.8 和 1.7 ± 0.8),在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。

自噬还可以通过调节细胞内能量平衡和维持滑膜细胞的稳态来促进 FLSs 的生存。在 RA 中,滑膜细胞的过度增殖可能与其异常代谢有关。ER 参与蛋白质的合成、折叠与修饰及脂质的合成。当细胞内发生各种变化导致 ER 稳态失衡时,ER 腔内未折叠蛋白或错误折叠蛋白就会聚集起来,发生 ER 应激反应。ER 应激反应通过调节细胞内蛋白质合成和分解的平衡来减轻 ER 的负担,并防止错误折叠蛋白的进一步积聚。ER 应激的主要信号通路包括肌醇需酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、ER 膜激酶 (PKR-like ER kinase, PERK) 和激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 等,其会激活一系列的信号传导途径,以调节细胞内的基因表达、蛋白合成和降解,从而促进细胞恢复 ER 稳态。如果 ER 应激无法有效被调

节或持续存在,可能会导致细胞发生凋亡或炎症反应,从而影响细胞的功能和生存。XU等^[13]通过斯皮尔曼分析法研究RA患者FLSs中TUNEL阳性(凋亡细胞)与Beclin-1、LC3-II相对灰度值之间的相关性,结果显示,其均呈负相关($r = -0.7404$, $r = -0.8937$, 均 $P < 0.01$),因此推测FLSs自噬与凋亡蛋白表达在RA患者滑膜组织中呈负相关,这一变化可能与ER应激有关。

FLSs在RA中凋亡水平降低,导致细胞过度增殖,分泌大量细胞因子、基质蛋白酶及血管内皮细胞等,这些蛋白质在ER发生错误折叠并聚集,就会触发ER应激。在应激反应发生后,自噬活性增强,继而维持FLSs的持续增殖,增加炎症因子分泌和自身抗体表达^[14]。此外,滑膜组织中炎症因子也会增加FLSs中ER应激标志物的表达,使得滑膜组织表现出高度的ER应激状态,二者彼此促进,导致恶性循环^[15]。WNAG等^[16]检测了OA患者和RA患者滑膜中ER应激/自噬蛋白的表达情况,结果显示,相较于OA患者,糖调节蛋白78(glucose-regulated protein, GRP78)、内质网调节性RNA激酶-1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)在RA患者滑膜中的表达水平更高(GRP78: 50.75% vs. 74.06%; IRE1: 62.29% vs. 93.76%, 均 $P < 0.05$)。DAI等^[17]研究发现,当RA-HFLS和成人成纤维细胞样滑膜细胞(human fibroblast-like synovial cell, HFLS)用 $30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ TNF- α 处理48 h时,RA-FLS组和HFLS组的自噬分别增加了3.2倍和3.0倍。因此,自噬在FLSs的增殖与凋亡过程中具有重要的调节作用。

2.2 自噬参与骨代谢调控过程

在正常的生理条件下,成骨细胞(osteoblasts, OBs)和OCs维持动态平衡以保证正常的骨代谢。在RA中,多种炎性介质及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)大量释放,使得骨稳态转变为分解代谢表型,导致骨组织破坏。自噬相关蛋白参与调节骨代谢过程,在维持骨稳态中起着关键作用。OCs起源于单核细胞-巨噬细胞谱系,在受到核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)受体激活因子配体(recombinant receptor activator of NF- κB , RANKL)的刺激后,破骨细胞前体细胞(如骨髓来源的巨噬细胞)变成多核细胞,通过分泌溶酶体和肌动蛋白环的褶皱边缘来降解骨基质,在骨稳态中担任骨吸收功能。

TNF- α 是RA发病的关键,其能够诱导自噬相关蛋白的表达,激活自噬,提高Beclin-1表达,诱导

OCs生成,使骨吸收能力增强。LIN等^[18-19]研究发现,用 $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ RANKL诱导OCs时,Atg7、Beclin-1 mRNA表达水平分别为21.02%和20.95%,而用 $200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ TNF- α 继续诱导干预后,Atg7、Beclin-1 mRNA表达水平分别为80.82%和87.64%,均明显升高(均 $P < 0.05$)。相较于Atg7自噬基因敲除前,敲除后OCs相关基因酒石酸抗性酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)和编码骨特异性半胱氨酸蛋白酶(cathepsin K, CTSK)的表达均被显著下调(1.3 ± 0.5 vs. 0.6 ± 0.3 , 1.1 ± 0.3 vs. 0.4 ± 0.1 , 均 $P < 0.05$)^[18-19]。Beclin-1是自噬体启动子的核心成分,其通过自身的泛素化调节活化T细胞核因子1蛋白(nuclear factor of activated T cells, cytoplasmic 1, NFATc1)对OCs的分化。此外,OCs的骨破坏功能需要依赖Rab蛋白7(Ras-related protein Rab-7a, Rab7),并且Atg5在皱褶边缘的定位也是必要的,而增加自噬可以促进骨细胞皱褶边缘的形成^[20-21]。

骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是一种重要的骨吸收抑制药,通过抑制OC的形成和骨吸收,帮助维持骨骼健康。ZHAO等^[22]研究显示,用 $80 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ OPG处理OCs 3 h后与正常诱导的OCs相比,LC3-II表达水平显著升高(33.11% vs. 62.98%, $P < 0.05$),P62表达水平显著下降(71.93% vs. 32.69%, $P < 0.05$)。因此,通过调节自噬活性,有望抑制OCs的过度激活,减轻骨破坏,同时促进OBs的分化,加速骨修复,改善骨破坏。

2.3 自噬参与调节瓜氨酸化抗体的产生

抗原被加工、分解成多肽片段后,与MHC分子结合形成抗原肽-MHC复合体,并呈现给T淋巴细胞,这是抗原提呈的重要步骤。自噬能够有效促进细胞溶质抗原的产生和呈递。在MHC-II类分子抗原呈递的过程中,约有1/4的抗原来自细胞内部。细胞内部蛋白质降解的一个重要途径是自噬。自噬在降解侵入细胞内的病原微生物的同时,也将这些病原微生物的抗原呈递到MHC-II类分子上。这些抗原复合物被机体免疫系统的T细胞和自然杀伤细胞识别,从而为特定病原的特异性免疫反应提供条件^[23]。研究发现,自噬的增加会使RA中免疫系统识别瓜氨酸化肽,进而产生抗瓜氨酸肽抗体,且瓜氨酸化的发生可能就在自噬囊泡中^[24]。当抗原接触自噬囊泡后,巨噬细胞、树突状细胞及B细胞就会发生自噬以产生瓜氨酸肽^[24]。

抗环瓜氨酸肽抗体是RA高度特异性指标。对RA患者单核细胞的研究发现,自噬与抗环瓜氨酸肽

抗体之间有较强的关联性^[25]。自噬增强可能促进 FLSs 中瓜氨酸化蛋白的产生。IRELAND 等^[24]用流式细胞术分析 30 例 RA 患者滑膜组织中 LC3 - II 的表达,随后通过皮尔逊相关分析发现,LC3 - II 和抗环瓜氨酸肽抗体 (anti - cyclic citrullinated peptide, 抗 CCP) 之间存在明显的相关性 ($P < 0.01$), 因此推测 RA 患者的滑膜细胞中, LC3 - II 的表达水平与抗 CCP 的水平具有一定的相关性。

肽基精氨酸脱亚胺酶 (peptidylarginine deiminase, PAD) 参与将精氨酸转化为瓜氨酸的过程。SORICE 等^[26]研究显示, 用 $200 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 西罗莫司干预 FLSs 后与空白对照组相比, PAD - 4 表达水平明显增高 (225 ± 88 vs. 100 ± 33 , $P < 0.05$)。MANGANELLI 等^[27]研究报道, 自噬可能参与 FLSs 蛋白的氨基甲酰化过程。张贝^[28]研究表明, RA 患者血清中抗氨基甲酰化蛋白质 (C - reactive protein, CarP) 抗体水平为 31.2%, 均明显高于 OA 患者 (15.0%) 和强直性脊柱炎患者 (18.2%; 均 $P < 0.05$), 与抗 CarP 抗体阴性 RA 患者发生骨破坏的风险相比 (47.0%), 抗 CarP 抗体阳性的 RA 组患者发生骨破坏的风险更高 (74.4%, $P < 0.05$)。因此, 自噬通过影响瓜氨酸化过程以及调控相关免疫反应, 促进了瓜氨酸化抗体的产生。

2.4 自噬参与氧化应激反应

氧化应激通过增强炎症反应, 诱导凋亡细胞坏死及破坏免疫耐受等途径参与 RA 病理过程。FILOMENI 等^[29]研究发现, RA 患者存在氧化防御系统活性降低, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增多、脂质过氧化、蛋白质氧化等。此外, 细胞增殖、血管生成会导致缺氧, ROS 增多, 促进瓜氨酸化蛋白的产生。当 ROS 增多时, 其可能会对细胞内的各种成分造成损伤, 进而引发细胞损伤。通过自噬清除受损细胞器 (如线粒体), 可以减少细胞内 ROS 的产生, 从而降低氧化应激的程度^[29]。

在低氧条件下, 缺氧诱导因子 1α (hypoxia - inducible factor 1 - α , HIF - 1α) 表达增多, 激活下游靶基因, 使得细胞因子、趋化因子、MMP 及促血管生成介质大量表达, 促进 RA 病程。HIF - 1α 介导的缺氧应激是启动自噬过程的强烈信号。当细胞受到缺氧等刺激, 无法提供机体所需的能量时, 自噬机制就会被激活。WANG 等^[30]研究表示, 用 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ H_2O_2 处理 RA - FLSs 12 h 后与正常培养的 RA - FLSs 相比, B 细胞淋巴瘤 - 2 基因 (B - cell lymphoma 2, Bcl - 2; 88.52% vs. 41.33%) 表达水平显著上调 ($P < 0.05$), LC3 - II (8.33% vs. 26.04%)、Beclin - 1

(10.16% vs. 26.56%) 和 Bax (19.49% vs. 41.33%) 表达水平均显著下降 (均 $P < 0.05$), 这说明氧化应激导致 FLSs 线粒体功能障碍, 自噬水平下调, 导致 RA - FLSs 异常增殖。因此, 氧化应激通过抑制线粒体自噬促进 RA 的发病机制。

3 讨论

RA 是一种慢性炎症性疾病, 主要表现为关节的持续炎症和逐渐加重的组织损伤。自噬作为细胞生物学领域的重要研究内容, 通过调控细胞内环境的稳态和去除损伤细胞, 在 RA 的病理机制中扮演了关键角色。具体而言, 自噬影响滑膜细胞的炎症反应、骨质代谢、免疫细胞的功能以及氧化应激水平, 从而对 RA 的病情进展和整体病理状态产生影响。自噬在清除炎症介质、调节免疫反应和保护关节软骨等方面发挥重要作用。

通过基因组学研究, 可以识别与自噬相关的易感基因, 并为个性化治疗提供依据。同时, 用现代生物学技术, 如单细胞测序、CRISPR - Cas9 基因编辑和多组学分析等, 深入研究自噬在 RA 中的具体机制, 将帮助医药工作者更全面地了解自噬在 RA 的作用及其调控网络。基于对自噬机制的深入了解, 设计和开发针对自噬相关靶点的药物, 可能为 RA 的治疗提供新的选择。

参考文献:

- [1] DI MATTEO A, BATHON J M, EMERY P. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10416): 2019—2033.
- [2] JESSOP F, HAMILTON R F, RHODERICK J F, et al. Autophagy deficiency in macrophages enhances NLRP3 inflammasome activity and chronic lung disease following silica exposures [J/OL]. *J Can J Ophthalmol*, 2016, 309: 101—110. 2016 - 09 - 01 [2024 - 05 - 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27594529/>.
- [3] DING J T, HONG F F, YANG S L. Roles of autophagy in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40 (11): 2179—2187.
- [4] CHEN Y, CHANG C, CHEN H, et al. Association between autophagy and inflammation in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic therapy [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20 (1): 268.
- [5] ZHU L, WANG H, WU Y, et al. The autophagy level is increased in the synovial tissues of patients with active rheumatoid arthritis and is correlated with disease severity [J/OL]. *J Mediators Inflamm*, 2017: 7623145. 2017 - 02 - 01 [2024 - 05 - 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255205/>.
- [6] MONTASERI A, GIAMPIETRI C, ROSSI M, et al. The role of autophagy in osteoclast differentiation and bone resorption function [J/OL]. *J Biomolecules*, 2020, 10: 1398. 2020 - 09 - 30 [2024 - 05 - 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008140/>.
- [7] ZHU M, DENG G, XING C, et al. Beclin2 - mediated non -

- canonical autophagy in innate immune signaling and tumor development [J]. *Autophagy*, 2020, 16(12): 2310—2312.
- [8] RUNWAL G, STAMATAKOU E, SIDDIQI F H, *et al.* LC3 - positive structures are prominent in autophagy deficient cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10147.
- [9] DIAO J, LIU R, RONG Y, *et al.* ATG14 promotes membrane tethering and fusion of autophagosomes to endolysosomes [J]. *Nature*, 2015, 520(7548): 563—566.
- [10] 翁文玉, 郝烨华, 张瑜生, 等. 线粒体途径相关信号通路对成骨细胞凋亡的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1665—1670.
- [11] XU K, CAI Y S, LU S M, *et al.* Autophagy induction contributes to the resistance to methotrexate treatment in rheumatoid arthritis fibroblast - like synovial cells through high mobility group box chromosomal protein 1 [J/OL]. *J Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 374. 2015 - 12 - 23 [2024 - 05 - 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702616/>.
- [12] 陈浩凡, 马燕妮, 陈健文, 等. 红花黄色素上调 *miR - 140 - 5p* 影响 IL - 1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞自噬、凋亡及炎症因子分泌的机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 3350 - 3353.
- [13] XU K, XU P, YAO J F, *et al.* Reduced apoptosis correlates with enhanced autophagy in synovial tissues of rheumatoid arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(2): 229—237.
- [14] KABALA P, ANGIOLILLI C, YEREMENKO N, *et al.* Endoplasmic reticulum stress cooperates with toll - like receptor ligation in driving activation of rheumatoid arthritis fibroblast - like synoviocytes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 207.
- [15] MISRA S, BAGCHI A, SARKAR A, *et al.* Methotrexate and theaflavin - 3, 3' - digallate synergistically restore the balance between apoptosis and autophagy in synovial fibroblast of RA: An *ex vivo* approach with cultured human RAFLS [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(5): 1427—1442.
- [16] WANG L, FAN Y, GUI Y, *et al.* Endoplasmic reticulum stress triggered autophagy and regulated the phenotype transformation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts *via* the IRE1/JNK pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(13): 725.
- [17] DAI Y, DING J, YIN W, *et al.* Increased autophagy enhances the resistance to tumor necrosis factor - α treatment in rheumatoid arthritis human fibroblast - like synovial cell [J/OL]. *J Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4941027. 2018 - 10 - 25 [2024 - 05 - 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498756/>.
- [18] LIN N Y, BEYER C, GIESSL A, *et al.* Autophagy regulates TNF - α - mediated joint destruction in experimental arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5): 761—768.
- [19] LIN N Y, STEFANICA A, DISTLER J H. Autophagy: A key pathway of TNF - induced inflammatory bone loss [J]. *Autophagy*, 2013, 9(8): 1253—1255.
- [20] KRISHNAMURTHY A, JOSHUA V, HAJ HENSVOLD A, *et al.* Identification of a novel chemokine - dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis - associated autoantibody - mediated bone loss [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4): 721—729.
- [21] MATSUMOTO N, NAKANISHI - MATSUI M. Proton pumping V - ATPase inhibitor bafilomycin A1 affects Rab7 lysosomal localization and abolishes anterograde trafficking of osteoclast secretory lysosomes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(3): 421—426.
- [22] ZHAO H, SUN Z, MA Y, *et al.* Antiosteoclastic bone resorption activity of osteoprotegerin *via* enhanced AKT/mTOR/ULK1 - mediated autophagic pathway [J]. *Cell Physiol*, 2020, 235(3): 3002—3012.
- [23] MÜNZ C. Autophagy beyond intracellular MHC class II antigen presentation [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(11): 755—763.
- [24] IRELAND J, UNANUE E. Processing of proteins in autophagy vesicles of antigen - presenting cells generates citrullinated peptides recognized by the immune system [J]. *Autophagy*, 2012, 8(3): 429430.
- [25] KATO M, OSPELT C, GAY R E, *et al.* Dual role of autophagy in stress - induced cell death in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(1): 40—48.
- [26] SORICE M, IANNUCELLI C, MANGANELLI V, *et al.* Autophagy generates citrullinated peptides in human synoviocytes: A possible trigger for anti - citrullinated peptide antibodies [J/OL]. *J Rheumatology*, 2016, 55: 1374 - 1385. 2016 - 04 - 12 [2024 - 05 - 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074807/>.
- [27] MANGANELLI V, RECALCHI S, CAPOZZI A, *et al.* Autophagy induces protein carbamylation in fibroblast - like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(11): 2032—2041.
- [28] 张贝. 类风湿关节炎患者血清中抗 CarP 抗体水平的检测及其与疾病活动度、骨破坏关系的研究[D]. 辽宁 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [29] FILOMENI G, DE ZIO D, CECCONI F. Oxidative stress and autophagy: The clash between damage and metabolic needs [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3): 377—388.
- [30] WANG G, CHEN X, SHAO Y, *et al.* PINK1/Parkin - mediated mitochondrial autophagy participates in H₂O₂ - induced abnormal proliferation of fibroblast - like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J/OL]. *Inflamm Res*, 2023, 16: 1271—1282. 2023 - 03 - 23 [2024 - 05 - 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36993991/>.

(收稿日期 2024 - 06 - 17; 本文编辑 戴荣源)