

## • 综述 •

## 急性胰腺炎的细胞发病机制研究进展\*

侯文杰<sup>1</sup> 王美堂<sup>1Δ</sup>

**[摘要]** 急性胰腺炎(AP)是急诊常见的胰腺炎性疾病,全球发病率约为 34/10 万,重症患者预后较差,病死率可达 20%~40%。AP 的发病机制尚未完全阐明,近年来研究发现,除胰蛋白酶原异常激活外,病理性钙信号、线粒体功能障碍、内质网应激、自噬受损等细胞事件在 AP 的发生发展中具有重要作用。目前 AP 的治疗主要是液体复苏、器官支持和并发症处理等,尚无特效治疗药物,了解 AP 细胞发病机制有助于为其治疗提供新思路,开发新靶点。因此,本文旨在对 AP 的细胞发病机制作一综述,为其治疗提供新思路。

**[关键词]** 急性胰腺炎;发病机制;胰腺腺泡细胞;研究进展

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2023.05.009

**[中图分类号]** R657.51 **[文献标志码]** A

## Advances in cellular pathogenesis of acute pancreatitis

HOU Wenjie WANG Meitang

(Department of Emergency, Changhai Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

Corresponding author: WANG Meitang, E-mail: wmt88@sina.com

**Abstract** Acute pancreatitis(AP) is a common inflammatory disease of the pancreas in the emergency department with a global incidence of about 34/100,000 and a poor prognosis for severe patients whose mortality rate is 20% to 40%. The pathogenesis of AP has not been fully elucidated. In addition to abnormal activation of trypsinogen, recent studies that cellular events such as pathological calcium signalling, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and impaired autophagy play an important role in the occurrence and development of AP. At present, the treatment of AP is mainly fluid resuscitation, organ support and complication management, there is no effective drug for AP. Understanding the cellular mechanisms of AP may help to provide new ideas for its treatment and identify new targets. Therefore, the purpose of this paper is to review the cellular pathogenesis of AP and provide new ideas for its treatment.

**Key words** acute pancreatitis; pathogenesis mechanisms; pancreatic acinar cell; research advances

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是以胰酶异常激活、胰腺自我消化、胰腺局部和全身炎症反应为特征的胰腺急性炎性疾病,是导致急诊入院主要的消化系统疾病之一<sup>[1]</sup>。AP 全球发病率约为 34/10 万,且呈上升趋势<sup>[2]</sup>。大部分患者为轻症 AP(mild acute pancreatitis, MAP),预后较好;约 20% 的患者进展为中度重症 AP(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)和重症 AP(severe acute pancreatitis, SAP),其中 SAP 病死率可达 20%~40%<sup>[3]</sup>。同时,AP 患者的远期并发症和生活质量下降亦需得到关注。数据表明,23% 的 AP 患者出现糖尿病,1/4 的患者出现胰腺外分泌功能

不全<sup>[4-5]</sup>。而且,AP、复发性急性胰腺炎(RAP)和慢性胰腺炎(CP)具有一定的连续性,初发 AP 患者中有 21% 进展为 RAP,36% 的 RAP 患者最终进展为 CP<sup>[6]</sup>,这严重影响患者的生活质量。得益于认识的提高,AP 相关死亡率在过去的 10 年间由 1.6% 降至 0.8%<sup>[2]</sup>,但目前尚无治疗 AP 的特效药物,其治疗仍以器官功能的维持与替代、肠内营养支持和并发症的处理为主<sup>[7]</sup>。

胰腺腺泡细胞(pancreatic acinar cell, PAC)的内质网(endoplasmic reticulum, ER)、线粒体、溶酶体等细胞器相互协作,维持着腺泡细胞的功能和稳态。当这些细胞器出现功能障碍时,PAC 内一系列生理过程发生紊乱,导致胰腺炎的发生发展和细胞死亡。近年来,细胞发病机制在急性胰腺炎发病中的作用受到广泛关注,本文拟对 AP 的细胞发病机制研究进展作一综述,为 AP 的治疗提供新的思路。

\* 基金项目:海军军医大学第一附属医院“234 学科攀登计划”项目(No:2020YXK038)

<sup>1</sup> 海军军医大学长海医院急诊科(上海,200433)

<sup>Δ</sup> 审校者

通信作者:王美堂, E-mail: wmt88@sina.com

## 1 病理性钙信号

$\text{Ca}^{2+}$  是重要的第二信使,也是许多酶的关键辅助因子,在控制 PAC 消化酶的分泌中起着核心作用。生理状态下, $\text{Ca}^{2+}$  主要储存在 ER 中,胞质钙离子浓度约比细胞外液低 10 000 倍,这对维持 PAC 功能至关重要<sup>[8]</sup>。研究证明,PAC 内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度持续的整体性病理性升高是 AP 的早期关键事件<sup>[9]</sup>。

### 1.1 病理性钙信号产生的原因和机制

缩胆囊素(CCK)、乙酰胆碱等生理刺激可通过 IP3R (inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor) 和 RyR (ryanodine receptor) 通路,使  $\text{Ca}^{2+}$  从内质网释放至胞质<sup>[8]</sup>,介导酶原颗粒(zymogen granules, ZG)的释放,并刺激线粒体中 ATP 的产生<sup>[9]</sup>。但此时  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高是一过性的,且主要局限在顶端膜附近。ER 释放的  $\text{Ca}^{2+}$  立刻被 2 个依赖 ATP 的钙通道清除:滑面内质网钙通道(SERCAs)将  $\text{Ca}^{2+}$  转运至内质网内,细胞膜钙通道(PMCAs)将  $\text{Ca}^{2+}$  转运至胞外,钙信号区域局限可能是因为顶端膜附近 IP3R 密度较高和该区域线粒体对  $\text{Ca}^{2+}$  的缓冲作用<sup>[8,10]</sup>。相反,在大剂量 CCK、胆盐、乙醇代谢产物或铃蟾肽等诱导的体外 AP 模型中这种平衡被破坏,ER 持续过度释放  $\text{Ca}^{2+}$ ,突破顶端膜区域的缓冲,出现  $\text{Ca}^{2+}$  浓度持续的整体性病理性升高,导致钙超载<sup>[10]</sup>。如 Kim 等<sup>[11]</sup>发现铃蟾肽可上调 IP3R、RyR 基因表达引起钙超载,而二十二碳六烯酸(DHA)可阻断该过程,使 PAC 内病理性钙信号正常化。 $\text{Ca}^{2+}$  过度释放会耗尽 ER 腔内钙储备,ER 膜上的基质相互作用分子 1(stromal interaction molecule 1, STIM 1)可感知腔内  $\text{Ca}^{2+}$  水平下降,并通过钙库操纵型钙内流通道(store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry channels, SOCE)大量引入胞外  $\text{Ca}^{2+}$  补充<sup>[12]</sup>。钙释放激活钙通道蛋白 1( $\text{Ca}^{2+}$  release-activated  $\text{Ca}^{2+}$  channel protein 1, Orail)是 SOCE 通道的关键组分,STIM 1 募集激活 Orail 而开放 SOCE 通道,该通道激活进一步加剧了钙超载<sup>[13]</sup>。ERCP、胆石症等亦可导致 AP,可能是胰管高压激活非选择性机械敏感阳离子通道家族的 Piezo 1 通道引起  $\text{Ca}^{2+}$  内流导致的<sup>[14]</sup>。Piezo 1 广泛存在不同组织中,对  $\text{Ca}^{2+}$  具有偏向性,可被压力激活,介导压力型 AP<sup>[15]</sup>。此外,Piezo 1 还可激活其他阳离子通道促进  $\text{Ca}^{2+}$  内流,如瞬时受体电位香草亚族 4 (transient receptor potential vanilloid subfamily 4, TRPV4)通道等,敲除小鼠 TRPV4 基因可预防 PIEZO 1 激动剂和压力诱导的 AP<sup>[16]</sup>。

PAC 病理性钙信号的产生机制尚未彻底阐明。需注意的是,AP 发生低钙血症常提示预后不良,其确切机制尚不清楚,但一般推测可能与钙皂形成有关<sup>[17]</sup>,尚未见有研究探讨其与病理性钙信

号的关系。

### 1.2 病理性钙信号在 AP 中的作用及干预

病理性钙信号会导致 AP 各种病理性事件的发生,如导致线粒体功能障碍使 ATP 合成减少,严重损害 SERCAs、PMCAs 清除  $\text{Ca}^{2+}$  的能力,进一步促进钙超载,形成恶性循环。钙超载还介导胰蛋白酶原及各种钙依赖性蛋白质的异常激活、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)激活、活性氧(ROS)产生等,导致细胞损伤<sup>[8-9]</sup>。此外,钙超载可激活钙调磷酸酶,其通过多条途径促进细胞损伤,钙调磷酸酶抑制剂的应用可预防 ERCP 术后胰腺炎<sup>[18]</sup>。

抑制 PAC 病理性钙信号可减轻 PAC 损伤,缓解 AP。有研究表明,咖啡因可抑制 IP3Rs 通路,减轻钙超载,缓解实验性急性胰腺炎<sup>[19]</sup>。Du 等<sup>[20]</sup>发现 microRNA-26a(miR-26a)可抑制 SOCE 通道表达,减轻 PAC 钙超载和 AP,在小鼠模型注射 miR-26a 类似物可显著缓解实验性 AP,为治疗 AP 提供了潜在靶点。研究证实,SOCE 抑制剂(如 GSK-7675A、CM4620)可防止 AP 模型 PAC 的  $\text{Ca}^{2+}$  升高和细胞坏死<sup>[21]</sup>。蜘蛛毒素 GsMTx4(Grammos-tola spatulata mechanotoxin 4)可阻断 Piezo 1,抑制病理性钙信号,减轻压力介导的实验性 AP 严重程度<sup>[14]</sup>。

## 2 胰蛋白酶原异常激活

胰蛋白酶原是胰蛋白酶的无活性前体,由 PAC 合成,在消化酶级联激活过程中发挥关键作用。自 1896 年 Chiari 提出以胰酶为中心的胰腺损伤理论以来,胰蛋白酶原的异常激活一直被认为是 AP 胰腺损伤的基础,并在多种 AP 模型中得以证实<sup>[22]</sup>。

### 2.1 胰蛋白酶原异常激活的原因和机制

胰蛋白酶原由 PAC 粗面内质网合成,经高尔基体加工后包装在酶原颗粒(ZG)中,以胞吐的形式释放后被肠激酶等激活而发挥作用。生理状态下,ZG 独立包装避免了胰蛋白酶原在 PAC 内的激活,少量异常激活的胰蛋白酶可通过自噬、胰腺分泌性胰蛋白酶抑制物(PSTI)等几种方式灭活,避免发生 AP<sup>[22-23]</sup>。目前认为胰蛋白酶原异常激活主要是因病理性钙信号以及酶原颗粒与溶酶体的融合,这被称为共域化<sup>[2,22]</sup>。在乙醇刺激、胰管堵塞等病理刺激下,PAC 内钙超载,进而出现细胞骨架及线粒体功能障碍、ZG 堆积,启动酶原颗粒与溶酶体的共域化,同时还可导致 ZG 从 PAC 基侧出胞,造成周围组织损伤。溶酶体内组织蛋白酶 B (CTSB)在酸性条件下激活胰蛋白酶原,是胰蛋白酶原异常激活的关键酶,这在 AP 小鼠模型中得到证实<sup>[24]</sup>。溶酶体内还有组织蛋白酶 D(CTSD)、组织蛋白酶 L(CTSL),CTSL 可灭活异常激活的胰蛋白酶原,AP 时 CTSB 与 CTSL 的平衡被打破,这

促进了胰蛋白酶原的异常激活,而 CTSD 在 CTSB 的激活过程中起重要作用。

## 2.2 胰蛋白酶原异常激活在 AP 中的作用及干预

胰蛋白酶原异常激活引起胰腺损伤的机制尚未完全清楚。有研究证实介导 PAC 死亡的为进入胞质的 CTSB,而非胰蛋白酶,其认为胰蛋白酶作用为增加共域化囊泡膜的脆性,使 CTSB 释放入胞<sup>[25]</sup>。共域化溶酶体一旦破裂,胰消化酶可导致自身消化,而 CTSB 可介导 PAC 坏死性凋亡(necroptosis)。也有研究者发现 CTSB 可能通过激活含 pyrin 结构域 nod 样受体家族 3(nod-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1(caspase-1)诱导细胞焦亡(pyroptosis)<sup>[24]</sup>。坏死性凋亡和焦亡是细胞被动程序性死亡的两种形式,由不同的通路介导。坏死性凋亡由受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPs)和混合谱系激酶样结构域(mixed lineage kinase domain-like, MLKL)途径介导,CTSB 促进 RIP3-RIP1 复合物形成,使 MLKL 被磷酸化而发生寡聚,MLKL 寡聚体引起细胞膜破裂和细胞坏死<sup>[2,26]</sup>。研究表明使用 RIP 抑制剂或基因调控方式阻断 RIP-MLKL 途径可能是 AP 的治疗方向<sup>[2,27]</sup>,但 Boonchan 等<sup>[26]</sup>的研究指出坏死性凋亡对 AP 具有保护作用,不应使用坏死性凋亡抑制剂治疗 AP,这与其他研究者意见相反。PAC 焦亡途径由 NLRP3 激活 Caspase-1 介导,活化的 Caspase-1 将 Gasdermin D 蛋白裂解为 C 端和 N 端,其中 N 端可使细胞膜形成裂孔,导致细胞膜破裂和细胞死亡,Caspase-1 激活还可促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎症因子的生成<sup>[24]</sup>。最近发现 tsRNAs(transfer RNA-derived small RNAs)与多种疾病发病相关,Sun 等<sup>[28]</sup>筛选出一种新的 tsRNA:tRF3-Thr-AGT,并证明其可抑制 ZBP1(Z-DNA-binding protein 1)来抑制 AP 模型中 NLRP3 介导的细胞焦亡,为 AP 细胞焦亡的研究提供了新的靶点。双硫仑是一种戒酒药物,也是细胞焦亡抑制剂,研究发现其可缓解动物模型的 SAP 及相关肺损伤,可能是治疗 AP 的潜在药物<sup>[29]</sup>。此外,CTSB 还可使线粒体释放细胞色素 C 激活 Caspase-3,从而介导细胞凋亡(apoptosis)<sup>[2]</sup>。虽然坏死性凋亡与焦亡介导通路不同,但最终都导致 PAC 破裂死亡和大量炎症介质的释放。还有研究发现胰蛋白酶原的异常激活不仅在 PAC 内发生,还会出现在巨噬细胞内,并促进炎症进展,增加 AP 严重程度<sup>[30]</sup>。

## 3 线粒体功能障碍

PAC 维持离子转运、蛋白质合成、ZG 分泌等各项生理功能需要线粒体的正常运转<sup>[31]</sup>,而在各种 AP 模型中均可观察到 PAC 线粒体功能

障碍<sup>[32]</sup>。

### 3.1 线粒体功能障碍的原因和机制

线粒体膜通透性转换孔(MPTP)开放<sup>[33]</sup>在线粒体损伤过程中起重要作用。MPTP 是线粒体膜上一种由亲环素 D(cyclophilin D, Cyp D)调节的溶质通道,开放后允许小于 1.5kD 的溶质自由进出线粒体,造成线粒体除极、细胞色素 C 释放等,进而引起线粒体破裂、功能障碍<sup>[34]</sup>。MPTP 开放的详细机制尚不清楚,钙超载是主要触发因素<sup>[34]</sup>,但 L-精氨酸诱导的 AP 模型中 MPTP 开放并不依赖钙超载,可能是 ATP 合成酶受到抑制造成的<sup>[8]</sup>。

### 3.2 线粒体功能障碍在 AP 中的作用及干预

线粒体功能障碍会导致 ATP 耗竭,造成 ZG 分泌、Ca<sup>2+</sup>清除、自噬和未折叠蛋白反应(unfolded proteins response, UPR)等依赖 ATP 的生理功能障碍。研究显示,通过基因敲除或药物抑制 Cyp D 可显著改善 AP<sup>[33]</sup>,表明 MPTP 可能是一种较好的治疗靶点。环孢菌素 A(cyclosporin A, CyA)是实验中应用的 MPTP 抑制剂,但因免疫抑制作用而无法在 AP 治疗中广泛应用。TRO40303(3,5-seco-4-nor-cholestan-5-one oxime-3-ol)是 CyA 的衍生物,可抑制 MPTP 持续开放而保护线粒体,而且在急性心肌梗死患者试验中被证明是安全的,遗憾的是其有效性欠佳<sup>[33]</sup>。NIM811(N-methyl-4-isoleucine cyclosporin)是一种新的 CyA 衍生物,在中枢神经系统损伤、丙型肝炎等多种动物模型中被证明有效,并在丙型肝炎 II 期临床试验中无明显不良反应,似乎是可进行 AP 临床试验的较好的候选 MPTP 抑制剂<sup>[33]</sup>。同时,AP 早期予高热量营养支持补充 ATP 也可能是有效的治疗方法,目前有相关的多中心研究正在进行中。

线粒体除合成 ATP 的主要功能外,还具有平衡活性氧(ROS)产生和清除的重要功能,ROS 积累会促进损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)释放,加剧炎症的发展,因此,受损线粒体的及时清除非常重要<sup>[35]</sup>。线粒体自噬(mitophagy)是清除受损线粒体的选择性自噬途径,Zhang 等<sup>[35]</sup>研究发现受损线粒体可通过 PINK1/PARK2 介导线粒体自噬。PINK1 在除极的线粒体外膜集聚<sup>[32]</sup>,而后磷酸化 PARK2,活化的 PARK2 通过结合 LC3B 和 p62 发育自噬体并通过自噬机制去除受损的线粒体<sup>[35]</sup>。还有研究提出 DRP1-Parkin1-VMP1 是介导线粒体自噬的通路,Vanasco 等<sup>[32]</sup>认为受损线粒体可通过 DRP1、OPA1 进行分裂、重组,产生新的正常线粒体和受损线粒体,后者由 Parkin 1 标记并通过 VMP1 依赖性线粒体自噬途径进行清除,但具体机制尚不清楚。遗憾的是,AP 期间细胞自噬也会受损,具体内容将在下文阐述。



## 4 内质网应激

内质网(ER)是 PAC 蛋白质翻译的核心细胞器,并介导翻译后修饰(如二硫键的形成),在蛋白质合成、正确折叠等过程中发挥关键作用<sup>[8,36]</sup>,其另一个重要功能为维持胞内  $Ca^{2+}$  稳态。

### 4.1 内质网应激的原因和机制

AP 的各种细胞事件,如蛋白质加工缺陷、钙超载、ZG 分泌受阻、氧化应激等,导致错误折叠和/或未折叠蛋白质在 ER 蓄积,造成内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)<sup>[37]</sup>。PAC 蛋白质合成非常活跃,易出现 ERS<sup>[37]</sup>。ER 内异常蛋白质蓄积会激活未折叠蛋白反应(UPR),UPR 通过蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(PERK)、肌醇酶 1 $\alpha$  (IRE1 $\alpha$ )和激活转录因子 6(ATF6)3 条主要途径来减少翻译、促进蛋白质正确折叠和诱导异常折叠蛋白质降解,以期恢复内质网功能。内质网内错误折叠蛋白质堆积使葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulatory protein 78, GRP-78),也叫免疫球蛋白结合蛋白(BiP),从上述 3 种跨膜蛋白释放并与错误折叠蛋白质结合,激活 UPR 的 3 条通路<sup>[38]</sup>。PERK 在 GRP-78 作用下自体磷酸化,使翻译起始因子 2 $\alpha$ (eIF2 $\alpha$ )磷酸化失活,从而减少一般蛋白质合成,减轻内质网负荷并防止错误折叠蛋白蓄积。但转录因子 4(ATF4)可持续表达,并激活 BCL-2 家族蛋白和转录因子 C/EBP 同源蛋白(CHOP)的转录,诱导细胞凋亡。X-box 结合蛋白 1(X-box binding protein 1, XBP-1)是亮氨酸拉链类蛋白质的转录因子,可上调 ER 相关蛋白降解途径蛋白、GRP-78 等内质网伴侣蛋白的表达。活化的 IRE1 $\alpha$  对 XBP-1 mRNA 进行选择性的剪接产生活性转录因子 XBP-1s,增强 ER 蛋白质折叠能力并促进错误折叠或未折叠蛋白质的降解,缓解 ERS,此外其还可诱导自噬、激活 NF- $\kappa$ B。GRP-78 的解离导致 ATF6(p90)从 ER 转运至高尔基体并被 S1P(site 1 protease)和 S2P(site 2 protease)切割为 ATF6(p50),随后转移至细胞核发挥类似 XBP-1 的作用,增加 ER 蛋白质折叠能力<sup>[38-39]</sup>。但 PAC 线粒体功能障碍等各种病理生理机制会导致 UPR 受损,加剧 ERS。

### 4.2 内质网应激在 AP 中的作用及干预

当异常蛋白质蓄积超出 ER 的处理能力,无法恢复细胞稳态时,PAC 将激活 Caspase-12 诱导凋亡<sup>[38]</sup>,还可激活促炎途径的关键转录因子:NF- $\kappa$ B,加重 AP 损伤<sup>[40]</sup>。4-phenylbutyric acid(4-PBA)是一种经典的内质网应激抑制剂,研究显示其可调节 UPR,显著缓解 ERS 严重程度,减轻炎症反应,并减少 AP 诱导的其他器官损伤,可能是 AP 的潜在治疗药物<sup>[41]</sup>。Wu 等<sup>[42]</sup>发现中脑星形胶质细胞源性神经营养因子(mesencephalic astrocyte-derived

neurotrophic factor, MANF)对乙醇诱导的 PAC 内质网应激和细胞损伤具有保护作用,可能具有治疗 AP 的潜在价值。有研究表明,广泛使用的三羟基三甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(如他汀类药物)可促进 UPR,降低 AP 的发病率及严重程度<sup>[2]</sup>,这提示他汀类药物可能可用于 AP 治疗,目前已有观察辛伐他汀对预防 AP 复发效果的随机对照研究正在进行中<sup>[43]</sup>。

## 5 自噬受损

自噬(autophagy)是一种细胞保护机制,生理状态下,细胞可通过自噬对受损细胞器、变性蛋白质或脂质等各种缺陷胞质内容物进行降解清除和回收利用,防止内质网应激和维持蛋白质合成,这对维持细胞稳态具有重要作用。研究表明,自噬受损也是 AP 的发病机制之一<sup>[44]</sup>。

### 5.1 自噬受损的原因和机制

自噬分为微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬,本文主要探讨巨自噬。自噬是包括自噬启动、自噬体形成、自噬体与溶酶体融合降解等步骤的复杂级联过程。首先,细胞在受到信号刺激后,通过级联反应,使 UNC-51 样激酶 1(ULK1)复合体从哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mTORC1)脱离并活化,启动自噬<sup>[45]</sup>;其次,活化的 ULK1 复合体可募集 Beclin1-Vps34 复合体,诱导细胞内双层膜囊泡形成<sup>[46]</sup>,双层膜囊泡在多种自噬相关基因(autophagy-related genes, ATGs)编码蛋白、泛素化受体(p62 蛋白等)和微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)的介导下延伸,识别并包绕废弃物,形成自噬体<sup>[47]</sup>;最后,自噬体和溶酶体融合,此过程需要溶酶体相关膜蛋白(lysosome-associated membrane proteins, LAMPs)<sup>[48]</sup>,融合后溶酶体内的水解酶,如 CTSB、CTSL 等对废弃物进行降解清除,并回收利用<sup>[49]</sup>。PAC 自噬受损的确切机制尚不清楚,可能与线粒体和溶酶体功能障碍有关。如前所述,AP 线粒体功能障碍可导致 ATP 合成减少,还会诱导自噬,但研究发现 PAC 内的自噬完成存在障碍<sup>[23]</sup>。此外,CTSB、CTSD 等溶酶体水解酶的缺乏也被证实会导致自噬受损<sup>[50]</sup>。

### 5.2 自噬受损在 AP 中的作用及干预

敲除小鼠的 ATG5 或 ATG7 基因可导致内质网应激和氧化应激、线粒体堆积、代谢紊乱和蛋白质合成减少,诱发自发性胰腺炎。除 ATGs 外,LAMP 基因敲除的小鼠也会出现胰腺炎,这都表明自噬受损在 AP 中的致病作用。Piplani 等<sup>[48]</sup>发现辛伐他汀可上调 LAMP-1 增强自噬,预防 AP 腺泡细胞损伤,可能是 AP 的潜在治疗药物。Feng 等<sup>[51]</sup>证实,IL-22 可通过 Beclin1 途径阻止自噬小体形成,进而减轻 AP 严重程度。研究显示番茄红

素(lycopene)可抑制氧化应激而激活或诱导自噬,从而缓解 AP<sup>[52]</sup>。二糖海藻糖(disaccharide trehalose)被证明可以减轻神经退行性病变动物模型的损伤<sup>[53]</sup>,AP 动物实验也表明其可以提高自噬效率,减轻 AP 的胰腺损伤和严重程度,可能成为 AP 的潜在治疗药物,但具体机制尚不明确<sup>[2]</sup>。

开发自噬增强剂近来已成为神经系统疾病治疗研究的重要研究方向,进一步阐明自噬在 AP 中的作用及其调控方式,开发针对恢复 AP 腺泡细胞自噬的治疗有望成为未来的研究热点。

## 6 总结与展望

AP 是一种急诊常见且可能危及生命的胰腺急性炎症性疾病,反复发作还会严重影响患者的生活质量,但目前尚无特效治疗药物,对 AP 细胞发病机制的深入研究有利于为其治疗提供新的方向。近年来,AP 发病机制的研究取得了一些可喜的进展,如病理性钙信号在 AP 中的关键作用及其潜在的治疗靶点;HMG-CoA 还原酶抑制剂可促进 UPR、增强自噬,可能是 AP 治疗药物的研究方向;MPTP 抑制的影响及候选药物;PAC 程序性死亡的机制和相关干预药物等,这为 AP 治疗提供了更多新的思路。然而,AP 确切的细胞发病机制仍未完全阐明。PAC 各细胞器间紧密联系、相互影响,但其在 AP 期间是何种关系,其功能障碍是否存在共同的关键病理机制抑或是通过不同的机制介导,如何恢复 PAC 细胞器稳态,这些问题仍需要进一步研究。此外,虽然发现了许多 AP 的潜在治疗靶点,但其转化工作仍面临诸多挑战,距离临床应用还有很长的路要走。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 范正阳,吴东. 急性胰腺炎早期抗炎治疗研究进展[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(1):11-14.
- [2] Lee PJ,Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2019,16(8):479-496.
- [3] Bang JY,Wilcox CM,Arnoletti JP, et al. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials[J]. Dig Endosc,2020,32(3):298-308.
- [4] Zhi MM,Zhu XY,Lugea A, et al. Incidence of new onset diabetes mellitus secondary to acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Physiol,2019,10:637.
- [5] Huang W,de la Iglesia-García D,Baston-Rey I, et al. Exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis[J]. Dig Dis Sci,2019,64(7):1985-2005.
- [6] Petrov MS,Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2019,16(3):175-184.
- [7] Boxhoorn L,Voermans RP,Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. Lancet,2020,396(10252):726-734.
- [8] Gukovskaya AS,Gorelick FS,Groblewski GE, et al. Recent insights into the pathogenic mechanism of pancreatitis: role of acinar cell organelle disorders[J]. Pancreas,2019,48(4):459-470.
- [9] Pallagi P,Madácsy T,Varga Á, et al. Intracellular Ca<sup>2+</sup> signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives[J]. Int J Mol Sci,2020,21(11):4005.
- [10] Diszházi G,Magyar Zé,Lisztes E, et al. TRPM4 links calcium signaling to membrane potential in pancreatic acinar cells[J]. J Biol Chem,2021,297(3):101015.
- [11] Kim SH,Park Y,Lim JW, et al. Effect of docosahexaenoic acid on Ca<sup>2+</sup> signaling pathways in cerulein-treated pancreatic acinar cells, determined by RNA-seq analysis[J]. Nutrients,2019,11(7):1445.
- [12] Kim KM,Rana A,Park CY. Orai1 inhibitor STIM2β regulates myogenesis by controlling SOCE dependent transcriptional factors[J]. Sci Rep,2019,9(1):10794.
- [13] Yu F,Machaca K. The STIM1 phosphorylation Saga[J]. Cell Calcium,2022,103:102551.
- [14] Romac JM,Shahid RA,Swain SM, et al. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis[J]. Nat Commun,2018,9(1):1715.
- [15] Lai A,Cox CD,Chandra Sekar N, et al. Mechanosensing by Piezo1 and its implications for physiology and various pathologies[J]. Biol Rev Camb Philos Soc,2022,97(2):604-614.
- [16] Swain SM,Romac JM,Shahid RA, et al. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation[J]. J Clin Invest,2020,130(5):2527-2541.
- [17] Han TY,Cheng T,Liu BF, et al. Evaluation of the prognostic value of red cell distribution width to total serum calcium ratio in patients with acute pancreatitis[J]. Gastroenterol Res Pract,2021,2021:6699421.
- [18] Barakat MT,Khalid A,Yu M, et al. A review of the rationale for the testing of the calcineurin inhibitor tacrolimus for post-ERCP pancreatitis prevention[J]. Pancreatol,2022,22(6):678-682.
- [19] Huang W,Cane MC,Mukherjee R, et al. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> release[J]. Gut,2017,66(2):301-313.
- [20] Du WY,Liu G,Shi N, et al. A microRNA checkpoint for Ca<sup>2+</sup> signaling and overload in acute pancreatitis[J]. Mol Ther,2022,30(4):1754-1774.
- [21] Waldron RT,Chen YF,Pham H, et al. The Orai Ca<sup>2+</sup> channel inhibitor CM4620 targets both parenchymal and immune cells to reduce inflammation in experimental acute pancreatitis[J]. J Physiol,2019,597

- (12):3085-3105.
- [22] Saluja A, Dudeja V, Dawra R, et al. Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):1979-1993.
- [23] Hirota M, Ohmuraya M, Hashimoto D, et al. Roles of autophagy and pancreatic secretory trypsin inhibitor in trypsinogen activation in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2020, 49(4):493-497.
- [24] Wang JH, Wang LC, Zhang XF, et al. Cathepsin B aggravates acute pancreatitis by activating the NLRP3 inflammasome and promoting the caspase-1-induced pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94:107496.
- [25] Talukdar R, Sareen A, Zhu HY, et al. Release of cathepsin B in cytosol causes cell death in acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4):747-758. e5.
- [26] Boonchan M, Arimochi H, Otsuka K, et al. Necroptosis protects against exacerbation of acute pancreatitis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):601.
- [27] Duan PY, Ma Y, Li XN, et al. Inhibition of RIPK1-dependent regulated acinar cell necrosis provides protection against acute pancreatitis via the RIPK1/NF- $\kappa$ B/AQP8 pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(8):1-17.
- [28] Sun BS, Chen Z, Chi Q, et al. Endogenous tRNA-derived small RNA (tRF3-Thr-AGT) inhibits ZBP1/NLRP3 pathway-mediated cell pyroptosis to attenuate acute pancreatitis (AP) [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(22):10441-10453.
- [29] Wu JX, Zhang JT, Zhao JP, et al. Treatment of severe acute pancreatitis and related lung injury by targeting gasdermin D-mediated pyroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:780142.
- [30] Sendler M, Weiss FU, Golchert J, et al. Cathepsin B-mediated activation of trypsinogen in endocytosing macrophages increases severity of pancreatitis in mice [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3):704-718. e10.
- [31] Farooq A, Hernandez L, Swain SM, et al. Initiation and severity of experimental pancreatitis are modified by phosphate [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 322(6):G561-G570.
- [32] Vanasco V, Ropolo A, Grasso D, et al. Mitochondrial dynamics and VMP1-related selective mitophagy in experimental acute pancreatitis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:640094.
- [33] Tóth E, Maléth J, Závogyán N, et al. Novel mitochondrial transition pore inhibitor N-methyl-4-isoleucine cyclosporin is a new therapeutic option in acute pancreatitis[J]. *J Physiol*, 2019, 597(24):5879-5898.
- [34] Patel P, Mendoza A, Robichaux DJ, et al. Inhibition of the anti-apoptotic bcl-2 family by BH3 mimetics sensitize the mitochondrial permeability transition pore through Ba<sub>i</sub> and bak[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:765973.
- [35] Zhang J, Huang WG, He QK, et al. PINK1/PARK2 dependent mitophagy effectively suppresses NLRP3 inflammasome to alleviate acute pancreatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166:147-164.
- [36] Hunt EG, Andrews AM, Larsen SR, et al. The ER-mitochondria interface as a dynamic hub for T cell efficacy in solid tumors[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:867341.
- [37] Li H, Wen W, Luo J. Targeting endoplasmic reticulum stress as an effective treatment for alcoholic pancreatitis[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1):108.
- [38] Lukas J, Pospech J, Oppermann C, et al. Role of endoplasmic reticulum stress and protein misfolding in disorders of the liver and pancreas [J]. *Adv Med Sci*, 2019, 64(2):315-323.
- [39] Lebeau P, Byun JH, Yousof T, et al. Pharmacologic inhibition of S1P attenuates ATF6 expression, causes ER stress and contributes to apoptotic cell death[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 349:1-7.
- [40] He J, Ma MM, Li DM, et al. Sulfiredoxin-1 attenuates injury and inflammation in acute pancreatitis through the ROS/ER stress/Cathepsin B axis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7):626.
- [41] Han X, Li B, Bao JP, et al. Endoplasmic reticulum stress promoted acinar cell necroptosis in acute pancreatitis through cathepsinB-mediated AP-1 activation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:968639.
- [42] Wu HX, Li H, Wen W, et al. MANF protects pancreatic acinar cells against alcohol-induced endoplasmic reticulum stress and cellular injury[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021, 28(10):883-892.
- [43] Cárdenas-Jaén K, Vaillo-Rocamora A, Gracia Á, et al. Simvastatin in the prevention of recurrent pancreatitis: design and rationale of a multicenter triple-blind randomized controlled trial, the SIMBA trial[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2020, 7:494.
- [44] Iwahashi K, Hikita H, Makino Y, et al. Autophagy impairment in pancreatic acinar cells causes zymogen granule accumulation and pancreatitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2576-2582.
- [45] Mercer TJ, Ohashi Y, Boeing S, et al. Phosphoproteomic identification of ULK substrates reveals VPS15-dependent ULK/VPS34 interplay in the regulation of autophagy [J]. *EMBO J*, 2021, 40(14):e105985.
- [46] Yan RL, Luan CL, Liao CC, et al. Long noncoding RNA BCRP3 stimulates VPS34 and autophagy activities to promote protein homeostasis and cell survival [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1):30.
- [47] Li HY, Lin YJ, Zhang L, et al. Autophagy in intestinal injury caused by severe acute pancreatitis [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2021, 134(21):2547-2549.

- ative platelet releasate proteomic profiling of acute coronary syndrome versus stable coronary artery disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:101.
- [28] Htun NM, Magliano DJ, Zhang ZY, et al. Prediction of acute coronary syndromes by urinary proteome analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0172036.
- [29] Yin XY, Subramanian S, Hwang SJ, et al. Protein biomarkers of new-onset cardiovascular disease: prospective study from the systems approach to biomarker research in cardiovascular disease initiative[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4):939-945.
- [30] Ni XN, Yan SB, Zhang K, et al. Serum complement C1q level is associated with acute coronary syndrome[J]. *Mol Immunol*, 2020, 120:130-135.
- [31] Chaulin AM. False-positive causes in serum cardiac troponin levels[J]. *J Clin Med Res*, 2022, 14(2):80-87.
- [32] Shin M, Park SH, Mun S, et al. Biomarker discovery of acute coronary syndrome using proteomic approach[J]. *Molecules*, 2021, 26(4):1136.
- [33] Mohamed Bakrim N, Mohd Shah ANS, Talib NA, et al. Identification of haptoglobin as a potential biomarker in young adults with acute myocardial infarction by proteomic analysis[J]. *Malays J Med Sci*, 2020, 27(2):64-76.
- [34] Das R, Ganapathy S, Settle M, et al. Plasminogen promotes macrophage phagocytosis in mice[J]. *Blood*, 2014, 124(5):679-688.
- [35] Plow EF, Hoover-Plow J. The functions of plasminogen in cardiovascular disease[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2004, 14(5):180-186.
- [36] Bavia L, Lidani KCF, Andrade FA, et al. Complement activation in acute myocardial infarction: an early marker of inflammation and tissue injury? [J]. *Immunol Lett*, 2018, 200:18-25.
- [37] Jaberi N, Soleimani A, Pashirzad M, et al. Role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4):4757-4765.
- [38] Zou LL, Wang XB, Guo ZG, et al. Differential urinary proteomics analysis of myocardial infarction using iTRAQ quantification [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5):3972-3988.
- [39] Kamran H, Jneid H, Kayani WT, et al. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a review [J]. *JAMA*, 2021, 325(15):1545-1555.
- [40] Mateos-Cáceres PJ, Macaya C, Azcona L, et al. Different expression of proteins in platelets from aspirin-resistant and aspirin-sensitive patients [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(1):160-170.
- [41] López-Farré AJ, Mateos-Cáceres PJ, Sacristán D, et al. Relationship between vitamin D binding protein and aspirin resistance in coronary ischemic patients: a proteomic study [J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(7):2481-2487.
- [42] Hung J, Roos A, Kadesjö E, et al. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(26):2552-2561.
- [43] Grinberg T, Bental T, Hammer Y, et al. Management and outcome across the spectrum of high-risk patients with myocardial infarction according to the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk-score for secondary prevention [J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(11):1535-1542.
- [44] Dregoes MI, Tigu AB, Bekkering S, et al. Relation between plasma proteomics analysis and major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:731325.
- [45] Skau E, Henriksen E, Wagner P, et al. GDF-15 and TRAIL-R2 are powerful predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(15):1576-1583.
- [46] Dong SY, Sun XN, Zeng Q, et al. Proteomic analysis of adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 416:60-66.

(收稿日期:2022-12-16)

(上接第 271 页)

- [48] Piplani H, Marek-Iannucci S, Sin J, et al. Simvastatin induces autophagic flux to restore cerulein-impaired phagosome-lysosome fusion in acute pancreatitis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(11):165530.
- [49] Yuan XH, Wu J, Guo X, et al. Autophagy in acute pancreatitis: organelle interaction and microRNA regulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8811935.
- [50] Iwama H, Mehanna S, Imasaka M, et al. Cathepsin B and D deficiency in the mouse pancreas induces impaired autophagy and chronic pancreatitis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):6596.
- [51] Feng DC, Park O, Radaeva S, et al. Interleukin-2 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(2):249-257.
- [52] Choi S, Kim H. The remedial potential of lycopene in pancreatitis through regulation of autophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5775.
- [53] Pupyshev AB, Klyushnik TP, Akopyan AA, et al. Disaccharide trehalose in experimental therapies for neurodegenerative disorders: molecular targets and translational potential [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183:106373.

(收稿日期:2022-06-10)