

## · 综述 ·

## 自噬与自身免疫性甲状腺疾病

郑慧娟 魏璠 魏军平

**【摘要】** 自噬是细胞的一个重要生物学过程,它对维持细胞存活和自身稳态发挥重要作用。大量研究表明,自噬及其相关蛋白参与调控淋巴细胞发育和免疫应答,在多种自身免疫性疾病中发挥着重要的调控作用。近年研究发现,细胞自噬与自身免疫性甲状腺疾病的发生、发展密切相关,结合近几年自身免疫性甲状腺疾病与自噬相关的报道,对自噬形成过程中的分子调控机制、自噬与自身免疫性甲状腺疾病的关系进行综述。

**【关键词】** 自噬;自身免疫性甲状腺疾病;桥本甲状腺炎;Graves 病

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(81573961)

**Autophagy and autoimmune thyroid disease** Zheng Huijuan, Wei Fan, Wei Junping. Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China  
Corresponding author: Wei Junping, Email: weijunping@126.com

**【Abstract】** Autophagy is an important biological process of cells, which plays an important role in cell survival and homeostasis. A large number of studies have indicated that autophagy and its related proteins were involved in the regulation of lymphocyte development and immune response, which play an important role in many autoimmune diseases. Recent studies have found that autophagy was closely related to the occurrence and development of autoimmune thyroid diseases. Combined with the reports of autophagy related autoimmune thyroid diseases in recent years, the molecular regulation mechanisms of autophagy and the relationship between autophagy and autoimmune thyroid diseases were reviewed.

**【Key words】** Autophagy; Autoimmune thyroid disease; Hashimoto's thyroiditis; Graves' disease

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81573961)

细胞自噬是依赖溶酶体途径降解胞质蛋白、细胞器以及维持自身稳态的一种重要调节机制。细胞通过对自噬底物的识别、自噬囊泡的形成,再经过与溶酶体的融合,清除老化细胞器,降解长周期蛋白和异常积聚蛋白。因此,自噬有助于维持细胞内稳态和防御自身免疫紊乱。研究证实,细胞自噬可以介导炎症反应和免疫,与自身免疫性疾病的发病机制密切相关<sup>[1]</sup>。自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是一组以T细胞介导为主的器官特异性自身免疫病,包括Graves病和桥本甲状腺炎(HT)、Graves眼病等。AITD的主要病理改变是细胞因子参与的免疫机制紊乱,研究表明,自噬相关蛋白参与甲状腺的自身免疫损伤。

### 1 自噬形成过程的分子机制

自噬过程受细胞内自噬相关基因(Atg)及信号通路的严格调控。其中,UNC-51样激酶1(ULK1)/

Atg1复合物是启动自噬发生的核心分子;Ⅲ型磷脂酰肌醇3-激酶(class Ⅲ PI3K)/液泡蛋白质分选因子(Vps34)复合物是自噬发生阶段的核心调控分子;Atg12-Atg5-Atg16L及Atg8/微管相关蛋白1轻链3(LC3)泛素样连接系统在自噬体双层膜延伸/闭合过程中发挥作用;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mTORC1)是调节自噬进程的一个枢纽。

1.1 Atg1/ULK1与自噬 哺乳动物内有两个自噬启动蛋白:ULK1和ULK2,统称为ULK。ULK1是自噬启动和进展的重要调控因子,与哺乳动物Atg13蛋白(mAtg13)、黏着激酶相互作用蛋白200 KD(FIP200)和Atg101紧密结合形成ULK1复合体,当氨基酸缺乏或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)被抑制时,激活的ULK1通过磷酸化beclin-1的Ser14位点,提高Vps34复合体活性,从而调节自噬活性;此外,ULK1复合体还可磷酸化UVRAG结合的beclin-1而促进自噬体的成熟和运输<sup>[2]</sup>。高等动物细胞在生长因子缺失下,通过糖原合成酶激酶3激活乙酰转移酶TIP60,影响ULK1的乙酰化水平,从而启动细胞自噬

的发生<sup>[3]</sup>。具有分子伴侣功能的蛋白p32可通过与ULK1结合调控细胞自噬通路,在协调应激反应、细胞存活以及线粒体稳态中起关键作用,而通过敲除p32基因可促进ULK1的K48位泛素化,同时抑制ULK1的K63位泛素化,最终导致ULK1蛋白酶体途径降解<sup>[4]</sup>。

**1.2 Class III PI3K/Vps34与自噬** 哺乳动物细胞内磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)复合物分为3种类型。其中class III PI3K是以磷脂酰肌醇为底物催化产生磷脂酰肌醇-3-磷酸(PI3P)的激酶,可启动和促进吞噬泡的形成。在自噬发生的过程中,class III PI3K复合物中的Vps34的活性受多种蛋白的调控,即在营养充足及生长相关激酶等因素调节下,内质网上的Bcl-2与beclin-1相互作用并抑制Vps34的活性,从而抑制自噬<sup>[5]</sup>。此外,class III PI3K还可通过Vps34合成PI3P,参与调节自噬体生物合成的初始阶段<sup>[6]</sup>。Yu等<sup>[7]</sup>研究class III PI3K在心肌肥大向心力衰竭发展过程中的作用,通过持续激活自噬的发生,观察到自噬体积聚、LC3转换增加以及p62蛋白水平降低,且形态学观察到自噬体聚集区域线粒体异常,给予class III PI3K刺激后,Vps34表达上调,Vps34与beclin-1相互作用增加及Bcl-2表达降低,且当给予wortmannin抑制自噬后,自噬相关蛋白的表达相应下降,充分说明了class III PI3K通过激活自噬在心肌疾病进展中起着重要作用。

**1.3 Atg5-Atg12-Atg16L1及Atg8/LC3与自噬** 哺乳动物细胞内两条泛素样连接系统Atg5-Atg12-Atg16L1和Atg8/LC3复合物在自噬双层膜延伸过程中起重要作用。在泛素E1连接酶Atg7和泛素E2连接酶Atg10的作用下把Atg12共价连接到Atg5上,并与Atg16L1形成前自噬体结构<sup>[8]</sup>。自噬体核化后,Atg12-Atg5-Atg16蛋白复合物被募集至膜上,发挥泛素连接酶作用,介导LC3的脂化作用,通过与磷脂酰乙醇胺结合使LC3-I向LC3-II转化,可作为自噬发生的标志<sup>[9]</sup>。研究显示,微囊蛋白1(caveolin-1)与Atg12-Atg5系统的交互作用可抑制肺上皮细胞自噬,且caveolin-1也可以调节Atg16L1的表达,从而说明caveolin-1调节自噬<sup>[10]</sup>。越来越多的证据表明,Atg5是自噬调节的聚集点,其可与支架蛋白RACK1作用,而经典的自噬诱导剂促进了RACK1-Atg5的相互作用,敲除RACK1或抑制与Atg5结合可阻断自噬活化<sup>[11]</sup>。泛素连接蛋白Atg8-磷脂酰乙醇胺与Atg12-Atg5-Atg16有关,可形成吞噬泡膜支架,对于自噬的形成至关重要<sup>[12]</sup>。研究表明,弓形虫侵入宿主细胞刺激机体产生免疫反应,通过引起自噬泛素样LC3结合系统(Atg7、Atg3和Atg12-Atg5-Atg16L1)和LC3同系物(GABARAP和GABARAPL2)的生成,使GTP

酶聚集在弓形虫纳虫泡膜上以抵抗感染。

**1.4 mTORC1与自噬** mTORC1是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,是真核生物中调节自噬的关键因素,可被PI3K-蛋白激酶B和丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活。最近研究发现,当亮氨酸存在的情况下,Sestrin2可以同蛋白复合体GATOR2进行相互作用来抑制mTORC1通路,从而抑制细胞生长。亮氨酸可以直接结合Sestrin2,从而干扰mTORC1通路的激活,为mTORC1通路的研究提供了新的调控靶点<sup>[14]</sup>。ULK-Atg13-FIP200是稳定的三聚体复合物,mTORC1与ULK1复合物相互作用,直接使Atg13亚单位磷酸化,抑制ULK1活性。mTORC1在ULK1处磷酸化Ser757,对自噬信号非常重要。当mTORC1被抑制时,ULK1与其伴侣Atg13和FIP200相结合发生磷酸化<sup>[15]</sup>。另外,mTORC1也可通过磷酸化Atg14,拮抗Vps34复合物,从而诱导自噬的发生<sup>[16]</sup>。此外,AMP活化蛋白激酶(AMPK)作为mTOR的上游转录因子是细胞自噬的主要调节基因之一,可直接与ULK1相互作用并使其磷酸化来诱导自噬<sup>[17]</sup>。研究显示,在葡萄糖饥饿状态下激活AMPK,可导致自噬基因beclin1的Thr388发生磷酸化,促使beclin1与Bcl2解离,促进beclin1和Vps34及Atg14的结合,这些解离和结合的变化导致Vps34表现出极其强大的催化活性,进而产生的大量的PI3P,促使自噬泡大量生成,极大促进了自噬的发生、发展<sup>[18]</sup>。

## 2 自噬与AITD

**2.1 自噬与HT** HT是以自身甲状腺组织中不同程度的T、B淋巴细胞浸润、滤泡破坏为特征的慢性炎症反应性自身免疫性疾病。多种机制参与HT发病,当抗甲状腺球蛋白(Tg)免疫启动后,特异性T淋巴细胞诱导甲状腺滤泡细胞表达主要组织相容性复合体(MHC)类抗原异常表达,进一步放大炎症反应,活化的淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞致甲状腺免疫损伤,介导机体免疫失衡产生甲状腺特异性抗体,引起HT的发生<sup>[19]</sup>。细胞因子在HT的免疫机制中发挥重要的调节和介导作用。研究表明,自噬参与细胞因子的生物合成和分泌,调控炎症反应信号,参与炎症反应<sup>[20]</sup>。自噬通过上调MHC-II表达,激活抗原递呈细胞和相关细胞因子,进而影响T细胞的分化,如在自噬缺陷的模型小鼠中,T细胞的分化和功能受到影响,而T细胞中敲除自噬关键基因Atg5后,CD4<sup>+</sup>T细胞的正常发育将受到影响。研究显示,自噬通过白细胞介素(IL)-1受体和活性氧簇信号,影响IL-23的释放,从而在调节免疫炎症反应中发挥关键作用<sup>[21]</sup>。机体促炎性细胞因子聚集,辅助性T淋巴细胞(Th)2型分泌抗炎细胞因子如IL-4和IL-13通过激活mTOR抑制自噬<sup>[22]</sup>。总之,Th1型细胞诱

导自噬而 Th2 型则抑制自噬的发生。既往对 AITD 的细胞免疫学研究集中于 Th1、Th2 淋巴细胞异常,近年来逐渐发现 Th17、调节性 T 细胞(Tregs)是一类具有独立效应的 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群, Th17/Tregs 比例失衡参与 AITD 的发病过程,在 HT 中起到促进甲状腺滤泡上皮细胞释放炎症因子的作用,从而引起甲状腺自身免疫性抗体的产生。研究表明,自噬影响 Th17 细胞的免疫应答,如自噬基因敲除小鼠在受到结核杆菌感染时肺部表达 IL-17 和 IL-1 $\alpha$  增多,且伴有中性粒细胞浸润增加,提示自噬缺乏机体存在 Th17 细胞活化<sup>[23]</sup>。一项实验性自身免疫性心肌炎研究显示,自噬可以通过调节 beclin-1、p62 蛋白表达促进 IL-17 分泌,从而引起心肌浆细胞分化<sup>[24]</sup>。激活 Tregs 可诱导自噬调节机制,清除体内不必要的蛋白分子,从而抑制不良的免疫反应。对自噬基因 Atg7 或 Atg5 敲除模型小鼠的研究显示, Tregs 功能障碍引起机体自身免疫性炎症反应的发生<sup>[25]</sup>。以上研究显示,自噬广泛参与机体自身免疫调节,在 Th17/Treg 细胞免疫失衡中发挥重要作用。由此推测,细胞自噬异常可能广泛参与甲状腺的自身免疫损伤。

碘是维持甲状腺功能正常的重要因素,但碘摄入异常可对甲状腺造成损失,与自身免疫性甲状腺疾病的发生密切相关。研究表明,过量碘会诱发和加重小鼠自身免疫性甲状腺炎的发生<sup>[26]</sup>。研究发现,过量碘可通过上调 mTOR,抑制自噬相关蛋白 LC3-II,与 HT 发生有关<sup>[27]</sup>。甲状腺细胞碘吸收是由钠/碘协同转运体(NIS)介导,而研究已证实, NIS 是经过自噬溶酶体途径降解的,过量碘可引起异常的甲状腺滤泡上皮细胞自噬<sup>[28]</sup>。以上研究提示,自噬参与 HT 发病的潜在机制比较复杂,尚未充分阐明。

**2.2 自噬与 Graves 病和 Graves 眼病** T 细胞稳态是指外周 T 细胞通过细胞存活及增殖等来维持自身数目平衡,发挥正常的免疫功能。以往的研究表明,外周 T 细胞的稳态主要依赖 MHC-抗原肽,越来越多的研究提示,自噬在 T 细胞稳态中发挥着重要的作用。在 Atg5<sup>-/-</sup>小鼠及 Atg7 或 Atg3 基因敲除小鼠体内, T 细胞在胸腺内的发育过程未受明显影响,而外周淋巴细胞内成熟的 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量明显减少,同时在 T 细胞抗原受体活化后 T 细胞增殖能力下降<sup>[29]</sup>。Parekh 等<sup>[30]</sup>研究发现, Vps34 在维持 T 淋巴细胞功能稳定中发挥重要作用,在 Vps34 基因缺陷小鼠体内观察到胸腺细胞和外周 T 细胞数量减少、存活能力下降,进一步证实了自噬对 T 细胞的存活及增殖的作用。Graves 病患者存在 T 细胞亚群的异常,抑制型 T 细胞功能缺陷,可激活

机体免疫细胞,并产生促甲状腺激素受体抗体。研究表明,促甲状腺激素受体抗体可通过结合促甲状腺激素受体,上调 PI3K、蛋白激酶 B、mTOR 胞内信号通路发挥致病作用<sup>[31]</sup>。由于该信号通路是自噬作用的主要途径,因此可以推测自噬的活性在该过程中发生变化。且目前甲状腺癌领域的一系列研究均表明,自噬在甲状腺细胞增殖中发挥关键作用,而 Graves 病与甲状腺癌同样具有甲状腺细胞过度增殖的病理基础,故有必要探索在 Graves 病细胞增殖中自噬的变化。

Graves 眼病是 Graves 病最常见的并发症,其发病机制为 T 细胞作用于眼肌周围细胞膜上的促甲状腺激素受体,刺激细胞增殖,导致 MHC 的异常表达。研究表明,自噬与 Graves 眼病的发生及眼眶组织脂肪形成相关。研究显示,与非 Graves 眼病眼眶成纤维细胞相比, Graves 眼病眼眶成纤维细胞中磷酸化蛋白激酶 B/蛋白激酶 B、磷酸化 mTOR/mTOR 蛋白上调,自噬体数目增多,自噬相关基因 LC3-II、p62 和 Atg7 表达升高,而 IL-1 $\beta$  增加了 Graves 眼病眼眶成纤维细胞中自噬基因的表达<sup>[32]</sup>。目前已有研究靶向自噬通路药物治疗 Graves 眼病,其中,促甲状腺激素受体抗体单克隆抗体 M22 通过 PI3K 信号通路增加 Graves 眼病眼眶成纤维细胞脂肪的生成<sup>[33]</sup>。PI3K 特异性抑制剂 LY294002 和 PI103 能明显降低 HAS2 转录子和 Graves 眼眶成纤维细胞脂肪的生成<sup>[34]</sup>。提示自噬 PI3K-蛋白激酶 B-mTOR 机制通路可能参与 Graves 眼病的发病过程,但需进一步研究。

### 3 结语

自噬是在细胞相关基因严格调控下的一种防御机制,广泛参与机体的生理功能和多种疾病的发生、发展。自噬作用可引起免疫耐受,防止自身免疫性疾病的发生,其功能异常也能促进免疫紊乱。自噬是一个动态进程,受多种因素调控,自噬在不同的甲状腺疾病或相同甲状腺疾病的不同阶段可能发挥不同作用。因此,尚需深入研究自噬在 AITD 中的活性,阐述自噬与甲状腺自身免疫疾病之间的关系。

### 参 考 文 献

- [1] Shibutani ST, Saitoh T, Nowag H, et al. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system [J]. Nat Immunol, 2015, 16(10):1014-1024. DOI: 10.1038/ni.3273.
- [2] Russell RC, Tian Y, Yuan H, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase [J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(7):741-750. DOI: 10.1038/ncb2757.
- [3] Lin SY, Li TY, Liu Q, et al. GSK3-TIP60-ULK1 signaling pathway links growth factor deprivation to autophagy [J]. Science, 2012, 336(6080):477-481. DOI: 10.1126/science.1217032.

- [4] Jiao H, Su GQ, Dong W, et al. Chaperone-like protein p32 regulates ULK1 stability and autophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(11):1812-1823. DOI: 10.1038/cdd.2015.34.
- [5] Jaber N, Zong WX. Class III PI3K Vps34: essential roles in autophagy, endocytosis, and heart and liver function[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1280:48-51. DOI:10.1111/nyas.12026.
- [6] Devereaux K, Dall'Armi C, Alcazar-Roman A, et al. Regulation of mammalian autophagy by class II and III PI 3-kinases through PI3P synthesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76405. DOI: 10.1371/journal.pone.0076405.
- [7] Yu P, Zhang Y, Li C, et al. Class III PI3K-mediated prolonged activation of autophagy plays a critical role in the transition of cardiac hypertrophy to heart failure[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(7):1710-1719. DOI: 10.1111/jcmm.12547.
- [8] Yamaguchi M, Noda NN, Yamamoto H, et al. Structural insights into Atg10-mediated formation of the autophagy-essential Atg12-Atg5 conjugate[J]. *Structure*, 2012, 20(7):1244-1254. DOI: 10.1016/j.str.2012.04.018.
- [9] Otomo C, Metlagel Z, Takaesu G, et al. Structure of the human ATG12-ATG5 conjugate required for LC3 lipidation in autophagy[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(1):59-66. DOI: 10.1038/nsmb.2431.
- [10] Chen ZH, Cao JF, Zhou JS, et al. Interaction of caveolin-1 with ATG12-ATG5 system suppresses autophagy in lung epithelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(11):L1016-L1025. DOI: 10.1152/ajplung.00268.2013.
- [11] Erbil S, Oral O, Mitou G, et al. RACK1 is an interaction partner of ATG5 and a novel regulator of autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(32):16753-16765. DOI: 10.1074/jbc.M115.708081.
- [12] Kaufmann A, Beier V, Franquelim HG, et al. Molecular mechanism of autophagic membrane-scaffold assembly and disassembly[J]. *Cell*, 2014, 156(3):469-481. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.022.
- [13] Park S, Choi J, Biering SB, et al. Targeting by Autophagy proteins (TAG): Targeting of IFNG-inducible GTPases to membranes by the LC3 conjugation system of autophagy[J]. *Autophagy*, 2016, 12(7):1153-1167. DOI:10.1080/15548627.2016.1178447.
- [14] Wolfson RL, Chantranupong L, Saxton RA, et al. Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway[J]. *Science*, 2016, 351(6268):43-48. DOI: 10.1126/science.aab2674.
- [15] Chan EY. mTORC1 phosphorylates the ULK1-mAtg13-FIP200 autophagy regulatory complex[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(84):pe51. DOI: 10.1126/scisignal.284pe51.
- [16] Park JM, Jung CH, Seo M, et al. The ULK1 complex mediates MTORC1 signaling to the autophagy initiation machinery via binding and phosphorylating ATG14[J]. *Autophagy*, 2016, 12(3):547-564. DOI: 10.1080/15548627.2016.1140293.
- [17] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2):132-141. DOI: 10.1038/ncb2152.
- [18] Zhang D, Wang W, Sun X, et al. AMPK regulates autophagy by phosphorylating BECN1 at threonine 388[J]. *Autophagy*, 2016, 12(9):1447-1459. DOI: 10.1080/15548627.2016.1185576.
- [19] Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, et al. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(10):721-731. DOI: 10.1089/jir.2011.0049.
- [20] Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10):722-737. DOI: 10.1038/nri3532.
- [21] Peral de Castro C, Jones SA, Ní Cheallaigh C, et al. Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion[J]. *J Immunol*, 2012, 189(8):4144-4153. DOI: 10.4049/jimmunol.1201946.
- [22] Harris J, De Haro SA, Master SS, et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular Mycobacterium tuberculosis[J]. *Immunity*, 2007, 27(3):505-517. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.07.022.
- [23] Castillo EF, Dekonenko A, Arko-Mensah J, et al. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(46):E3168-E3176. DOI: 10.1073/pnas.1210500109.
- [24] Yuan J, Yu M, Li HH, et al. Autophagy contributes to IL-17-induced plasma cell differentiation in experimental autoimmune myocarditis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(1):98-105. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.11.008.
- [25] 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. DOI: 10.1038/ni.3365.
- [26] Flores-Rebollar A, Moreno-Castañeda L, Vega-Servín NS, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and thyroid dysfunction in healthy adult Mexicans with a slightly excessive iodine intake[J]. *Nutr Hosp*, 2015, 32(2):918-924. DOI:10.3305/nh.2015.32.2.9246.
- [27] 许铖铖, 郑婷婷, 吴菲, 等. 过量碘抑制甲状腺细胞自噬并诱导凋亡与桥本甲状腺炎有关[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(7):965-967. DOI: 10.13423/j.cnki.cjmi.007398.
- [28] Cazarin JM, Andrade BM, Carvalho DP. AMP-activated protein kinase activation leads to lysosome-mediated Na<sup>(+)</sup>/I<sup>(-)</sup>-symporter protein degradation in rat thyroid cells[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(5):313-317. DOI: 10.1055/s-0034-1371803.
- [29] Pua HH, 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. DOI: 10.1084/jem.20061303.
- [30] Parekh VV, Wu L, Boyd KL, et al. Impaired autophagy, defective T cell homeostasis, and a wasting syndrome in mice with a T cell-specific deletion of Vps34[J]. *J Immunol*, 2013, 190(10):5086-5101. DOI: 10.4049/jimmunol.1202071.
- [31] 李青穆, 魏军平, 李敏, 等. 甲亢宁胶囊对 Graves 病小鼠甲状腺功能及 Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015(9):1119-1124. DOI: 10.7661/CJIM.2015.09.1119.
- [32] Yoon JS, Lee HJ, Chae MK, et al. Autophagy is involved in the initiation and progression of Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2015, 25(4):445-454. DOI: 10.1089/thy.2014.0300.
- [33] Kumar S, Nadeem S, Stan MN, et al. A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy[J]. *J Mol Endocrinol*, 2011, 46(3):155-163. DOI: 10.1530/JME-11-0006.
- [34] Zhang L, Grennan-Jones F, Draman MS, et al. Possible targets for nonimmunosuppressive therapy of Graves' orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7):E1183-E1190. DOI: 10.1210/jc.2013-4182.