



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.015
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(9):1134-1140.

· 文献综述 ·

自噬在急性胰腺炎中的研究新进展

周佳, 莫梦军, 刘苏来, 厉鸥, 宋颖辉, 彭创

(湖南师范大学附属第一医院 / 湖南省人民医院 肝胆外科 / 湖南省胆道疾病防治临床医疗技术研究中心, 湖南长沙 410005)

摘要

自噬是细胞清除胞质中受损、缺陷或无用的细胞器、长寿命蛋白质和脂质, 并回收其成分以满足生物新陈代谢的营养和能量需要的主要分解代谢过程。急性胰腺炎(AP)是常见临床急症, 其发病率也逐年升高。研究显示, 自噬在AP的发病过程中起到重要作用, 可以导致胰腺腺泡细胞内胰蛋白酶原的激活, 腺泡细胞内大液泡积聚, 诱发促炎介质的释放, 引起胰腺炎症细胞浸润和全身性炎症反应。笔者就自噬的分子机制以及自噬在AP发生、发展中作用机制的研究进展进行综述。

关键词

胰腺炎; 自噬; 综述文献
中图分类号: R657.5

New research progress of autophagy in acute pancreatitis

ZHOU Jia, MO Mengjun, LIU Sulai, LI Ou, SONG Yinghui, PENG Chuang

[Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital)/Hunan Clinical and Technical Research Center for Prevention and Treatment of Biliary Tract Disease, Changsha 410005, China]

Abstract

Autophagy is a major catabolic process in which cells remove damaged, defective or useless organelles, long-lived proteins and lipids from the cytoplasm, and recycle their components to meet the nutritional and energy needs of biological metabolism. Acute pancreatitis (AP) is a common critical disease, and its prevalence continues to rise in recent years. Studies have demonstrated that autophagy plays an important role in the pathogenesis of AP, it can cause trypsinogen activation and accumulation of large vacuoles in the pancreatic acinar cells, and induce the release of proinflammatory mediators, and thereby cause inflammatory cell infiltration of the pancreas and systemic inflammatory response. Here, the authors address the molecular mechanism of autophagy and the mechanism of autophagy in the occurrence and development of AP.

Key words

Pancreatitis; Autophagy; Review
CLC number: R657.5

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种外分泌胰腺的炎症性疾病, 与组织损伤和坏死有关。目前, AP的全球发病率为34/100 000, 且

在全世界范围内呈上升趋势。近年来, 由于胰腺炎的准确诊断和合理治疗, 以及重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者的有效护

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81902017)。

收稿日期: 2019-11-26; 修订日期: 2020-08-12。

作者简介: 周佳, 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病基础及临床方面的研究。

通信作者: 彭创, Email: pengchuangen@163.com; 刘苏来, Email: liusulai@hunnu.edu.cn

理, AP相关病死率从1.6%下降到0.8%^[1]。然而AP高发病率、复发率和长期并发症仍然困扰着医学界, 给社会和医疗系统带来额外的经济负担。所以对AP的发病机制及预防迫在眉睫; 自噬在哺乳动物细胞中的生理和病理作用已被报道^[2-4]。最近研究^[5-7]表明, 受损的自噬通量介导腺泡细胞空泡的形成和胰蛋白酶原的激活, 导致AP的发生。因此自噬受损在AP的发展过程中发挥了重要作用, 胰腺腺泡细胞自噬紊乱与AP的发生有关, 自噬失调促进了AP的发展, 这提示提高自噬效率的药理学方法可能对治疗AP具有重要意义。

1 自噬及其分子机制

自噬是细胞清除胞质中受损、缺陷或无用的细胞器、长寿命蛋白质和脂质, 并回收其成分以满足生物新陈代谢的营养和能量需要的主要分解代谢过程^[8]。在研究细胞内吞的过程中, 细胞外的物质首先进入吞噬小泡, 然后吞噬小泡与溶酶体融合, 产生一个被称为吞噬-溶酶体的复合体, 目标物在此复合体中降解^[9]。而细胞内成分的降解过程则难以分析, Clark^[10]首次通过观察新生小鼠肾小管细胞, 发现除了溶酶体外, 还有形状不规则的液泡, 其中含有非晶态物质, 偶尔也有线粒体, 这是人们首次发现自噬的存在。1963年, De Duve^[11]通过对溶酶体或液泡中细胞质成分的降解过程的观察, 发现并正式命名了“自噬”。自噬是一个多步骤、溶酶体驱动的降解过程, 是一种在自噬相关基因(ATG)调控下通过溶酶体降解细胞内成分的高度保守、严格调控的细胞过程^[12]。根据底物进入溶酶体途径的不同, 可将自噬分为大自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬^[13-15], 一般情况下所说的自噬主要是指大自噬。在哺乳动物细胞中, 自噬主要分为5个阶段^[15-16], 包括: (1) 吞噬细胞膜的诱导和成核; (2) 自噬体的延伸; (3) 自噬体关闭成熟; (4) 自噬体溶酶体融合; (5) 分解产物的降解。

自噬的形态学特征是隔离囊泡的形成, 称为自噬小体, 而大部分自噬相关蛋白在囊泡形成的阶段起作用^[17]。研究^[18-19]最初在酵母中发现了自噬机制的分子组成, 之后在高等真核生物中发现了许多具有同源性的蛋白质。自噬相关基因(ATG)^[20]在哺乳动物中有11个同源基因, 其中有8个参与了两个独立又联系结合反应^[21]。哺乳动物自噬的分子机制, 尤其是分子、膜和信号级联如何协同调

控各个阶段的具体机制尚不明确。Mercer等^[22]分析了自噬的调控机制, 从分子的角度对哺乳动物自噬体生物学变化过程进行了详细的阐述。

与自噬的调控密切相关的物质, 简单来说分为丝氨酸/苏氨酸复合物(ULK1/2)、III类磷脂酰肌醇3-激酶(PtdIns3K/PI3K)复合物(PIK3C3/VPS34, Beclin 1)、III类磷脂酰肌醇3-激酶效应器(PtdIns3P)、WIPI蛋白质和两种泛素类复合物(ATG12-ATG5-ATG16L1, LC3/ATG8)以及跨膜自噬相关蛋白ATG9^[23]。自噬的过程是由自噬相关蛋白(ATG)的分级招募复合物介导, 起始受unc-51样激酶(ULK1; 酵母中为ATG1)介导, 作用于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 然后形成另一个包含III类磷脂酰肌醇3-激酶复合物(PIK3C3/VPS34和Beclin1蛋白), 作为吞噬泡核心。

吞噬泡招募的WIPI2蛋白, 与类似泛素E3的复合体ATG12-ATG5-ATG16L1相连接^[24], 吞噬泡形成过程的最主要特征是通过ULK复合体和AMPK(腺苷酸活化蛋白激酶)的途径的调控来实现。在自噬诱导过程中, mTOR与ULK1复合物解离, 导致其去磷酸化, 从而激活自噬^[25]。AMPK通过直接或间接使ULK1磷酸化的方式来激活自噬^[24](图1) ULK1活性的关键靶点受III类磷脂酰肌醇3-激酶复合物(PI3K)调控, 包括Beclin-1(ATG6)和VPS34^[26]。自噬调控的途径包括mTOR途径, Atg6/Beclin-1调控途径以及两个泛素样结合过程途径^[27-28]。自噬的主要调节因子是雷帕霉素, mTOR作为自噬诱导的上游机制靶点, 感知细胞营养水平, 调节细胞生长和存活, 直接抑制自噬。雷帕霉素是mTOR的特异性抑制剂, 沉默或抑制mTOR激酶的活性可以增强自噬作用已达到调控自噬的目的, 为疾病的治疗提供新的策略。

2 自噬在AP中的作用

胰腺腺泡细胞的主要生理功能是合成、运输、储存和分泌消化酶。它依赖于内质网(ER)、线粒体和内溶酶体自噬系统在内的腺泡细胞器的正常功能。近年来的研究^[29]表明, 这些细胞器的功能在胰腺炎中紊乱, 并为AP的发病机制奠定了基础。目前已经明确, 溶酶体和胰蛋白酶原部分在细胞器中共区域化, 是一个腺泡细胞自噬的过程^[5, 30-32]。在胰腺炎早期触发这种自噬反

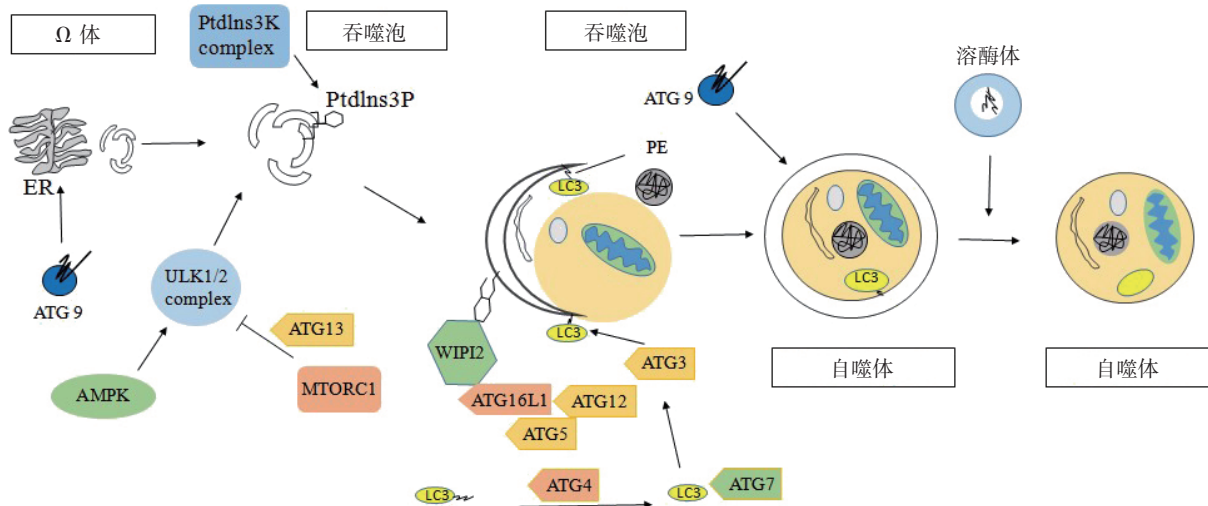


图 1 哺乳动物细胞自噬的基本过程和相关途径

Figure 1 Basic process and relevant pathways of autophagy in the mammalian cells

应的确切机制尚不清楚，目前认为病理性钙信号是自噬发生前的关键事件^[15, 30]，也可能是抑制酶原异常积累的腺泡细胞分泌的机制。自噬通过维持高蛋白质合成率和防止内质网应激、DNA损伤在胰腺腺泡细胞中发挥重要生理作用^[33]。反之，自噬受损会使胰腺功能的逐渐丧失，从而导致胰腺炎的发展^[33]。Biczko等^[9]在多种AP动物模型中发现，线粒体功能障碍和自噬受损在AP的发展过程中发挥着核心作用。因此，异常自噬在胰腺炎中发挥重要作用。

2.1 AP中自噬体的积累

在30年前，研究者^[34]从人类AP标本中首次观察到自噬性液泡的积累和大量腺泡细胞的破坏。细胞质空泡化是胰腺炎组织损伤的早期表现，与腺泡细胞中酶原颗粒的改变和自噬体的形成有关^[34]。过去几年内，越来越多的证据表明这种病理空泡化反映了自噬体的积累^[32, 35]。在溶酶体中自噬物质被降解之前，自噬体依赖溶酶体相关膜蛋白2（LAMP-2）与溶酶体融合形成自噬溶酶体^[36]。自噬流的阻断表现为自噬蛋白降解减少和溶酶体标记物的积累（如Rab7和LAMP-2）。自噬蛋白降解减少与腺泡细胞中LC3的积累增加、溶酶体清除效率低下等有关。然而，研究数据显示，导致胰腺炎病理表现的并不是自噬本身，而是其损伤^[5-6]，这在前文已有论述。自噬流受损和自噬体在腺泡细胞中的积累导致腺泡细胞空泡化和腺泡内胰蛋白酶积累，这是AP的关键病理反应。

2.2 自噬与溶酶体

自噬开始于自噬物质的隔离，然后与溶酶体

融合形成自噬-溶酶体复合体，最终被溶酶体水解酶降解^[37]。由此可见，自噬是一个溶酶体介导的过程，细胞通过这个过程降解和回收胞内物质。自噬的进展取决于溶酶体的功能，即溶酶体与自噬体的正确融合和高效的溶酶体蛋白水解活性。生理激活的自噬既需要诱导自噬体形成，也需要溶酶体降解介导的高效自噬流^[36]。LAMP-2是一种普遍存在的溶酶体膜蛋白，在正常的人胰腺组织中高表达^[38]，在自噬过程的后期，溶酶体与自噬体的适当融合需要LAMP-2^[39]，有实验^[40]通过敲除LAMP-2蛋白抑制自噬体-溶酶体融合，阻止自噬体的转化来触发自噬体的积累。Fortunato等^[41]通过对酒精性AP大鼠注射脂多糖试验证实急性坏死性胰腺炎（ANP）会导致LAMP-2的耗尽，腺泡细胞内大量空泡积累。笔者认为胰腺炎的腺泡细胞空泡化是由LAMP-2的耗竭介导的，而LAMP-2的耗竭反过来又促进了自噬体的积累^[40]，因此溶酶体蛋白LAMP-2的缺失可能通过影响自噬在AP的发病机制中起关键作用。自噬体的积累可能涉及溶酶体系统的普遍衰竭，这强调了溶酶体缺陷对胰腺炎中自噬的影响。

2.3 自噬与线粒体

自噬的过程需要多种细胞器的参与，线粒体通过产生ATP参与各项生理活动^[42]，线粒体功能障碍导致自噬受损、内质网应激和脂质代谢紊乱，进而导致AP^[43]。线粒体膜通透性是引起细胞凋亡和坏死的普遍机制，它是由线粒体通透性转换孔（MPT）的持续开放介导的，MPT是一种穿过内外线粒体膜的多蛋白非特异性通道^[44-45]，主要为线粒

体常驻蛋白亲环素D (CypD) 组织, 可被遗传、分子或药物抑制, 阻断MPT的开放可防止线粒体衰竭和坏死。在MPT“开放”状态, 其允许外界溶质(包括水)无限度地进入线粒体基质, 使线粒体去极化, 从而抑制线粒体合成ATP, 导致细胞功能丧失和坏死。值得注意的是, AP中线粒体去极化显著激活自噬, 特别是线粒体自噬^[46], 而线粒体功能障碍后无法合成ATP, 进一步促进自噬诱导。MPT与AP有直接关系, 若通过基因沉默来抑制不同AP中腺泡细胞中的MPT相关蛋白后, 相应的炎症、自噬水平、免疫应答水平会下降^[47]。线粒体和溶酶体功能障碍相互增强, 共同造成的自噬流受损, 进而导致AP(图2)。

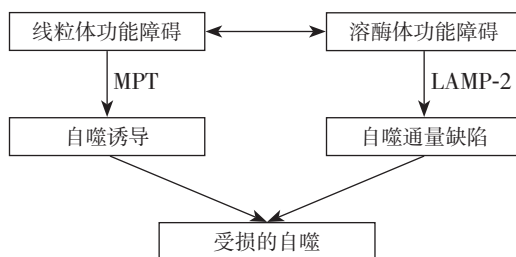


图2 AP中线粒体和溶酶体功能异常相互增强, 促进自噬受损

Figure 2 Interaction enhanced dysfunction of the mitochondrion and lysosome promoting autophagy damage in AP

2.4 高迁移率族蛋白 HMGB1 参与 AP 的自噬

HMGB1是一种普遍存在的核蛋白它调节和促进多种DNA活动, 如转录、复制、重组和修复。有研究^[48]报道小鼠胚胎成纤维细胞细胞核内HMGB1转移至细胞质后, HMGB1蛋白A-box的C23、C45位点以二硫桥的形式直接与自噬因子BECN1结合, 推动BECN1与凋亡抑制因子Bcl-2分离, 通过促进BECN1和III型磷酸肌醇3激酶(PI3K Class III)/Vsp34结合, 激活自噬。此外, HMGB1与RAGE结合可以激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)。激活的ERK可以激活死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK), 使BECN1磷酸化, 促使BECN1与Bcl-2分离, 从而调节细胞自噬水平^[49]。在AP的患者和动物模型中, 血清HMGB1水平显著升高, 并与疾病的严重程度呈正相关^[50-51], 抑制HMGB1的释放或细胞因子活性可对胰腺炎实验模型产生保护作用^[52]。在

胰腺细胞核中, HMGB1在许多基因的转录中发挥作用, 这些基因对自噬过程至关重要^[53-54]。AP中HMGB1参与ANP相关的自噬^[55-56]。有研究^[57]通过对大鼠ANP模型的HMGB1检测, 显示HMGB1最初在细胞核中增加, 可能导致自噬的启动, 随后转运到细胞质中, 与BECN1相互作用, 增强自噬, 最后HMGB1释放到血液中, 导致ANP恶化。因此, 细胞HMGB1的水平与AP的自噬有着密切的关系, 可以通过检测并其表达水平来评估AP的严重程度进而采取针对性的治疗方式以延缓AP进展, 而其具体机制还需进一步研究。

3 阻断异常自噬水平在转变 SAP 进展期的应用

自噬流受损是AP早期的一个特征, 自噬通量的积累可以通过激活氧化应激和核因子 κ B(NF- κ B)通路从而加重疾病的过程。AP的自噬为一种异常自噬, 随着自噬程度的增加, 炎症水平增加, 导致病情加重。前期研究已经证明了自噬在胰腺炎发展中的重要作用, 然而从自噬的角度对AP病情的改善上的探讨还较少。自噬的信号通路是自噬过程的重要微观机制, 通过对信号传递靶点蛋白的激活或抑制, 可对自噬进行调节。近期一项抑制BRD4(含溴域蛋白4)通过恢复受损的自噬通量对AP具有保护作用的研究证实了自噬通量的调控对胰腺炎治疗的可行性^[58]。另一项利用蛙皮素诱导的大鼠模型显示, 苦参苷II可通过影响NF- κ B依赖的自噬对胰腺炎重症急性期的大鼠有保护作用, 苦参II通过抑制NF- κ B、TNF- α 、SIRT1的表达和减少SIRT1-脱乙酰化的LC3来降低SAP的自噬活动^[59]。自噬通量受损和自噬体在腺泡细胞中的积累介导了AP的两个关键病理反应: 腺泡细胞空泡化和腺泡内胰蛋白酶积累, 提高或降低自噬通量, 是影响胰腺炎病程发展的关键机制。研究^[60]运用Resolvin D1(一种内源性脂质介质)保护胰腺, 通过恢复自噬通量来解决实验性AP的炎症, Resolvin D1降低了自噬空泡的数量和自噬相关标志物的表达, 使AP模型炎症程度及炎症细胞因子水平降低。同时有研究利用大黄素对大鼠AP模型中自噬反应的影响, 使自噬相关蛋白基因LC3B、beclin-1和p62的转录水平降低, 自噬空泡的大小和数量均下降, AP的严重程度得到改

善^[61]。还有其他研究也证明了自噬通量调控对于减缓AP发展的作用。Piplani等^[62]在AP小鼠模型中,发现了辛伐他汀通过提高自噬通量以防止胰腺细胞损伤。通过调控自噬通量来防止胰腺细胞损伤,进而减缓AP的发展进程。Wan等^[63]通过小鼠模型探讨AP发病后调节自噬的治疗作用的研究中发现自噬的调节可以改变L-精氨酸或蛙皮素加LPS诱导的小鼠AP的进展,这进一步验证了调节自噬对治疗胰腺炎的重要。最新的研究阐述了番茄红素可通过防止胰腺腺泡细胞自噬受损减轻AP的严重程度^[64],番茄红素通过自噬作用减弱胰腺炎病理的可能机制,为胰腺炎的新型治疗提供了重要的见解。这些研究结果表明,自噬受损在AP的发展过程中发挥重要作用,提高自噬效率可能对治疗AP具有重要意义。

总之,AP的进展可以通过调控自噬而阻断,可能为临床AP治疗提供特异性的治疗方案。正因为自噬贯穿AP的始终,自噬的调节如自噬流通量的提高、阻断异常自噬等可以缓解及缩短AP的进程,对临床预防和治疗AP的进展具有重要意义。

4 思考与展望

在精氨酸、蛙皮素等诱导的多种AP模型中,自噬功能存在明显异常,因此,自噬可以视为多种因素导致胰腺损伤的最终共同通路之一。从动物模型多角度验证预防和治疗AP,对传统的胰腺炎胰蛋白酶中心理论提出了挑战。在AP的发病前,自噬流的异常和细胞内多种机制的失调,参与了胰腺细胞的坏死及胰酶的细胞内激活,腺泡细胞自噬损伤引起酶原颗粒堆积和AP。在胰酶激活与AP之间,自噬异常是其中的重要一环,通过调控自噬可以让胰腺炎小鼠模型的进展得到改善,这充分证明了自噬对于治疗胰腺炎的重要性。目前,自噬与胰酶异常激活的调节关系已成为AP研究领域的热点,已有相关结果表明,自噬与氧化应激、炎症及免疫功能障碍等AP其他发病机制间存在重要纽带关系^[65]。AP中自噬起到了重要的作用,例如信号传递靶点蛋白的激活、自噬流的阻断,其中自噬流受阻是AP发展为SAP的重要病理机制。因此,需要对自噬分子机制及信号通路的进一步理解,通过对信号通路相关蛋白的调控来调控自噬流,延缓甚至逆转AP的发展病

程,为AP的高效诊治提供更多思路。

参考文献

- [1] Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, et al. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2017, 46(4):482–488. doi: 10.1097/MPA.0000000000000783.
- [2] Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3):460–473. doi: 10.1089/ars.2013.5371.
- [3] Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7):651–662. doi: 10.1056/NEJMr1205406.
- [4] Kroemer G. Autophagy: a druggable process that is deregulated in aging and human disease[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1):1–4. doi: 10.1172/JCI78652.
- [5] Mareninova OA, Hermann K, French SW, et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11):3340–3355. doi: 10.1172/JCI38674.
- [6] Gukovsky I, Gukovskaya AS. Impaired autophagy underlies key pathological responses of acute pancreatitis[J]. *Autophagy*, 2010, 6(3):428–429. doi: 10.4161/auto.6.3.11530.
- [7] 黄野, 李红昌, 陈亚峰, 等. 自噬在急性胰腺炎中的作用及研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):362–366. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.015.
Huang Y, Li HC, Chen YF, et al. Research progress of autophagy in acute pancreatitis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(3):362–366. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.015.
- [8] Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation[J]. *Science*, 2000, 290(5497):1717–1721. doi: 10.1126/science.290.5497.1717.
- [9] De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes[J]. *Annu Rev Physiol*, 1966, 28:435–492. doi: 10.1146/annurev.ph.28.030166.002251.
- [10] Clark SL Jr. Cellular differentiation in the kidneys of newborn mice studies with the electron microscope[J]. *J Biophys Biochem Cytol*, 1957, 3(3):349–362. doi: 10.1083/jcb.3.3.349.
- [11] De Duve C. The lysosome[J]. *Sci Am*, 1963, 208:64–72. doi: 10.1038/scientificamerican0563-64.
- [12] DeMartino GN. Introduction to the Thematic Minireview Series: Autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(15):5384–5385. doi: 10.1074/jbc.TM118.002429.
- [13] Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum[J].

- Autophagy, 2011, 7(7):673–682. doi: 10.4161/auto.7.7.14733.
- [14] Kaushik S, Cuervo AM. The coming of age of chaperone-mediated autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6):365–381. doi: 10.1038/s41580-018-0001-6.
- [15] Mehrpour M, Esclatine A, Beau I, et al. Overview of macroautophagy regulation in mammalian cells[J]. *Cell Res*, 2010, 20(7):748–762. doi: 10.1038/cr.2010.82.
- [16] Tanida I. Autophagosome formation and molecular mechanism of autophagy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(11):2201–2214. doi: 10.1089/ars.2010.3482.
- [17] Yorimitsu T, Klionsky DJ. Autophagy: molecular machinery for self-eating[J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(Suppl 2):1542–1552. doi: 10.1038/sj.cdd.4401765.
- [18] Klionsky DJ, Cregg JM, Dunn WA Jr, et al. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes[J]. *Dev Cell*, 2003, 5(4):539–545. doi: 10.1016/s1534-5807(03)00296-x.
- [19] Reggiori F, Klionsky DJ. Autophagy in the eukaryotic cell[J]. *Eukaryot Cell*, 2002, 1(1):11–21. doi: 10.1128/ec.01.1.11–21.2002.
- [20] Jones EW. Vacuolar proteases and proteolytic artifacts in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Methods Enzymol*, 2002, 351:127–150. doi: 10.1016/s0076-6879(02)51844-9.
- [21] Ohsumi Y, Mizushima N. Two ubiquitin-like conjugation systems essential for autophagy[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2004, 15(2):231–236. doi: 10.1016/j.semdb.2003.12.004.
- [22] Mercer TJ, Gubas A, Tooze SA. A molecular perspective of mammalian autophagosome biogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(15):5386–5395. doi: 10.1074/jbc.R117.810366.
- [23] Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2):207–215. doi: 10.1080/15548627.2017.1378838.
- [24] Dooley HC, Razi M, Polson HE, et al. WIPI2 links LC3 conjugation with PI3P, autophagosome formation, and pathogen clearance by recruiting Atg12–5–16L1[J]. *Mol Cell*, 2014, 55(2):238–252. doi: 10.1016/j.molcel.2014.05.021.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Czaja MJ. Functions of autophagy in hepatic and pancreatic physiology and disease[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(7):1895–1908. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.038.
- [28] Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1):25–32. doi: 10.1172/JCI73939.
- [29] Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):1941–1950. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.082.
- [30] Gukovsky I, Pandol SJ, Mareninova OA, et al. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(Suppl 2):27–32. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07004.x.
- [31] Gukovskaya AS, Gukovsky I. Autophagy and pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(9):G993–1003. doi: 10.1152/ajpgi.00122.2012.
- [32] Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, et al. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells[J]. *J Cell Biol*, 2008, 181(7):1065–1072. doi: 10.1083/jcb.200712156.
- [33] Antonucci L, Fagman JB, Kim JY, et al. Basal autophagy maintains pancreatic acinar cell homeostasis and protein synthesis and prevents ER stress[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(45):E6166–6174. doi: 10.1073/pnas.1519384112.
- [34] Helin H, Mero M, Markkula H, et al. Pancreatic acinar ultrastructure in human acute pancreatitis[J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1980, 387(3):259–270. doi: 10.1007/BF00454829.
- [35] Ohmuraya M, Yamamura K. Autophagy and acute pancreatitis: a novel autophagy theory for trypsinogen activation[J]. *Autophagy*, 2008, 4(8):1060–1062. doi: 10.4161/auto.6825.
- [36] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1):27–42. doi: 10.1016/j.cell.2007.12.018.
- [37] Stolz A, Ernst A, Dikic I. Cargo recognition and trafficking in selective autophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(6):495–501. doi: 10.1038/ncb2979.
- [38] Furuta K, Yang XL, Chen JS, et al. Differential expression of the lysosome-associated membrane proteins in normal human tissues[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1999, 365(1):75–82. doi: 10.1006/abbi.1999.1147.
- [39] Huynh KK, Eskelinen EL, Scott CC, et al. LAMP proteins are required for fusion of lysosomes with phagosomes[J]. *EMBO J*, 2007, 26(2):313–324. doi: 10.1038/sj.emboj.7601511.
- [40] González-Polo RA, Boya P, Pauleau AL, et al. The apoptosis/autophagy paradox: autophagic vacuolization before apoptotic death[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 14):3091–3102. doi: 10.1242/jcs.02447.
- [41] Fortunato F, Bürgers H, Bergmann F, et al. Impaired autolysosome formation correlates with Lamp-2 depletion: role of apoptosis, autophagy, and necrosis in pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1):350–360. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.003.
- [42] Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(7):745–754. doi: 10.1038/s41556-018-0124-1.

- [43] Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1):99–163. doi: 10.1152/physrev.00013.2006.
- [44] Baines CP, Gutiérrez-Aguilar M. The still uncertain identity of the channel-forming unit(s) of the mitochondrial permeability transition pore[J]. *Cell Calcium*, 2018, 73:121–130. doi: 10.1016/j.ceca.2018.05.003.
- [45] Bernardi P, Rasola A, Forte M, et al. The Mitochondrial Permeability Transition Pore: Channel Formation by F-ATP Synthase, Integration in Signal Transduction, and Role in Pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(4):1111–1155. doi: 10.1152/physrev.00001.2015.
- [46] Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1):9–14. doi: 10.1038/nrm3028.
- [47] Mukherjee R, Mareninova OA, Odinkova IV, et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP[J]. *Gut*, 2016, 65(8):1333–1346. doi: 10.1136/gutjnl-2014–308553.
- [48] Tang D, Kang R, Livesey KM, et al. Endogenous HMGB1 regulates autophagy[J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(5):881–892. doi: 10.1083/jcb.200911078.
- [49] Zhao M, Yang M, Yang L, et al. HMGB1 regulates autophagy through increasing transcriptional activities of JNK and ERK in human myeloid leukemia cells[J]. *BMB Rep*, 2011, 44(9):601–606. doi: 10.5483/bmbrep.2011.44.9.601.
- [50] Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, et al. Significant increase of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 levels in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2006, 33(4):359–363. doi: 10.1097/01.mpa.0000236741.15477.8b.
- [51] Kocsis AK, Szabolcs A, Hofner P, et al. Plasma concentrations of high-mobility group box protein 1, soluble receptor for advanced glycation end-products and circulating DNA in patients with acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2009, 9(4):383–391. doi: 10.1159/000181172.
- [52] Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, et al. Blockade of high mobility group box-1 protein attenuates experimental severe acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(47):7666–7670. doi: 10.3748/wjg.v12.i47.7666.
- [53] Tang D, Kang R, Cheh CW, et al. HMGB1 release and redox regulates autophagy and apoptosis in cancer cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(38):5299–5310. doi: 10.1038/onc.2010.261.
- [54] Tang D, Kang R, Livesey KM, et al. High mobility group box 1 (HMGB1) activates an autophagic response to oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(8):2185–2195. doi: 10.1089/ars.2010.3666.
- [55] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi M E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. *Nature*, 2002, 418(6894):191–195. doi: 10.1038/nature00858.
- [56] Yasuda T, Ueda T, Shinzeki M, et al. Increase of high-mobility group box chromosomal protein 1 in blood and injured organs in experimental severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2007, 34(4):487–488. doi: 10.1097/MPA.0b013e31804154e4.
- [57] Yu C, Yu X, Zhu HW, et al. Expression pattern of HMGB1 and its association with autophagy in acute necrotizing pancreatitis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6):5507–5513. doi: 10.3892/mmr.2016.5945.
- [58] Shen S, Li B, Dai J, et al. BRD4 Inhibition Protects Against Acute Pancreatitis Through Restoring Impaired Autophagic Flux[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:618. doi: 10.3389/fphar.2020.00618.
- [59] Piao X, Liu B, Guo L, et al. Picroside II Shows Protective Functions for Severe Acute Pancreatitis in Rats by Preventing NF- κ B-Dependent Autophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:7085709. doi: 10.1155/2017/7085709.
- [60] Wang B, Hu C, Mei Y, et al. Resolvin D1 Resolve Inflammation in Experimental Acute Pancreatitis by Restoring Autophagic Flux[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12):3359–3366. doi: 10.1007/s10620–018–5191–4.
- [61] Yu X, Li C, Song H, et al. Emodin Attenuates Autophagy Response to Protect the Pancreas From Acute Pancreatitis Failure[J]. *Pancreas*, 2018, 47(7):892–897. doi: 10.1097/MPA.0000000000001080.
- [62] 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. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.08.006.
- [63] Wan J, Chen J, Wu D, et al. Regulation of Autophagy Affects the Prognosis of Mice with Severe Acute Pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(10):2639–2650. doi: 10.1007/s10620–018–5053–0.
- [64] Choi S, Kim H. The Remedial Potential of Lycopene in Pancreatitis through Regulation of Autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16). doi: 10.3390/ijms21165775.
- [65] Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, et al. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5):1212–1226. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.071.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 周佳, 莫梦军, 刘苏来, 等. 自噬在急性胰腺炎中的研究新进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(9):1134–1140. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.09.015

Cite this article as: Zhou J, Mo MJ, Liu SL, et al. New research progress of autophagy in acute pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(9):1134–1140. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.09.015