

DOI:10.13350/j.cjpb.220624

· 综述 ·

ROS介导的自噬在结核病中的研究进展*

牛莎莎^{1,2}, 于志瑞^{1,2}, 邓光存^{1,2}, 吴晓玲^{1,2**}

(1. 西部特色生物资源保护与利用教育部重点实验室, 宁夏银川 750021; 2. 宁夏大学生命科学学院)

【摘要】 结核病(Tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染引起的一种人畜共患传染病,其致病机制尚不清楚。宿主细胞与MTB相互作用过程中,宿主细胞产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会引起氧化应激反应并进而诱导细胞凋亡、坏死和自噬。其中,自噬在宿主细胞清除MTB过程中发挥着重要作用,而该进程也会影响细胞内ROS水平。ROS与自噬的相互调控决定着MTB感染后细胞的命运,对结核病的发生发展及转归具有重要意义。本综述主要从ROS介导自噬发生,以及自噬调节ROS水平两个方面来探讨结核病中ROS与自噬的相互作用情况,以期为进一步揭示结核病的致病机理提供理论依据及新的视角。

【关键词】 活性氧;自噬;结核分枝杆菌;结核病;综述

【中图分类号】 R378.911

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)06-0734-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Jun.;17(6):734-738.]

The Research Progress of ROS-mediated Autophagy in Tuberculosis

NIU Sha-sha^{1,2}, YU Zhi-rui^{1,2}, DENG Guang-cun^{1,2}, WU Xiao-ling^{1,2} (1. Key Laboratory of Ministry of Education for Conservation and Utilization of Special Biological Resources in the Western China, Yinchuan 750021, China; 2. College of Life Sciences, Ningxia University)

【Abstract】 Tuberculosis (TB) is a zoonotic disease which caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection. The pathogenesis of TB is very complicated and largely obscure. During the interaction between host cells and MTB, host cell could generate reactive oxygen species (ROS) which cause oxidative stress and participate in the regulation of apoptosis, necrosis and autophagy. Among them, autophagy plays an important role in the elimination of MTB and ROS. The mutual regulation of ROS and autophagy determines the fate of cells after MTB infection, which is of great significance to the occurrence, development and outcome of TB. Based on this, this article mainly discusses the interaction between ROS and autophagy from the two aspects: ROS-mediated autophagy and autophagy regulates ROS, so as to provide a theoretical basis for further revealing the pathogenic mechanism of tuberculosis.

【Key words】 reactive oxygen species; autophagy; *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis; review

*** 结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染引起的一种具有高发病率和死亡率的人畜共患慢性传染病。根据2020年世界卫生组织全球结核病报告,2019年全球大约有1/4的人口感染了结核分枝杆菌,即一千万结核病患者,并面临进一步发展为结核病的风险。尽管结核病患者经过至少六个月的标准化治疗是可以预防和治愈的,但是仍有120万HIV阴性结核病患者死亡。同时多重耐药和共患病等因素已显著增加了结核病的危险性,因此,全球人类健康正面临巨大的挑战^[1]。

巨噬细胞作为对抗病原体感染的第一道防线,也是MTB的主要宿主细胞和靶细胞。在免疫应答过程中,巨噬细胞会产生大量活性氧以增强细胞杀菌能力、引发氧化应激并参与调控多种信号转导途径及相关生理过程,ROS通过调控诸如细胞凋亡、自噬、坏死和铁死亡等形式的细胞死亡方式来控制MTB扩散,并最终清除MTB^[2],其中自噬能够降解特定的细胞成分,包括生物大分子、线粒体、内质网和溶酶体,以及侵入的病原体^[3]。研究证实自噬在结核病免疫应答中具有重要作用,自噬可以杀灭结核分枝杆菌、调节炎症细胞因子分泌以及增加抗原递呈功能。因此,在研发结核病药物和疫苗方面,自噬已成为

临床上重要的诊疗靶点^[4-5]。

结核病发生过程中ROS的积累会破坏细胞内稳态,在导致氧化应激和线粒体功能障碍的同时,ROS作为信号分子还可以介导细胞发生自噬从而清除MTB。从细胞动态平衡的角度来看,自噬是应对氧化应激的重要机制之一,自噬通过清除ROS、损伤的生物大分子和线粒体等可减轻细胞损害,从而维持细胞稳态。此外,当ROS积累过多或持续时间过长时,自噬可能无法清除过量的ROS,造成大量的线粒体自噬和细胞能量不足,那么,可能会导致细胞自噬性死亡^[6]。因此,在抵抗结核分枝杆菌的过程中,自噬和ROS的相互作用可能起着重要作用。

1 ROS的概述

活性氧是生物体内化学性质活泼、氧化能力很强的一类高

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 32060160, 32100162);宁夏重点研发计划项目(No. 2018BFH03017)。

** **【通讯作者】** 吴晓玲, E-mail: wuxiaol@nxu.edu.cn

【作者简介】 牛莎莎(1989-),女,宁夏人,硕士研究生,主要研究方向:病原微生物学。E-mail: 15378979935@163.com

活性分子,它包括超氧阴离子(O_2^-)、羟基自由基(OH^-)、过氧化氢(H_2O_2)和单线态氧(1O_2)等^[7]。ROS作为细胞代谢期间的副产物,主要通过细胞内线粒体、NADPH氧化酶系统、过氧化物酶体和内质网代谢等产生。通常细胞内ROS保持在恒定的低水平,持续高水平的ROS则会引发氧化应激,破坏细胞内生物大分子(例如蛋白质、脂质、RNA和DNA分子等),导致细胞功能障碍^[8]。但是,也有研究认为ROS水平的瞬时升高可以履行第二信使的功能,在细胞代谢、生长、分化和死亡等信号转导通路中发挥重要作用。

在病原体感染过程中,巨噬细胞质膜上的NADPH氧化酶通过电子传递链产生大量ROS,作为杀菌介质抵御病原体感染^[9]。有研究发现CD157介导ROS抵抗MTB的研究中,使用N-乙酰基-L-半胱氨酸(NAC)消除MTB感染期间的ROS后,CD157 KO巨噬细胞的杀菌能力显著下降^[10]。另外,用MTB蛋白PPE2处理巨噬细胞RAW264.7和小鼠腹膜巨噬细胞后,抑制了NADPH氧化酶介导的ROS生成,导致MTB在巨噬细胞中存活^[11],以上这些研究表明ROS具有抵抗和杀灭MTB的功能。

2 自噬与结核分枝杆菌感染

自噬是真核细胞将自身胞浆蛋白或损伤细胞器包裹形成自噬小泡后,送入溶酶体进行降解并循环利用的过程,它在细胞生长更新、维持细胞稳态和疾病发生中发挥重要作用^[12]。自噬根据胞内底物运送到溶酶体方式的不同可分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬三种类型^[13],通常所说的自噬是巨自噬,其发生过程包括前自噬体的形成、自噬体延伸、自噬溶酶体成熟、被包裹内容物的降解与再利用。此外,还有LC3相关吞噬途径(LAP),此途径在MTB激活Toll样受体后将LC3直接招募到吞噬体膜上,促进吞噬体成熟和底物蛋白降解,以及杀灭病原体^[14]。

MTB侵入宿主后,肺泡巨噬细胞通过各种模式识别受体(包括Toll样、Dectin-1、甘露糖、DC-SIGN、NOD样、TLR-9等)识别MTB,随后启动不同的信号转导途径,诱导宿主细胞产生细胞因子、炎症因子和趋化因子等以促进适应性免疫反应^[15]。同时,MTB感染后引发细胞自噬,自噬具有保护细胞和组织、调节免疫反应以及避免过度炎症等作用,即自噬通过促进先天性和适应性免疫反应增强对MTB的清除作用^[16]。另一方面,MTB为逃避宿主免疫攻击已发展出许多策略来维持其存活,这些策略包括干扰吞噬体酸化和转运、阻断自噬和凋亡机制、干扰钙信号传导、抑制炎症小体活化、调节宿主细胞因子反应并淬灭活性氧和氮等,从而实现MTB定植于宿主和持续复制的目的^[17]。

3 ROS介导自噬发生

在多种病理条件下均存在ROS与自噬的相互作用。ROS作为重要的信号分子,可作为自噬的正向调节因子发挥作用,同时自噬的激活也会反过来对ROS水平产生影响^[18],结核分枝杆菌感染细胞过程中产生的ROS可以通过多种方式介导自噬发生,且其结果可能导致ROS协助细胞自噬性存活或促进细胞自噬性死亡。

3.1 ROS调控相关信号通路激活自噬

3.1.1 ROS调控PI3K/Akt/mTOR信号通路促进自噬 研

究已证实线粒体ROS水平升高可引起张力蛋白同源物(PTEN)氧化失活,从而激活磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB/Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导,使ULK1磷酸化以及Atg蛋白表达增加而导致细胞自噬^[19]。有关B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA)在巨噬细胞防御结核分枝杆菌感染的研究中,用BCG和H37Rv感染细胞后,BTLA表达升高,抑制AKT和mTOR的磷酸化,细胞发生自噬抑制BCG和H37Rv存活,且PI3K抑制剂可逆转沉默BTLA后介导的AKT-mTOR信号转导^[20]。此外,用H37Rv、BCG和耻垢分枝杆菌(Ms)分别感染RAW264.7细胞后,发现磷酸化的mTOR和AKT水平均显著降低,同时,自噬蛋白LC3-II表达上调,自噬水平升高^[21]。这些研究表明结核分枝杆菌感染后巨噬细胞通过PI3K/Akt/mTOR信号通路激活自噬。

3.1.2 ROS激活AMPK信号通路介导自噬发生 线粒体来源的ROS可间接激活AMP激活的蛋白激酶(AMPK),AMPK是一种多聚丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可以磷酸化结节性硬化症复合物2(TSC2)抑制mTOR而激活自噬^[22]。有研究发现用牛分枝杆菌(*M. bovis*)感染激肽释放酶12(KLK12)敲低的BMDM细胞后,细胞中的AMPK和TSC2蛋白表达水平显著下调,而mTOR蛋白表达水平显著上调,自噬被抑制,说明KLK12可通过AMPK/TSC2/mTOR信号通路激活自噬^[23]。

Sarkar等^[24]研究证实ROS诱导的氧化应激可以激活共济失调毛细血管扩张突变蛋白(ATM),ATM是激活细胞核DNA损伤反应的关键因素,在激活自噬中起关键作用,但在结核病中的功能尚不清楚。Yuan等^[25]研究发现MTB感染巨噬细胞后诱导miR-18a负调控自噬,抑制miR-18a会上调p-AMPK的表达,而下调ATM则会逆转这一变化,但是p-mTOR的表达没有明显变化。此外,在饥饿条件下或者AMP/ATP比升高时,AMPK通过磷酸化ULK1在自噬中起重要作用^[26]。因此,AMPK通过协调级联反应可感测细胞生理或能量状态并通过抑制mTOR或激活ULK1激酶从而诱导自噬。

3.1.3 ROS诱导MAPK信号通路激活自噬 ROS已被证明是激活有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族(包括JNK、p38和ERK)调控自噬的经典诱导剂^[27],Choi等^[28]在阿霍烯治疗结核病的研究中,发现阿霍烯刺激H37Rv感染的RAW 264.7细胞后,可以诱导内质网应激传感器分子和ROS水平升高,随后ROS激活C-Jun N-末端激酶(JNK),导致自噬相关因子LC3-II和Beclin-1等蛋白表达水平上调。另外,当细胞饥饿时,JNK1基因被ROS激活后可磷酸化Bcl-2,使Beclin-1从Bcl-2解离而激活自噬。短暂的激活JNK1基因可促进细胞自噬性存活,而持续的激活JNK1基因可能会导致细胞凋亡^[29]。此外,研究发现BCG感染可诱导RAW264.7细胞中双特异性磷酸酶5(DUSP5)表达并激活细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2),然而,过表达DUSP5可以通过抑制ERK1/2信号级联反应中信号分子的磷酸化而阻止自噬体的形成^[30]。因此,在BCG感染细胞后抑制DUSP5可能有助于ERK1/2信号级联反应表达而激活细胞自噬。

3.2 ROS调控相关转录因子激活自噬 ROS积累可以激活细胞核内缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor, HIF-1)和叉头框家族的O亚科(Foxos)等转录因子转录,这些转录因子

调控其下游蛋白,最终可诱导细胞发生自噬^[31]。

3.2.1 ROS激活 HIF-1 介导自噬发生 Kobayashi 等^[32]研究发现 ROS 的积累可以诱导氧化还原因子-1(Ref-1)表达,激活缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor, HIF-1 α)与 HIF-1 β 二聚化生成 HIF-1, HIF-1 在感染性和炎性疾病中起着重要作用。HIF-1 诱导其下游因子 BNIP3 和 NIX 基因表达,其蛋白通过竞争性破坏 Beclin-1/Bcl-2 或 Beclin-1/Bcl-XL 之间的相互作用,释放 Beclin-1 触发线粒体选择性自噬,而干扰这些蛋白质中的任何一种都会导致 ROS 水平升高和细胞死亡^[33]。此外, HIF-1 在巨噬细胞抵抗 MTB 感染中也至关重要,在 MTB 感染的肺组织和 U937 细胞中发现 HIF-1 高表达,且细胞自噬水平升高, IL-6 和 TNF- α 表达上调,由此可见, ROS 激活 HIF-1 可增强巨噬细胞的自噬水平和杀菌作用^[34]。

3.2.2 ROS 调控 Foxos 激活自噬 Foxos 通过参与自噬、凋亡、ROS 解毒和细胞周期等生物过程响应并抵抗微环境变化以维持体内稳态平衡^[35]。Foxos 转录因子可以结合到启动子区域,激活自噬相关基因 LC3 和 BNIP3 等表达,而诱导细胞自噬^[36]。Ding 等^[37]研究 IAP 拮抗剂 WX20120108 诱导细胞自噬过程中, WX20120108 剂量依赖性地增加 HeLa 细胞中 ROS 的生成,用过氧化氢酶清除 ROS 后, WX20120108 诱导的 Foxo3 被完全阻断。同时,沉默 Foxo3 基因后,自噬被显著抑制,说明 WX20120108 诱导的自噬依赖于激活 ROS-Foxo3 途径。此外,在 BCG 感染的巨噬细胞中,也发现 Foxo3 易位至细胞核,并伴随 Foxo3 转录活性的增加^[38]。

除了以上 ROS 介导自噬的途径外, ROS 还可以调控自噬相关蛋白 Atg4 激活自噬。当细胞营养不足时, ROS 可导致自噬体形成位点的半胱氨酸蛋白酶 Atg4 失活,促进 Atg8 与膜脂质磷脂酰肌醇(PE)结合发生脂质化,随着自噬体逐渐成熟并与溶酶体融合降解后, ROS 水平降低。这说明 ROS 可氧化特定靶标,作为生存途径中的信号分子参与饥饿诱导的自噬促进了细胞存活^[39]。有研究表明, BCG 感染 RAW264.7 细胞后, miR-144-3p 和 miR-129-3p 在细胞中高表达,然后分别靶向 Atg4a 和 Atg4b,从而抑制细胞自噬并促进胞内 MTB 存活导致结核病发生,这些研究结果表明 Atg4 相关的自噬过程在结核病感染中起重要作用^[40-41]。

ROS 调控细胞自噬相关的信号转导机制包括 ROS-PI3K/Akt/mTOR-自噬、ROS-AMPK-自噬、ROS-MAPK-自噬、ROS-HIF-1-自噬、ROS-Foxos-自噬和 ROS-Atg4-自噬途径(图 1)。

4 自噬通过多种途径清除 ROS 积累

MTB 感染细胞过程中产生的 ROS 可诱导细胞自噬,而自噬又通过各种途径降低 ROS 水平。自噬在清除 ROS 时对细胞存亡具有双重作用,生理水平的自噬可以持续更新蛋白或细胞器来维持细胞存活,反之自噬水平不足或过高可能会导致细胞死亡。自噬作为细胞保护性负反馈机制,通过选择性清除 ROS 以及 MTB 来保护细胞,其途径主要包括 Keap1-Nrf2 途径、线粒体自噬途径和过氧化物酶体吞噬途径等。

4.1 Keap1-Nrf2 途径降低 ROS 水平 Keap1-Nrf2(Kelch 样 ECH 相关蛋白 1-核因子 E2 相关因子 2)途径在保护细胞免受氧化和异种应激中起重要作用,通常 Keap1 与 Cul3/Rbx1 E3 泛素连接酶复合物协同作用,促进 Nrf2 蛋白降解。在受到 ROS 及氧化应激后, Nrf2 从 Keap1 上解离,转移到细胞核激活

许多细胞保护性基因转录^[42]。此外, p62 还可竞争性抑制 Keap1-Nrf2 的相互作用,促进 Nrf2 上调抗氧化基因转录,并驱动选择性自噬发生使 ROS 水平降低^[43-44](图 2)。在 MTB 诱导人类巨噬细胞死亡的研究中发现, Oltipraz 激活 Nrf2 信号传导后,导致 Keap1-Nrf2 分离,促进 Nrf2 蛋白稳定并核易位。同时, Nrf2 shRNA 或 CRISPR/Cas9 敲除 Nrf2 后完全逆转了 oltipraz 对巨噬细胞的保护作用,而 CRISPR/Cas9 敲除 Keap1 后诱导了 Nrf2 级联激活并保护巨噬细胞免受 MTB 侵害^[45]。

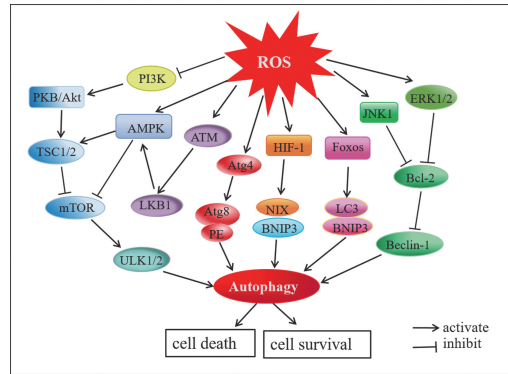


图 1 ROS 调控细胞自噬的机制
Fig. 1 The mechanism of ROS regulation of autophagy

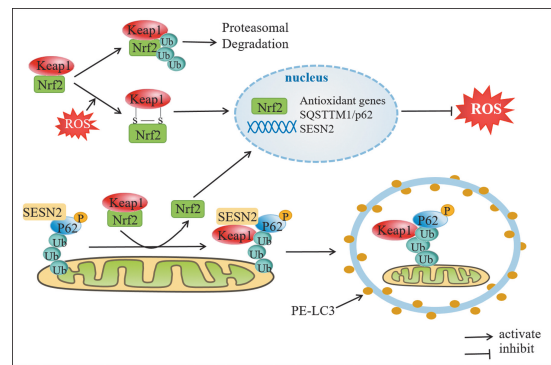


图 2 Keap1-Nrf2 途径清除 ROS 的机制
Fig. 2 The mechanism of ROS clearance by the KEAP1-NRF2 pathway

4.2 线粒体自噬途径清除 ROS ROS 可引起线粒体自噬,线粒体自噬是一种选择性清除损伤或多余线粒体的细胞自噬方式,对细胞内线粒体质量控制起重要作用^[46]。BNIP3 和 BNIP3L(NIX)作为线粒体自噬受体,其 N 末端的 LIR 结构域可直接与自噬蛋白 LC3 相互作用,通过非泛素化机制启动自噬从而清除线粒体及 ROS。同时, ROS 积累导致线粒体去极化, PINK1 促进 Parkin 的招募,并泛素化线粒体蛋白,适配器蛋白 P62 等识别泛素化蛋白,而促进线粒体自噬降解(图 3)^[47]。Lee 等^[48]研究表明,在 H37Rv 感染并用 IMQ 处理巨噬细胞后,线粒体 ROS、NO 和 BNIP3 的表达显著增加,并诱导选择性自噬发生,从而抑制细胞内 H37Rv 的生长。这些结果表明, PINK1-Parkin 和 BNIP3 以及 BNIP3L 自噬受体介导线粒体自噬发生,清除了胞内 ROS 主要来源的线粒体以及 MTB。

4.3 过氧化物酶体吞噬途径降解 ROS 过氧化物酶体(peroxisomes)是一类真核生物中普遍存在的细胞器,参与 β -氧化和乙醛酸循环等多种生理代谢。ROS 作为脂肪酸 β -氧化的副

产物,可以触发过氧化物酶体选择性自噬降解,从而清除过量或受损的过氧化物酶体以维持氧化还原平衡^[49]。ROS可使过氧化物酶体生物发生因子5(PEX5)发生磷酸化,随后被PEX2泛素化,再被p62识别,从而将过氧化物酶体靶向于自噬体降解,以降低ROS水平^[50](图4)。在MTB感染期间,过氧化物酶体除了通过生长和分裂形成子过氧化物酶体来清除胞内ROS外,还可诱导过氧化物酶体吞噬,即选择性自噬来降解细胞内ROS,以调节细胞稳态^[51]。

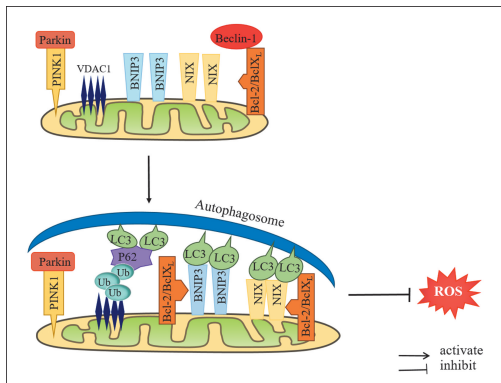


图3 线粒体自噬途径清除ROS的机制
Fig. 3 The mechanism of ROS clearance by mitochondrial autophagy pathway

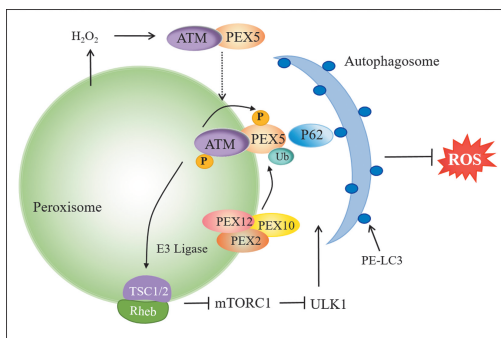


图4 过氧化物酶体吞噬途径清除ROS的机制
Fig. 4 Mechanism of ROS scavenging by peroxisomal phagocytosis

5 结语

由MTB感染引起的结核病发生过程中,ROS和自噬之间的相互作用对宿主巨噬细胞抵抗和清除胞内MTB起着至关重要的作用,两者之间这些错综复杂的相互作用过程需要各种分子参与调控,一方面是ROS通过各种途径包括ROS-PI3K/Akt/mTOR-自噬、ROS-AMPK-自噬、ROS-MAPK-自噬、ROS-HIF-1-自噬、ROS-Foxo-自噬和ROS-Atg4-自噬等调控细胞自噬,另一方面是自噬通过Keap1-Nrf2、线粒体自噬和过氧化物酶体吞噬途径等清除ROS从而促进细胞存活。ROS介导的自噬增强了当前某些一线结核病药物的治疗效果,且基于ROS和自噬的治疗方法在抗击结核病策略中具有较大潜力和前途。

【参考文献】

[1] Floyd K, Glaziou P, Zumla A, et al. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research; an overview

in year 3 of the End TB era [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(4): 299-314.

[2] Hmama Z, Pena-Diaz S, Joseph S, et al. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Immunol Rev*, 2015, 264(1): 220-232.

[3] Paik S, Kim JK, Chung C, et al. Autophagy: a new strategy for host-directed therapy of tuberculosis [J]. *Virulence*, 2019, 10(1): 448-459.

[4] Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(16): 1564-1576.

[5] Moraco AH, Kornfeld H. Cell death and autophagy in tuberculosis [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(6): 497-511.

[6] Chen Z, Liu X, Ma S. The roles of mitochondria in autophagic cell death [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2016, 31(8): 269-276.

[7] Li R, Jia Z, Trush MA. Defining ROS in biology and medicine [J]. *React Oxyg Species (Apex)*, 2016, 1(1): 9-21.

[8] Idelchik MDPS, Begley U, Begley TJ, et al. Mitochondrial ROS control of cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017(47): 57-66.

[9] West AP, Brodsky IE, Rahner C, et al. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS [J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 476-480.

[10] Yang Q, Liao M, Wang W, et al. CD157 confers host resistance to *Mycobacterium tuberculosis* via TLR2-CD157-PKCzeta-induced reactive oxygen species production [J]. *mBio*, 2019, 10(4): e01949-19.

[11] Srivastava S, Battu MB, Khan MZ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* PPE2 Protein interacts with p67 and inhibits reactive oxygen species production [J]. *J Immunol*, 2019, 203(5): 1218-1229.

[12] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 11-42.

[13] Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 460-473.

[14] Mehta P, Henault J, Kolbeck R, et al. Noncanonical autophagy: one small step for LC3, one giant leap for immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014(26): 69-75.

[15] Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, et al. Cytokines and chemokines in *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(5): 10.

[16] Deretic V, Levine B. Autophagy balances inflammation in innate immunity [J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 243-251.

[17] Dey B, Bishai WR. Crosstalk between *Mycobacterium tuberculosis* and the host cell [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(6): 486-496.

[18] 纪元, 龙建纲, 刘健康. 自噬发生中的ROS调节机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(4): 321-327.

[19] Kim JH, Choi TG, Park S, et al. Mitochondrial ROS-derived PTEN oxidation activates PI3K pathway for mTOR-induced myogenic autophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(11): 1921-1937.

[20] Liu J, Ming S, Song W, et al. B and T lymphocyte attenuator regulates autophagy in mycobacterial infection via the AKT/mTOR signal pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021(91): 107215.

[21] 昝阳, 周洁, 赖小宝, 等. 不同毒力的分枝杆菌感染促进小鼠RAW264.7巨噬细胞自噬及mTOR和AKT磷酸化[J]. *细胞与*

- 分子免疫学杂志, 2020, 36(12): 1057-106.
- [22] Hinchey EC, Gruszczynk AV, Willows R, et al. Mitochondria-derived ROS activate AMP-activated protein kinase (AMPK) indirectly [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(44): 17208-17217.
- [23] Sabir N, Hussain T, Liao Y, et al. Kallikrein 12 regulates innate resistance of murine macrophages against infection by modulating autophagy and apoptosis [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 415.
- [24] Sarkar A, Gandhi V. Activation of ATM kinase by ROS generated during ionophore-induced mitophagy in human T and B cell malignancies [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(1): 417-423.
- [25] Yuan Q, Chen H, Yang Y, et al. miR-18a promotes mycobacterial survival in macrophages via inhibiting autophagy by down-regulation of ATM [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 2004-2012.
- [26] Wong PM, Puente C, Ganley IG, et al. The ULK1 complex: sensing nutrient signals for autophagy activation [J]. *Autophagy*, 2013, 9(2): 124-137.
- [27] Wong CH, Iskandar KB, Yadav SK, et al. Simultaneous induction of non-canonical autophagy and apoptosis in cancer cells by ROS-dependent ERK and JNK Activation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e9996.
- [28] Choi JA, Cho SN, Lim YJ, et al. Enhancement of the antimycobacterial activity of macrophages by ajoene [J]. *Innate Immun*, 2018, 24(1): 79-88.
- [29] Wei Y, Pattingre S, Sinha S, et al. JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(6): 678-688.
- [30] Luo J, Xue D, Song F, et al. DUSP5 (dual-specificity protein phosphatase 5) suppresses BCG-induced autophagy via ERK 1/2 signaling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2020(126): 101-109.
- [31] Li L, Tan J, Miao Y, et al. ROS and autophagy: interactions and molecular regulatory mechanisms [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(5): 615-621.
- [32] Kobayashi Y, Oguro A, Imaoka S. Feedback of hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) transcriptional activity via redox factor-1 (Ref-1) induction by reactive oxygen species (ROS) [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(2): 154-164.
- [33] Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: regulator of mitochondrial metabolism and mediator of ischemic preconditioning [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(7): 1263-1268.
- [34] Li Q, Xie Y, Cui Z, et al. Activation of hypoxia-inducible factor 1 (Hif-1) enhanced bactericidal effects of macrophages to *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2021(126): 102044.
- [35] Eijkelenboom A, Burgering BM. FOXOs: signalling integrators for homeostasis maintenance [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(2): 83-97.
- [36] Cheng Z. The FoxO-Autophagy Axis in Health and Disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(9): 658-671.
- [37] Ding R, Wang X, Chen W, et al. WX20120108, a novel IAP antagonist, induces tumor cell autophagy via activating ROS-FOXO pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(11): 1466-1479.
- [38] Haoues M, Refai A, Mallavialle A, et al. Forkhead box O3 (FOXO3) transcription factor mediates apoptosis in BCG-infected macrophages [J]. *Cell Microbiol*, 2014, 16(9): 1378-1390.
- [39] Scherz-Shouval R, Shvets E, Fass E, et al. Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4 [J]. *EMBO J*, 2019, 38(10): e101812.
- [40] Guo L, Zhou L, Gao Q, et al. MicroRNA-144-3p inhibits autophagy activation and enhances bacillus calmette-gu rin infection by targeting ATG4a in RAW264. 7 macrophage cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179772.
- [41] Qu Y, Ding S, Ma Z, et al. MiR-129-3p favors intracellular BCG survival in RAW264. 7 cells by inhibiting autophagy via Atg4b [J]. *Cell Immunol*, 2019(337): 22-32.
- [42] Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 169-1203.
- [43] Sanchez-Mart n P, Saito T, Komatsu M. p62/SQSTM1: 'Jack of all trades' in health and cancer [J]. *FEBS J*, 2019, 286(1): 8-23.
- [44] Wible DJ, Bratton SB. Reciprocity in ROS and autophagic signaling [J]. *Curr Opin Toxicol*, 2018(7): 28-36.
- [45] Sun Q, Shen X, Ma J, et al. Activation of Nrf2 signaling by oltipraz inhibits death of human macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(3): 312-319.
- [46] Novak I. Mitophagy: a complex mechanism of mitochondrial removal [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(5): 794-802.
- [47] Novak I, Dikic I. Autophagy receptors in developmental clearance of mitochondria [J]. *Autophagy*, 2011, 7(3): 301-303.
- [48] Lee HJ, Kang SJ, Woo Y, et al. TLR7 stimulation with imiquimod induces selective autophagy and controls growth in mouse macrophages [J]. *Front Microbiol*, 2020(11): 1684.
- [49] Tripathi DN, Walker CL. The peroxisome as a cell signaling organelle [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016(39): 109-112.
- [50] Walker CL, Pomatto LCD, Tripathi DN, et al. Redox regulation of homeostasis and proteostasis in peroxisomes [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 89-115.
- [51] Ganguli G, Mukherjee U, Sonawane A. Peroxisomes and oxidative stress: their implications in the modulation of cellular immunity during mycobacterial infection [J]. *Front Microbiol*, 2019(10): 1121.

【收稿日期】 2021-12-13 【修回日期】 2022-03-11