



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：免疫细胞自噬的稳态失调：干燥综合症的病理新机制与治疗展望
作者：邹国强，刘英，郑建南，齐庆，于静
收稿日期：2025-12-15
网络首发日期：2026-06-01
引用格式：邹国强，刘英，郑建南，齐庆，于静. 免疫细胞自噬的稳态失调：干燥综合症的病理新机制与治疗展望[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260530.1314.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

免疫细胞自噬的稳态失调：干燥综合征的病理新机制与治疗展望

邹国强¹, 刘英², 郑建南³, 齐庆^{3✉}, 于静^{3✉}

(1.辽宁中医药大学, 沈阳 110000; 2.山东中医药大学附属医院, 济南 250000; 3.辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110000)

*通信作者 于静(1972—), 女, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合治疗风湿免疫性疾病。E-mail:

yujingliaoing@163.com 齐庆(1984—), 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗风湿免疫性疾病。E-mail: vdwsfe@163.com*

共同通信作者

摘要 本综述系统性聚焦于干燥综合征(SS)发病机制中自噬在关键免疫细胞群体(B细胞、巨噬细胞和T细胞)中所呈现出的特异性稳态失调现象, 突破以往研究多局限于腺体上皮细胞的限制。文章深入阐明, 自噬在SS不同免疫细胞类型中表现出异质性的功能失衡状态, 这种差异化的自噬紊乱不仅是疾病的伴随现象, 更是驱动其发生与进展的核心内在机制。基于上述机制, 本文整合并推断免疫细胞自噬在SS病程中的时序性演变特征, 系统梳理了相关临床转化研究进展, 并结合各免疫细胞的特异性失调模式探讨了靶向自噬通路的精准干预策略, 为开发针对SS的新型免疫调节治疗提供了重要的理论依据与创新方向。

关键词 免疫细胞; 自噬; 干燥综合征; 机制; 治疗

Homeostatic imbalance of immune cell autophagy: a novel pathogenic mechanism and therapeutic prospect for Sjögren's syndrome

ZOU Guoqiang¹, LIU Ying², ZHENG Jiannan³, QI Qing^{3✉}, YU Jing^{3✉}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000; 3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000)

Abstract This review systematically focuses on the phenomenon of autophagy-specific homeostatic imbalance in key immune cell populations (B cells, macrophages, and T cells) within Sjögren's syndrome (SS) pathogenesis, surpassing the limitations of previous studies largely confined to glandular epithelial cells. The article elaborates that autophagy exhibits heterogeneous functional imbalance among different immune cell types in SS, and this differential autophagic dysregulation is not merely an accompanying disease phenomenon but rather a core intrinsic mechanism driving its initiation and progression. Based on the aforementioned mechanisms, this review further integrates and infers the temporal evolution characteristics of immune cell autophagy during the course of SS, systematically summarizes relevant advances in clinical translational research, and discusses precision intervention strategies targeting autophagy pathways in the context of the specific dysregulation patterns of each immune cell type. Collectively, this work lays an important theoretical foundation and provides innovative directions for the development of novel immunomodulatory therapies for SS.

Key words immune cells; autophagy; Sjögren's syndrome; mechanism; therapy

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种以外分泌腺体淋巴细胞浸润和组织破坏为核心的系统性自身免疫病, 其全身性免疫紊乱可导致多系统受累^[1]。自身免疫耐受的破坏是SS的发病基础, 涉及B细胞、巨噬细胞及T细胞等多种免疫细胞的异常活化与相互作用^[2,3]。自噬作为维持免疫细胞

收稿日期: 2025-12-15

基金项目: 辽宁省自然科学基金面上项目(2025-MSLH-495); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2023MH332); 山东省中医药科技项目(M20241803)。

作者简介: 邹国强(1999—), 男, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗风湿免疫性疾病。E-mail: zgq1342839195@163.com

网络首发时间: 2026-06-01 11:14:28 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260530.1314.004>

稳态的核心机制，其功能失调与 SS 密切相关^[4]。当前研究多集中于腺体上皮细胞的自噬异常^[5]，未能充分揭示自噬在不同免疫细胞类型中存在的特异性作用及其潜在的稳态失调本质^[6]。本综述将突破传统视角，系统聚焦于自噬在 SS 关键免疫细胞（B 细胞、巨噬细胞、T 细胞）中的特异性调控机制，并深入剖析其稳态失调在 SS 中的核心作用。在此基础上，初步整合并推断免疫细胞自噬在 SS 病程中的时序性演变规律，并总结靶向自噬通路的临床转化研究进展，旨在为基于精准免疫干预的新策略提供理论依据。

1 自噬的核心分子机制及其免疫调节功能

自噬是一种高度保守的细胞内降解系统，通过自噬体-溶酶体途径清除胞内成分，以维持细胞代谢与功能稳态^[7]。该过程始于上游信号对自噬启动的精密调控：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）和 AMP 激活的蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）等信号分子通过调节 UNC-51 样自噬激活激酶 1（unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1）复合物的活性，触发自噬的起始。随后，Beclin1（由 *BECN1* 基因编码）与液泡分选蛋白 34（vacuolar protein sorting 34, VPS34）共同介导自噬体的成核过程。自噬体的形成与延伸则依赖于自噬相关蛋白（autophagy-related protein, ATG）泛素样系统，包括 ATG5-ATG12 偶联，以及微管相关蛋白 1 轻链 3（microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3）与磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine, PE）的结合。最后自噬体与溶酶体在可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体（soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE）介导下发生融合，完成内容物的降解^[8-11]。此外，该过程还受到 B 细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）家族、表观遗传调控及液-液相分离等多种机制的广泛影响^[12-18]。

自噬与免疫系统形成双向动态网络，对维持免疫细胞的稳态具有核心作用。免疫激活信号（如 Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）、环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子（cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING）通路）可诱导自噬，协助清除威胁并调节炎症反应；同时自噬通过选择性降解过度活化的免疫信号分子（如线粒体抗病毒信号蛋白（mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS）、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3）），防止免疫应答过度放大，从而维持免疫耐受与稳态^[19-22]。这一调控机制为理解自噬在自身免疫性疾病中发生的细胞特异性稳态失调奠定了一定的理论基础。下文将系统阐述自噬在 SS 相关免疫细胞（B 细胞、巨噬细胞、T 细胞）中的调控机制以及差异化失调模式在 SS 进展中的核心驱动作用。

2 免疫细胞自噬的稳态失调：SS 发病的核心环节

自噬作为细胞稳态的核心机制，其功能在 SS 中并非简单的增强或减弱，而是一种稳态失调。这种失调影响不同免疫细胞的代谢、存活与分化，共同驱动了 SS 的病理进程。深度剖析自噬在 B 细胞、巨噬细胞及 T 细胞中的特异性功能及其失调本质，为全面理解 SS 的发病机制提供新视角，也为开发旨在重建免疫稳态的精准治疗策略提供了关键的理论依据。

2.1 B 细胞自噬与 SS

B 细胞自噬是维持免疫稳态及调控体液免疫应答的核心细胞内机制，该过程通过持续清除 B 细胞内受损细胞器（如线粒体）及错误折叠蛋白，维持其代谢稳态，抑制活性氧（reactive oxygen species, ROS）的异常累积，为其正常发育、存活及功能提供基础保障^[23,24]。在 B 细胞活化过程中，自噬通过支持代谢重组与缓解内质网应激，促进其向浆细胞的分化与长期存活；同时，自噬也可能通过降解 B 细胞受体（B cell receptor, BCR）信号通路组件等过度活化的分子，起到内在的负向调控作用，防止其过度增殖与分化^[24-26]。遗传学证据表明，自噬关键基因，如 *Atg5* 与 *Atg7* 的缺失会直接损害浆细胞的稳态，确立了自噬在 B 细胞谱系中维持稳定体液免疫的核心地位^[23,26,27]。研究还揭示自噬

可通过调节内吞受体循环与抗原加工过程，影响 B 细胞的抗原呈递效率及其免疫调节功能，进一步拓展了其在免疫网络中的多维调控角色^[28]。

在 SS 中，B 细胞自噬失调构成了关键的病理环节，呈现一种功能上的双向失衡。在 SS 的自身反应性 B 细胞和浆细胞中，自噬呈现病理性亢进。研究显示，SS 患者的小唾液腺浸润灶中，B 细胞和浆细胞内 ATG5 和微管相关蛋白 1 轻链 3 α (microtubule-associated protein 1 light chain 3 α , LC3A) 等自噬相关基因的表达上调，形成了一种支持其异常存活和功能亢进的“高自噬”状态^[29-32]。这些细胞产生的自身抗体（如抗 SSA/Ro、抗 SSB/La）与核酸等自身抗原形成免疫复合物，强烈激活浆细胞样树突状细胞（plasmacytoid dendritic cell, pDC），产生更多的炎症因子（如 I 型干扰素（type I interferon, IFN-I）），加剧腺体损害^[33]。与上述功能亢进并存的是，自噬在 B 细胞内维持免疫稳态的负向调控功能可能出现相对不足。自噬作为细胞内在的稳态机制，其核心功能之一便是选择性清除过度活化的信号分子（如 BCR 通路组件）、错误折叠蛋白及受损细胞器，以防止免疫反应的过度放大。在 SS 炎性微环境中，过量的促炎因子（如 B 细胞活化因子（B cell activating factor, BAFF）、IFN-I）和 ROS 等因素的持续刺激^[34-36]，可能干扰或超过了 B 细胞自噬的这一精细负调控能力，导致其无法有效降解关键信号分子，从而难以限制自身反应性 B 细胞的过度增殖与分化^[22,25,37]。这种看似矛盾的双向失调可能通过 IFN-I 形成了关键的连接与恶性循环。IFN-I 是自噬的强大诱导剂，通过抑制 mTOR 信号通路来直接诱导自噬的发生^[38]，其本身也是 SS 的核心炎症因子。在 SS 中，高水平的 IFN-I 可能直接增强了 B 细胞内的基础自噬流，支持了其病理性亢进；与此同时，持续且强烈的 IFN-I 信号本身，连同其他炎症因素，又可能损害自噬通路中负责精准负反馈调控的环节，导致其抑制功能相对不足。因此，自噬在 B 细胞内的“双向失衡”并非孤立现象，而是相互关联，共同构成了推动 SS 自身免疫应答失控的核心细胞内在动力。此外，B 细胞自噬的失调与 SS 的整体病理进程深度融合。特别是在 SS 特征性的唾液腺异位淋巴结构中，此为局部自身抗体产生的关键场所^[39,40]。驱动 B 细胞异常活化的微环境信号（如 BAFF）与自噬通路间存在密切的交互调控^[41-45]。这进一步表明，自噬是连接 SS 局部组织病变与系统性自身免疫应答的一个核心节点。由此可见，B 细胞自噬在 SS 的发生发展中发挥核心作用，其失调既是疾病的表现，也是推动病理进程的内在动力。

鉴于自噬在 SS 的 B 细胞中呈现出的“双向失衡”这一独特模式，即在自身反应性 B 细胞存活分化环节病理性亢进，而在维持免疫稳态的负反馈通路环节中功能却相对不足。这一失调增加了疾病干预的复杂性。针对自噬通路的治疗必须超越简单地“开启”或“关闭”自噬，转而采取高度精准的调节策略。未来的治疗方向可能包括：联合应用靶向自噬上游关键激酶（如 ULK1 或 VPS34）的自噬抑制剂，与靶向 CD20 的单克隆抗体（例如利妥昔单抗）协同使用，从而更有效地清除那些依赖高水平自噬维持存活的长寿命浆细胞及 B 细胞克隆^[46-49]。同时开发针对自噬与免疫信号交叉点（如 IFN-I、cGAS-STING 通路）的新型特异性调节剂，旨在纠正其负反馈环节的功能不足，从而更精准地打破 SS 的免疫恶性循环^[25,50]。

2.2 巨噬细胞自噬与 SS

巨噬细胞自噬通过调控细胞极化和炎症反应，在维持免疫稳态中发挥核心作用。自噬通常促进巨噬细胞向抗炎 M2 表型转化，而功能不足或缺陷则倾向于增强促炎 M1 表型^[51]。研究表明，巨噬细胞自噬（如特异性敲除 Atg5）导致无法有效抑制促炎 M1 极化，从而使白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子释放增加，加剧炎症反应^[52-55]。巨噬细胞自噬调控炎症的核心机制在于其对 ROS 和 NLRP3 炎症小体的抑制作用。其中，线粒体自噬扮演了关键角色，它能及时清除功能失调的线粒体，从而消除 ROS 的主要来源。一个典型例证是：当巨噬细胞中线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2) 缺失引发线粒体自噬障碍，会导致功能失调的线粒体累积并释放大量的 ROS，进而强烈激活 NLRP3 炎症小体，最终放大炎症反应^[56,57]。巨噬细胞自噬的稳态功能不仅在于抑制胞内炎症，还在于其调控趋化因子介导的免疫细胞招募过程。IFN-I 与内质网应激驱动巨噬细胞表达 C-C 基序趋化因子配体 5 (C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)、C-X-C 基序趋化因子配体 13 (C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13) 等病理性趋化因子^[58]。若

巨噬细胞自噬功能受损,则会削弱其中关键的负反馈机制,从而放大并固化由上述信号触发的异常免疫反应^[22,59]。值得注意的是,趋化因子(如 CCL5 和 CXCL13)的异常表达与特定巨噬细胞亚群的活化密切相关^[60,61]。

在 SS 的病理环境中,上述巨噬细胞自噬的调控网络可能出现功能不足或缺陷。关键证据在于,浸润至唾液腺的巨噬细胞不仅呈现 NLRP3 炎症小体组分的表达上调,且其水平与疾病活动度正相关^[62]。理论上,有效的巨噬细胞自噬(尤其是线粒体自噬)本可清除受损细胞器并抑制该小体的过度激活。然而,SS 慢性炎症微环境中持续存在的 IFN-I 与 ROS,可能正是干扰这一稳态调节、导致巨噬细胞自噬功能相对不足的重要推手^[4,51,56],从而形成 NLRP3 激活-促炎因子释放的恶性循环,推动 SS 进展。自噬功能不足或缺陷更深刻地促进下游的免疫细胞招募与组织。SS 中特有的 CCR1hi/CCL5hi 巨噬细胞亚群^[60],其自我维持和活化受到自噬状态的精密调控^[52,59,63]。我们提出一个整合性假说:SS 局部巨噬细胞自噬的功能相对不足,可能通过解除对 CCL5、CXCL13 等关键趋化因子表达的负向调控,驱动该亚群扩增并募集更多免疫细胞,从而启动三级淋巴样结构(tertiary lymphoid structure, TLS)的早期组建。与此同时,系统性升高的趋化因子 C-X3-C 基序趋化因子配体 1(C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1)等信号^[63-65],则可能与上述局部机制协同,共同固化免疫细胞的滞留与 TLS 的慢性化。

鉴于巨噬细胞自噬在 SS 中呈现“功能性缺陷”,其调控网络在抑制炎症小体活化与负向调控趋化因子表达等关键环节上的相对不足,已成为驱动局部炎症与异常免疫募集的病理核心。因此,针对该通路的治疗策略同样必须超越简单的“抑制”或“激活”,转而追求“精准的功能重塑”。未来的治疗方向应致力于:第一,开发能够特异性纠正自噬-炎症交叉点功能失调的调节剂,例如靶向 NLRP3 炎症小体组装或特异性干预 CCL5/CXCL13 表达通路的新型小分子,以期直接阻断由自噬功能缺陷所触发的致病信号轴;第二,探索通过代谢或表观遗传重编程策略,将病灶内功能紊乱的巨噬细胞亚群(如 CCR1hi/CCL5hi 亚群)导向稳态,间接恢复其自噬网络的正常调控能力。此类“功能重塑”实现的精准干预,有望从源头纠正 SS 中自噬与免疫的恶性循环,为疾病治疗提供新范式^[66]。

2.3 T 细胞自噬与 SS

T 细胞自噬是调控 T 细胞稳态的核心细胞内机制,通过影响细胞存活、增殖与活化,深度参与免疫应答的调节^[67-72]。在 SS 中,这一调控网络呈现出显著的细胞亚群特异性失衡,即“差异性稳态失调”。该失调通过差异影响 CD4⁺ T 细胞关键亚群,如滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cells, Tfh)、辅助性 T 细胞 17(T helper 17 cells, Th17)与调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的命运与功能,成为破坏免疫耐受、驱动自身免疫反应的关键枢纽^[73-76]。

在 SS 的病理进程中,T 细胞自噬对 Th17/Treg 平衡的差异性失调被认为是驱动疾病进展的关键因素之一。基础研究表明,自噬对于维持 Treg 细胞的稳定性具有普遍重要性。其通过自噬和 Beclin1 调节因子 1-蛋白磷酸酶 2A (autophagy and beclin 1 regulator 1-protein phosphatase 2A, AMBRA1-PP2A) 轴稳定转录因子 FOXP3 (forkhead box P3),并支持 Treg 细胞脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)的代谢程序以维持其功能^[73,74]。然而在 SS 特定环境下,这种稳态被打破。SS 患者的 CD4⁺ T 细胞中,自噬流呈现过度激活状态,并与 Th17 细胞比例升高、Treg 细胞比例下降的失衡密切相关^[77]。这种失衡具有直接的致病意义:干预研究证实,利用间充质干细胞外泌体或药物抑制过度自噬,能够有效逆转 SS 患者 CD4⁺ T 细胞中异常的 Th17/Treg 比例并改善细胞功能,为通过纠正自噬稳态治疗 SS 提供了实验依据^[77]。

除 Th17/Treg 轴外,T 细胞自噬还通过促进 T 细胞增殖^[72,78]与调控 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)信号^[79]等基础机制,为包括 Tfh 细胞在内的效应亚群扩增创造条件,从而间接驱动 B 细胞介导的自身免疫。SS 患者外周血及唾液腺中增多的 Tfh 细胞与疾病活动度及自身抗体产生相关^[80-83]。在 SS 模型中,T 细胞自噬功能失调可能导致异常蛋白累积与细胞应激,从而形成有利于 Tfh 异常分化的炎症微环境^[84,85]。值得注意的是,T 细胞自噬的精密调控可能受到表观遗传层面的上游指挥。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)作为新兴的调控分子,被证实在多种情况下能通过调控

自噬影响 T 细胞功能。例如, LINC01871 在乳腺癌中与自噬和 T 细胞受体信号通路富集相关^[86,87]; 核富集转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 可通过微小 RNA-128-3p/沉默信息调节因子 1 (microRNA-128-3p/sirtuin 1, miR-128-3p/SIRT1) 轴影响自噬^[88], 小核仁 RNA 宿主基因 16 (small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16) 则通过下调自噬抑制性微小 RNA (microRNA, miRNA) 来激活自噬并增强 T 细胞功能^[89]。这些发现揭示了 lncRNA 调控细胞自噬的普遍模式。据此我们提出一个有待验证的假说: 在 SS 中, 特定 lncRNA 的失调可能作为上游事件, 通过扰乱 T 细胞自噬的稳态, 最终导致免疫耐受破裂。验证此假说将有助于揭示 SS 发病的新层面机制。

基于 T 细胞自噬在 SS 中呈现的“差异性稳态失调”现象, 未来的治疗需聚焦于开发亚群特异性的精准调控策略。研究应致力于揭示驱动该失衡的上游开关 (如特定 lncRNA), 并据此开发能够选择性纠正 Th17/Tfh 细胞自噬功能失调或恢复 Treg 细胞自噬稳态的新型干预工具 (如靶向性寡核苷酸或小分子化合物)。通过将此类精准调控剂与现有免疫疗法联合, 并探索基于自噬流或 lncRNA 谱的生物标志物, 有望实现重建 SS 免疫耐受的个体化治疗。

3 免疫细胞自噬在 SS 病程中的时序性演变特征

如前文所述, 免疫细胞自噬在 SS 中呈现细胞特异性的失调模式。现有研究绝大多数基于横断面观察, 难以精准揭示这些失调在疾病演进中的动态规律。总结现有证据并基于炎症的动态变化, 可初步推断免疫细胞自噬在 SS 不同病程阶段的时序性特征。疾病早期, 局部微环境炎症轻微, 免疫细胞自噬主要表现为对炎性刺激 (如 IFN-I、ROS) 的代偿性激活, 从而发挥稳态保护作用^[90]。进入疾病中期, 随着炎症的持续加剧, 长期高强度的促炎信号导致自噬调控网络失调: B 细胞呈现“双向失衡”、巨噬细胞“功能缺陷”以及 T 细胞“差异性稳态失调”, 并通过 IFN-I 以及相关趋化因子网络相互强化, 形成恶性循环。疾病晚期, 随着异位生发中心形成与免疫微环境固化, 自噬呈现出严重甚至不可逆的失调, 成为维持病理状态的固定环节。

这种免疫细胞自噬失调与阶段依赖性在其他自身免疫病中也有体现。以多发性硬化症的经典动物模型—实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 为例, 自噬在不同免疫细胞中的作用存在争议: 抑制 T 细胞自噬可保护也可加重疾病, 巨噬细胞自噬相关基因缺陷对 EAE 严重程度的影响也报道不一^[91]。这些矛盾现象提示自噬调控的复杂性, 其效应可能因细胞类型和疾病阶段而异, 这与 SS 中观察到的现象相呼应。EAE 研究启示我们: SS 治疗策略需兼顾细胞特异性和时序性, 根据“早期代偿-中期失调-晚期固化”的特征实现精准干预。

4 靶向自噬的临床转化: 现有药物证据与治疗展望

免疫细胞自噬在 SS 中呈现细胞特异性及时序性失调的复杂模式, 为靶向干预提供了理论依据。目前针对自噬的药物研发多处于临床前或早期阶段, 尚无明确用于 SS 的精准自噬调节剂。雷帕霉素作为经典的 mTOR 抑制剂和自噬诱导剂, 是目前自噬研究领域最具代表性的工具药物之一。在 SS 动物模型中, 雷帕霉素可通过限制 cGAS-STING 信号通路激活减轻颌下腺病理损伤^[92], 在其他自身免疫病中也展现出调节 Treg/Th17 平衡的潜力^[93]。但临床转化仍面临多重挑战: 作为全身性免疫抑制剂, 长期使用可致代谢异常、感染风险增加^[94]; 且其对自噬的调控缺乏特异性, 可能扰乱不同免疫细胞亚群的自噬稳态^[95,96]。羟氯喹是目前风湿免疫病临床实践中与自噬调控关联较密切的药物, 通过升高溶酶体 pH 值阻断自噬流终末阶段^[97], 兼具抑制抗原提呈、干扰 TLR 信号等多重效应, 在 SS 中被广泛用于改善疲乏、关节痛等症状^[98]。但其自噬抑制作用为全身性非特异性, 难以与其他免疫调节效应区分, 且长期使用需警惕视网膜毒性^[97]。其他药物如二甲双胍^[99]、托法替布^[100]等也展现出潜在价值, 但 SS 中的证据尚待积累。艾拉莫德可通过促进 TEC 激酶 (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma, TEC) 的自噬性降解, 抑制 BAFF 激活的 B 细胞功能^[101], 临床效果优于羟氯喹^[102,103], 提示靶向特定自噬底物可能实现更精准的免疫调节。

综上, 自噬靶向治疗在 SS 中面临多重挑战: 自噬具有细胞类型与阶段特异性, 全身性干预易扰

乱免疫稳态；现有调节剂缺乏特异性，非靶向效应常见；SS 异质性决定不同亚群患者需考虑差异化策略。基于前述自噬失调的细胞及时序性特征，未来研究应聚焦于：开发细胞类型特异的自噬调节策略；基于自噬特征进行患者分层，探索生物标志物指导的个体化治疗；优化联合用药方案。

5 总结与展望

本文系统分析了自噬在 SS 免疫病理网络中的核心作用，从“免疫细胞”视角，整合阐述了其在 B 细胞、巨噬细胞及 T 细胞中的差异化失调模式。研究表明，自噬在 SS 中并非简单的功能增强或减弱，而是一种具有细胞类型依赖性的稳态失调。具体表现为：在 B 细胞中呈现“双向失衡”，即在某些环节过度激活，又在另一些通路相对抑制；在巨噬细胞中表现为“功能紊乱或相对不足”，尤其在抑制炎症小体活化与负向调控趋化因子表达等关键环节出现障碍；在 T 细胞中则体现为“差异性稳态失调”，影响 Th17/Treg 平衡及 Tfh 细胞功能。这三种细胞特异性的自噬失调也并非孤立存在，而是通过 IFN-I、ROS、代谢重组等信号相互交织，共同构成一个复杂的调控网络，推动 SS 的疾病进展。在此基础上，本文还进一步整合并推断了免疫细胞自噬在 SS 不同病程阶段呈现“早期代偿-中期失调-晚期固化”的时序性演变特征，并系统总结了靶向自噬通路的临床转化研究进展，指出当前药物干预的局限性与未来精准调控的方向。

该领域的研究与临床转化仍面临巨大挑战并充满机遇。当前机制研究受限于自噬检测技术的分辨率以及免疫细胞的高度异质性，难以精确分析出自噬在疾病不同阶段的动态演变规律。临床干预的核心在于如何实现对自噬网络“稳态失衡”的精准调控，而非简单地开启或关闭，这要求干预策略必须具备更高的细胞特异性和疾病阶段时序性。未来的突破有赖于新技术的融合与应用，可利用单细胞测序等前沿技术绘制 SS 中免疫细胞的自噬调控图谱，探索将特定的“自噬特征”转化为预测疾病进程与淋巴瘤风险的生物标志物。并在此基础上设计联合疗法，如在 B 细胞靶向治疗中整合基于时序性特征的精准自噬调节剂以协同重塑免疫微环境。此外，具有多靶点调节特性的中医药复方也为通过调控自噬网络恢复免疫稳态提供了独特思路，展现了中西医结合在攻克复杂自身免疫病中的巨大潜力。

参考文献：

- [1] BRITO-ZERÓN P, BALDINI C, BOOTSMA H, et al. Sjögren syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16047.
- [2] NOCTURNE G, MARIETTE X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(3): 133-145.
- [3] HUANG J, TANG J, ZHANG C, et al. Single-cell transcriptomic analysis uncovers heterogeneity in the labial gland microenvironment of primary Sjögren's syndrome [J]. *J Transl Autoimmun*, 2024, 9: 100248.
- [4] COLAFRANCESCO S, BARBATI C, PRIORI R, et al. Maladaptive autophagy in the pathogenesis of autoimmune epithelitis in sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4): 654-664.
- [5] ALESSANDRI C, CICCIA F, PRIORI R, et al. CD4 T lymphocyte autophagy is upregulated in the salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients and correlates with focus score and disease activity [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 178.
- [6] ONO-MINAGI H, NOHNO T, TAKABATAKE K, et al. Histological differences related to autophagy in the minor salivary gland between primary and secondary types of Sjögren's syndrome [J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 1099.
- [7] MIZUSHIMA N, YOSHIMORI T, OHSUMI Y. The role of atg proteins in autophagosome formation [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 107-132.
- [8] YAMAMOTO H, ZHANG S, MIZUSHIMA N. Autophagy genes in biology and disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(6): 382-400.
- [9] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-364.
- [10] YU L, CHEN Y, TOOZE S A. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms [J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 207-215.
- [11] LU G, WANG Y, SHI Y, et al. Autophagy in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic target [J]. *MedComm*, 2022, 3(3): e150.
- [12] YAMAMOTO H, FUJIOKA Y, SUZUKI S W, et al. The intrinsically disordered protein Atg13 mediates supramolecular assembly of autophagy initiation complexes [J]. *Dev Cell*, 2016, 38(1): 86-99.
- [13] FUJIOKA Y, ALAM J M, NOSHIO D, et al. Phase separation organizes the site of autophagosome formation [J]. *Nature*, 2020, 578(7794): 301-305.
- [14] YI F, CAI C, RUAN B, et al. Regulation of RB1CC1/FIP200 stability and autophagy function by CREBBP-mediated acetylation in an intrinsically disordered region [J]. *Autophagy*, 2023, 19(6): 1662-1677.
- [15] INOKI K, LI Y, ZHU T, et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(9): 648-657.
- [16] POTTER C J, PEDRAZA L G, XU T. Akt regulates growth by directly phosphorylating Tsc2 [J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(9): 658-665.
- [17] SANCAK Y, PETERSON T R, SHAUL Y D, et al. The rag GTPases bind *Raptor* and mediate amino acid signaling to mTORC1 [J]. *Science*, 2008, 320(5882): 1496-1501.
- [18] JEONG J H, LEE K H, KIM Y M, et al. Crystal structure of the Gtr1pGTP-Gtr2pGDP protein complex reveals large structural rearrangements triggered by GTP-to-GDP conversion [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(35): 29648-29653.
- [19] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42.

- [20] LIANG Q, SEO G J, CHOI Y J, et al. Crosstalk between the cGAS DNA sensor and beclin-1 autophagy protein shapes innate antimicrobial immune responses [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(2): 228-238.
- [21] SHI C S, SHENDEROV K, HUANG N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3): 255-263.
- [22] SAITOH T, FUJITA N, JANG M H, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production [J]. *Nature*, 2008, 456(7219): 264-268.
- [23] CHEN M, HONG M J, SUN H, et al. Essential role for autophagy in the maintenance of immunological memory against influenza infection [J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 503-510.
- [24] 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.
- [25] WHITE J, SUKLABAIDYA S, VO M T, et al. Multifaceted roles of TAX1BP1 in autophagy [J]. *Autophagy*, 2023, 19(1): 44-53.
- [26] PENG N, SCOLARI M, OLIVA L, et al. Plasma cells require autophagy for sustainable immunoglobulin production [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(3): 298-305.
- [27] RAZA I G A, CLARKE A J. B cell metabolism and autophagy in autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681105.
- [28] WANG Y, WU L, VAN KAER L. Role of canonical and noncanonical autophagy pathways in shaping the life journey of B cells [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1426204.
- [29] COLAFRANCESCO S, VOMERO M, IANNIZZOTTO V, et al. Autophagy occurs in lymphocytes infiltrating Sjögren's syndrome minor salivary glands and correlates with histological severity of salivary gland lesions [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 238.
- [30] PIPI E, NAYAR S, GARDNER D H, et al. Tertiary lymphoid structures: autoimmunity goes local [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1952.
- [31] HAACKE E A, VAN DER VEGT B, VISSINK A, et al. Germinal centers in diagnostic biopsies of patients with primary sjögren's syndrome are not a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma but a reflection of high disease activity: comment on the article by Sène et al [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(1): 170-171.
- [32] BOMBARDIERI M, BARONE F, HUMBY F, et al. Activation-induced cytidine deaminase expression in follicular dendritic cell networks and interfollicular large B cells supports functionality of ectopic lymphoid *Neogenesis* in autoimmune sialoadenitis and MALT lymphoma in sjögren's syndrome [J]. *J Immunol*, 2007, 179(7): 4929-4938.
- [33] BÅVE U, MAGNUSSON M, ELORANTA M L, et al. Fc γ RIIa is expressed on natural IFN- α -producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN- α production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG [J]. *J Immunol*, 2003, 171(6): 3296-3302.
- [34] YAO Y, ZHU J, QIN S, et al. Resveratrol induces autophagy impeding BAFF-stimulated B-cell proliferation and survival by inhibiting the Akt/mTOR pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 202: 115139.
- [35] DONG X, QIN J, MA J, et al. BAFF inhibits autophagy promoting cell proliferation and survival by activating Ca²⁺-CaMKII-dependent Akt/mTOR signaling pathway in normal and neoplastic B-lymphoid cells [J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 68-79.
- [36] TAL M C, SASAI M, LEE H K, et al. Absence of autophagy results in reactive oxygen species-dependent amplification of RLR signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(8): 2770-2775.
- [37] WEINDEL C G, RICHEY L J, BOLLAND S, et al. B cell autophagy mediates TLR7-dependent autoimmunity and inflammation [J]. *Autophagy*, 2015, 11(7): 1010-1024.
- [38] SCHMEISSER H, FEY S B, HOROWITZ J, et al. Type I interferons induce autophagy in certain human cancer cell lines [J]. *Autophagy*, 2013, 9(5): 683-696.
- [39] RISSELADA A P, LOOIJIE M F, KRUIZE A A, et al. The role of ectopic germinal centers in the immunopathology of primary sjögren's syndrome: a systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 42(4): 368-376.
- [40] ALLEN C D C, ANSEL K M, LOW C, et al. Germinal center dark and light zone organization is mediated by CXCR4 and CXCR5 [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(9): 943-952.
- [41] MARIETTE X, ROUX S, ZHANG J, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(2): 168-171.
- [42] DARIDON C, DEVAUCHELLE V, HUTIN P, et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(4): 1134-1144.
- [43] QUARTUCCIO L, SALVIN S, FABRIS M, et al. BLyS upregulation in Sjögren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(2): 276-281.
- [44] SALAZAR-CAMARENA D C, ORTÍZ-LAZARENO P, MARÍN-ROSALES M, et al. BAFF-R and TACI expression on CD3⁺ T cells: Interplay among BAFF, APRIL and T helper cytokines profile in systemic lupus erythematosus [J]. *Cytokine*, 2019, 114: 115-127.
- [45] FU J, SHI H, ZHAN T, et al. BST-2/Tetherin is involved in BAFF-enhanced proliferation and survival *via* canonical NF- κ B signaling in neoplastic B-lymphoid cells [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 398(1): 112399.
- [46] BLOKLAND S L M, HILLEN M R, WICHERS C G K, et al. Increased mTORC1 activation in salivary gland B cells and T cells from patients with Sjögren's syndrome: mTOR inhibition as a novel therapeutic strategy to halt immunopathology? [J]. *RMD Open*, 2019, 5(1): e000701.
- [47] LUI S L, YUNG S, TSANG R, et al. Rapamycin prevents the development of nephritis in lupus-prone NZB/W F1 mice [J]. *Lupus*, 2008, 17(4): 305-313.
- [48] LEE S Y, MOON S J, KIM E K, et al. Metformin suppresses systemic autoimmunity in *Roquinsan/san* mice through inhibiting B cell differentiation into plasma cells *via* regulation of AMPK/mTOR/STAT3 [J]. *J Immunol*, 2017, 198(7): 2661-2670.
- [49] SUN F, GENG S, WANG H, et al. Effects of metformin on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus: post hoc analyses from two randomised trials [J]. *Lupus Sci Med*, 2020, 7(1): e000429.
- [50] JIANG S, XIA N, LUO J, et al. The porcine cyclic GMP-AMP synthase-STING pathway exerts an unusual antiviral function independent of interferon and autophagy [J]. *J Virol*, 2022, 96(23): e01476-e01422.
- [51] WEN J H, LI D Y, LIANG S, et al. Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 946832.
- [52] LIU K, ZHAO E, ILYAS G, et al. Impaired macrophage autophagy increases the immune response in obese mice by promoting proinflammatory macrophage polarization [J]. *Autophagy*, 2015, 11(2): 271-284.
- [53] LIU T, WANG L, LIANG P, et al. USP19 suppresses inflammation and promotes M2-like macrophage polarization by manipulating NLRP3 function *via* autophagy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(10): 2431-2442.
- [54] ZHOU S, GU J, LIU R, et al. Spermine alleviates acute liver injury by inhibiting liver-resident macrophage pro-inflammatory response through ATG5-dependent autophagy [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 948.

- [55] KAWANO A, ARIYOSHI W, YOSHIOKA Y, et al. Docosahexaenoic acid enhances M2 macrophage polarization *via* the p38 signaling pathway and autophagy [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12604-12617.
- [56] VITALITI A, REGGIO A, PALMA A. Macrophages and autophagy: partners in crime [J]. *FEBS J*, 2025, 292(12): 2957-2972.
- [57] TUR J, PEREIRA-LOPES S, VICO T, et al. Mitofusin 2 in macrophages links mitochondrial ROS production, cytokine release, phagocytosis, autophagy, and bactericidal activity [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(8): 108079.
- [58] CROW M K, OLFERIEV M, KIROU K A. Type I interferons in autoimmune disease [J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2019, 14: 369-393.
- [59] LEVINE B, MIZUSHIMA N, VIRGIN H W. Autophagy in immunity and inflammation [J]. *Nature*, 2011, 469(7330): 323-335.
- [60] ZHOU J, HUANG Y, XIAO D, et al. CCR1hi/CCL5hi macrophage-mediated CCL5hi T cell chemotaxis in salivary gland aggravates Sjögren's syndrome [J]. *J Adv Res*, 2026, 82: 507-520.
- [61] FENG X, LU J, CHENG W, et al. LTK deficiency induces macrophage M2 polarization and ameliorates Sjögren's syndrome by reducing chemokine CXCL13 [J]. *Cytokine*, 2025, 190: 156905.
- [62] VAKRAKOU A G, BOIU S, ZIAKAS P D, et al. Systemic activation of NLRP3 inflammasome in patients with severe primary Sjögren's syndrome fueled by inflammagenic DNA accumulations [J]. *J Autoimmun*, 2018, 91: 23-33.
- [63] PENG Y, ZHOU M, YANG H, et al. Regulatory mechanism of M1/M2 macrophage polarization in the development of autoimmune diseases [J]. *Mediat Inflamm*, 2023, 2023: 8821610.
- [64] KRAMER J M, KLIMATCHEVA E, ROTHSTEIN T L. CXCL13 is elevated in Sjögren's syndrome in mice and humans and is implicated in disease pathogenesis [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(5): 1079-1089.
- [65] QI W, TIAN J, WANG G, et al. Advances in cellular and molecular pathways of salivary gland damage in Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1405126.
- [66] LIU Y, WANG J, YANG J, et al. Nanomaterial-mediated host directed therapy of tuberculosis by manipulating macrophage autophagy [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 608.
- [67] PUA H H, DZHAGALOV I, CHUCK M, et al. A critical role for the autophagy gene Atg5 in T cell survival and proliferation [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(1): 25-31.
- [68] JIA W, HE Y W. Temporal regulation of intracellular organelle homeostasis in T lymphocytes by autophagy [J]. *J Immunol*, 2011, 186(9): 5313-5322.
- [69] PUA H H, HE Y W. Autophagy is essential for mitochondrial clearance in mature T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2009, 182(7): 4046-4055.
- [70] WATANABE R, FUJII H, SHIRAI T, et al. Autophagy plays a protective role as an anti-oxidant system in human T cells and represents a novel strategy for induction of T-cell apoptosis [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(8): 2508-2520.
- [71] KOVACS J R, LI C, YANG Q, et al. Autophagy promotes T-cell survival through degradation of proteins of the cell death machinery [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 144-152.
- [72] JIA W, HE M X, MCLEOD I X, et al. Autophagy regulates T lymphocyte proliferation through selective degradation of the cell-cycle inhibitor CDKN1B/p27Kip1 [J]. *Autophagy*, 2015, 11(12): 2335-2345.
- [73] WEI J, LONG L, YANG K, et al. Autophagy enforces functional integrity of regulatory T cells by coupling environmental cues and metabolic homeostasis [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3): 277-285.
- [74] BECHER J, SIMULA L, VOLPE E, et al. AMBRA1 controls regulatory T-cell differentiation and homeostasis upstream of the FOXO3-FOXP3 axis [J]. *Dev Cell*, 2018, 47(5): 592-607.e6.
- [75] WANG J, LIU T, CHEN X, et al. Bazedoxifene regulates Th17 immune response to ameliorate experimental autoimmune myocarditis *via* inhibition of STAT3 activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 613160.
- [76] AN N, CHEN Y, WANG C, et al. Chloroquine autophagic inhibition rebalances Th17/treg-mediated immunity and ameliorates systemic lupus erythematosus [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 44(1): 412-422.
- [77] MA D, WU Z, ZHAO X, et al. Immunomodulatory effects of umbilical mesenchymal stem cell-derived exosomes on CD4⁺ T cells in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(4): 1823-1838.
- [78] JIA W, PUA H H, LI Q J, et al. Autophagy regulates endoplasmic reticulum homeostasis and calcium mobilization in T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1564-1574.
- [79] PAUL S, KASHYAP A K, JIA W, et al. Selective autophagy of the adaptor protein Bcl10 modulates T cell receptor activation of NF- κ B [J]. *Immunity*, 2012, 36(6): 947-958.
- [80] SZABÓ K, PAPP G, SZÁNTÓ A, et al. A comprehensive investigation on the distribution of circulating follicular T helper cells and B cell subsets in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 183(1): 76-89.
- [81] SZABÓ K, JÁMBOR I, SZÁNTÓ A, et al. The imbalance of circulating follicular T helper cell subsets in primary sjögren's syndrome associates with serological alterations and abnormal B-cell distribution [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 639975.
- [82] KIM J W, LEE J, HONG S M, et al. Circulating CCR7^{lo}PD-1^{hi} follicular helper T cells indicate disease activity and glandular inflammation in patients with primary sjögren's syndrome [J]. *Immune Netw*, 2019, 19(4): e26.
- [83] HERNANDEZ-MOLINA G, SOTO-ABRAHAM V, ZAMORA-LEGOFF V, et al. Differential Th follicular cell subsets in minor salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus associated with Sjögren's syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(6): 49-56.
- [84] LI B, WANG F, SCHALL N, et al. Rescue of autophagy and lysosome defects in salivary glands of MRL/lpr mice by a therapeutic phosphopeptide [J]. *J Autoimmun*, 2018, 90: 132-145.
- [85] BRUN S, SCHALL N, BONAM S R, et al. An autophagy-targeting peptide to treat chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies [J]. *J Autoimmun*, 2018, 92: 114-125.
- [86] LI X, JIN F, LI Y. A novel autophagy-related lncRNA prognostic risk model for breast cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 4-14.
- [87] WU Q, LI Q, ZHU W, et al. Identification of autophagy-related long non-coding RNA prognostic signature for breast cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(8): 4088-4098.
- [88] ZHANG R X, ZHANG Z X, ZHAO X Y, et al. Mechanism of action of lncRNA-NEAT1 in immune diseases [J]. *Front Genet*, 2025, 16: 1501115.
- [89] HUANG G, WU X, JI X, et al. LncRNA SNHG16 inhibits intracellular *M. tuberculosis* growth involving cathelicidin pathway, autophagy, and effector cytokines production [J]. *ACS Omega*, 2024, 9(42): 43115-43128.
- [90] ZHOU J, PATHAK J L, LIU Q, et al. Modes and mechanisms of salivary gland epithelial cell death in sjogren's syndrome [J]. *Adv Biol*, 2023, 7(12): 2300173.
- [91] YANG G, VAN KAER L. Therapeutic targeting of immune cell autophagy in multiple sclerosis: Russian roulette or silver bullet? [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 724108.

- [92] ZHU W, WANG Y, GUAN Y, et al. Rapamycin can alleviate the submandibular gland pathology of Sjögren's syndrome by limiting the activation of cGAS-STING signaling pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(2): 1113-1131.
- [93] ZHANG J, JIN H, XU Y, et al. Rapamycin modulate treg/Th17 balance *via* regulating metabolic pathways: a study in mice [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(6): 2136-2140.
- [94] SHAH M, EDMAN M C, JANGA S R, et al. A rapamycin-binding protein polymer nanoparticle shows potent therapeutic activity in suppressing autoimmune dacryoadenitis in a mouse model of Sjögren's syndrome [J]. *J Control Release*, 2013, 171(3): 269-279.
- [95] WU M Y, WANG E J, FENG D, et al. Pharmacological insights into autophagy modulation in autoimmune diseases [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(11): 3364-3378.
- [96] CAZA T, WIJEWARDENA C, AL-RABADI L, et al. Cell type-specific mechanistic target of rapamycin-dependent distortion of autophagy pathways in lupus nephritis [J]. *Transl Res*, 2022, 245: 55-81.
- [97] SCHREZENMEIER E, DÖRNER T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(3): 155-166.
- [98] AL-HAMADANI M, DARWEESH M, MOHAMMADI S, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine: Immunomodulatory effects in autoimmune diseases [J]. *World J Biol Chem*, 2025, 16(2): 107042.
- [99] KIM J W, KIM S M, PARK J S, et al. Metformin improves salivary gland inflammation and hypofunction in murine Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 136.
- [100] SILVAGNI E, MISSIROLI S, PATERGNANI S, et al. Tofacitinib restores psoriatic arthritis fibroblast-like synoviocytes function *via* autophagy and mitochondrial quality control modulation [J]. *J Autoimmun*, 2024, 143: 103159.
- [101] YANG Y Q, LIU Y J, QIAO W X, et al. Igaratimod suppresses plasma cell differentiation and ameliorates experimental Sjögren's syndrome in mice by promoting TEC kinase degradation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(9): 1926-1936.
- [102] CHEN X, ZHANG T, MENG L, et al. Efficacy and safety of iguratimod in patients with primary Sjögren's syndrome: a multicentre randomised controlled trial [J]. *RMD Open*, 2025, 11(4): e006180.
- [103] ZOU J M, YANG L, LUO J A, et al. Comparison of the effect of iguratimod and hydroxychloroquine on regulatory B cells in the treatment of primary Sjögren's syndrome [J]. *Front Med*, 2025, 12: 1573973.