



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.016  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.016  
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(9):1141-1146.

· 文献综述 ·

## 线粒体损伤在急性胰腺炎发病机制中的作用

吴英珂, 王卫星

(武汉大学人民医院 普通外科, 湖北 武汉 430060)

### 摘要

急性胰腺炎 (AP) 是一种严重的炎症性疾病, 其发病机制尚未完全阐明, 因此临床上缺乏特异性的治疗方案。越来越多的研究表明线粒体损伤在 AP 的发病机制中处于中心地位。目前认为, 线粒体损伤与钙超载、细胞内 ATP 耗竭、线粒体膜通透性改变、自噬受损等关系密切, 这些病理变化共同参与 AP 的发生发展。此外, 线粒体对腺泡细胞死亡途径的调控也在 AP 中发挥着重要作用。笔者就 AP 中线粒体损伤的病理机制研究进展作一综述。

### 关键词

胰腺炎; 线粒体; 钙超载; 腺苷三磷酸; 细胞死亡; 综述文献  
中图分类号: R657.5

## Role of mitochondrial damage in the pathogenesis of acute pancreatitis

WU Yingke, WANG Weixing

(Department of General Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

### Abstract

Acute pancreatitis (ap) is a serious inflammatory disease, and its pathogenesis is not yet fully elucidated. So, there is no specific treatment for AP in clinical practice. More and more studies have demonstrated that mitochondrial injury is at the center of the pathogenesis of AP. It is currently considered that mitochondrial injury is closely associated with calcium overload, intracellular ATP depletion, changes in mitochondrial membrane permeability, and impaired autophagy. These pathological changes are jointly involved in the occurrence and development of AP. In addition, the regulation of mitochondria on the death pathway of acinar cells also exerts important roles in AP. Here, the authors address the research progress of the pathological mechanism of mitochondrial dysfunction in AP.

### Key words

Pancreatitis; Mitochondria; Calcium Overload; Adenosine Triphosphate; Cell Death; Review  
CLC number: R657.5

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种由多种病因引起的胰酶异常激活后导致胰腺

组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症性疾病, 多数患者病情表现较轻, 但仍有 20%~30% 患者可进一步发展为重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), SAP 患者通常伴有一个或多个器官功能障碍<sup>[1]</sup>。AP 炎症过程中细胞损伤的发病机制仍未完全阐明, 临床上尚缺乏有效的治疗方法。线粒体是细胞 ATP 合成的重要场所, 近年来研究<sup>[2]</sup>表明线粒体损伤是 AP 发生发展的中心环

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81870442)。

**收稿日期:** 2019-09-23; **修订日期:** 2020-08-15。

**作者简介:** 吴英珂, 武汉大学人民医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病基础与临床方面的研究。

**通信作者:** 王卫星, Email: sate.llite@163.com

节。目前研究多认为钙超载作为起始病理过程导致腺泡细胞内线粒体损伤,进而导致细胞能量代谢障碍。随后线粒体损伤与ATP耗竭、线粒体通透性改变、自噬损伤等多种病理机制介导腺泡细胞损伤和坏死,触发炎症反应<sup>[3-5]</sup>。此外AP的病情与坏死程度直接相关,而线粒体在调控细胞凋亡坏死平衡中具有重要作用。因此对线粒体损伤在AP发展过程中的基本病理机制进行深入探讨可为临床上AP的治疗开辟新的途径。

## 1 正常腺泡细胞线粒体功能与分布

线粒体是真核细胞内由内膜和外膜两部分组成的细胞器,由外到内分为外膜、膜间隙、内膜以及基质4个功能区。线粒体内膜向内凹陷形成嵴,包含呼吸链蛋白和各种酶系,在膜间隙和基质之间形成相对不渗透的屏障;外膜具有孔蛋白构成的亲水通道,对离子和小分子的通透性较高<sup>[6]</sup>。线粒体的主要功能是为细胞提供各种功能活动所需要的能量。此外,线粒体还是细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生的主要来源,并且在细胞氧化应激、细胞内Ca<sup>2+</sup>稳态、细胞凋亡中均有重要调控作用<sup>[7]</sup>。

胰腺腺泡细胞中有3组不同的线粒体,分别是位于颗粒区和基底外侧区之间边界上的粒周线粒体,靠近质膜处基底外侧区的外周(或质膜下)线粒体,和围绕着细胞核的核周线粒体<sup>[8]</sup>。3组不同的线粒体在细胞内Ca<sup>2+</sup>稳态的调节中起着不同的作用。粒周线粒体防止Ca<sup>2+</sup>信号扩散到细胞的基底区,将生理Ca<sup>2+</sup>信号限制在顶端区域<sup>[9]</sup>。外周线粒体在局部为Ca<sup>2+</sup>泵介导的内质网摄取Ca<sup>2+</sup>提供所需的ATP,并且有充分的证据表明线粒体功能在钙库操控性的钙内流中起着至关重要的作用<sup>[9-10]</sup>。而核周线粒体作为细胞核的保护屏障,使细胞核免受Ca<sup>2+</sup>信号的入侵<sup>[8]</sup>。

## 2 线粒体钙超载

最近研究<sup>[11]</sup>表明线粒体损伤和ATP耗竭在AP的发生发展中起着重要作用。而腺泡细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度病理性升高是AP发病早期的标志性事件<sup>[12]</sup>。胆汁酸和非氧化乙醇代谢物可导致内质网中的Ca<sup>2+</sup>释放,并激活腺泡细胞膜上的钙释放激活钙通道蛋白1(Orai1)诱导细胞外Ca<sup>2+</sup>内流<sup>[13]</sup>。细胞内

Ca<sup>2+</sup>浓度的持续升高导致线粒体Ca<sup>2+</sup>超载和细胞内ATP生成减少<sup>[14]</sup>。在这种情况下粒周线粒体不能缓冲顶端Ca<sup>2+</sup>浓度的升高,导致局部的Ca<sup>2+</sup>信号扩散到整个腺泡细胞<sup>[15]</sup>。由于ATP是肌浆内质网Ca<sup>2+</sup>-ATP酶(sarco-endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> pump, SERCA)和质膜Ca<sup>2+</sup>-ATP酶(plasma membrane Ca<sup>2+</sup> ATPase, PMCA)清除胞浆中Ca<sup>2+</sup>所必需的<sup>[16]</sup>,ATP生成的降低会损害细胞内Ca<sup>2+</sup>清除能力,从而进一步促进了胞内Ca<sup>2+</sup>的持续升高。持续的Ca<sup>2+</sup>超载导致线粒体膜通透性改变和线粒体损伤,这种恶性循环最终导致腺泡细胞坏死。因此,抑制或消除钙超载的毒性作用是AP的一个潜在治疗靶点,而Orai1通道的小分子抑制剂是目前治疗AP最有前途的药物之一<sup>[17]</sup>。Waldron等<sup>[18]</sup>应用ORAI1通道抑制剂CM4620减轻了AP小鼠和人腺泡细胞的坏死。目前该药已完成第一阶段临床试验,将进入第二阶段临床试验以评估其在AP患者中的安全性和有效性<sup>[12]</sup>。

## 3 细胞内ATP耗竭

Maléth等<sup>[19]</sup>在离体豚鼠胰腺导管上皮细胞中观察到高浓度的非结合胆汁酸引起线粒体的形态学损伤和随后的ATP耗竭。此外,他们还发现ATP耗竭可直接抑制胰管碳酸氢盐和液体的分泌。在膜片钳全细胞记录中通过增加贴片移液管中ATP的浓度可以在体外补充细胞ATP。Judák等<sup>[20]</sup>通过贴片移液管在细胞内给予5 mM ATP降低了乙醇、棕榈油酸、棕榈油酸乙酯对分离豚鼠胰腺导管上皮细胞中囊性纤维跨膜调控因子(cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR)氯离子通道的抑制作用。Booth等<sup>[21]</sup>用同样的方法补充ATP阻止了牛磺胆酸硫酸盐(TLC-S)导致的腺泡细胞内Ca<sup>2+</sup>的持续升高和坏死。这些研究提示体外补充ATP可以防止AP时腺泡和导管细胞的功能障碍和损伤,然而这种方法仍只能停留在实验研究阶段。一项多中心双盲随机对照临床研究<sup>[22]</sup>表明,通过早期高热量肠内营养来维持ATP生成对AP患者来说是必要的。此外,近年来临床对肠道唤醒作用的重视使得肠内营养成为AP治疗过程中的关键一环<sup>[23]</sup>。

## 4 线粒体膜通透性改变

线粒体通透性转换孔(mitochondrial

permeability transition pore, MPTP) 是位于线粒体内膜上的对环孢菌素A敏感的高电导通道, 由 $\text{Ca}^{2+}$ 激活。一旦被激活, 它允许小于1 500 Da溶质和水在线粒体内膜上非选择性扩散<sup>[24]</sup>。MPTP形成的具体分子机制还未完全明确, 最近有研究<sup>[25-26]</sup>表明F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>ATP合成酶参与MPTP的形成。MPTP有一过性开放和持续性开放两种开放状态。前者被认为是生理性的, 通过在线粒体基质和信号传导所需的细胞质之间快速交换溶质(例如 $\text{Ca}^{2+}$ , 氧自由基)来发挥生理作用。而持续性的开放则是病理性的, 导致线粒体膜电位丧失, 活性氧释放, 细胞 $\text{Ca}^{2+}$ 稳态受损, 线粒体肿胀, 以及促凋亡因子释放到细胞质中以引发细胞死亡<sup>[24]</sup>。这两种功能均受亲环素D的调控<sup>[27]</sup>。

胰腺炎致病因素通过第二信使受体三磷酸肌醇(inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor, IP3R)引起钙的异常释放, 从而使对钙信号敏感的胰腺腺泡线粒体超载, 进而引起高电导MPTP的持续开放和膜电位丧失, 导致ATP生成崩溃和随后的坏死<sup>[28]</sup>。而在小鼠或人胰腺腺泡细胞, 药理性或遗传性地抑制MPTP对AP中的膜电位丢失、ATP生成障碍和坏死有保护作用<sup>[28]</sup>。这一机制在雨蛙素诱导、TLC-S诱导、脂肪酸乙酯诱导和氨基酸诱导胰腺炎等多种AP模型中得到证实, 在亲环素D基因敲除小鼠和给予MPTP抑制剂TRO40303的野生型小鼠中典型的病理反应明显减轻<sup>[28-29]</sup>。此外, 另一研究<sup>[30]</sup>显示亲环素D小分子抑制剂也能通过保护线粒体减轻小鼠和人腺泡细胞的坏死, 改善AP的严重程度。综上所述MPTP是AP治疗的一个潜在药物靶点, 然而无论是TRO40303还是亲环素D抑制剂都需要进一步的临床试验以验证其临床有效性。

## 5 腺泡细胞自噬受损

生理条件下, 大自噬通过自噬体形成, 及随后的自噬体与溶酶体融合来降解衰老、受损的细胞器, 从而对腺泡细胞发挥保护作用<sup>[31]</sup>。而当溶酶体相关膜蛋白(LAMPs)降解导致自噬受损时, 大量异常增大的含有未消化降解物质的自噬体堆积, 导致腺泡细胞酶原颗粒的降解效率降低和酶原激活<sup>[32-33]</sup>。自噬效率降低主要表现为胰腺的自噬标记物LC3-II和自噬底物p62/SQSTM1水平的增加, 泛素化蛋白积累增多<sup>[34]</sup>。AP中溶酶体蛋白水解功能下降的一个特点是组织蛋白酶的加工

成熟缺陷, 尤其是关键的组织蛋白酶B(cathepsin B, CTSB)。有研究<sup>[35]</sup>发现在L-精氨酸(L-Arg)诱导AP模型中, 亲环素D基因敲除不仅恢复了CTSB的加工成熟, 而且使自噬通量正常, 导致LC3-II、p62和泛素化蛋白水平下降和腺泡细胞空泡化的明显减少。为了进一步证实AP中线粒体与自噬损伤的关系, 研究者使用GFP-LC3小鼠与亲环素D基因敲除小鼠杂交的小鼠, 亲环素D在GFP-LC3小鼠体内的消融几乎完全阻止了Arg-AP诱导的内源性LC3-II和GFP-LC3-II的积累<sup>[28,35]</sup>。另有研究<sup>[36]</sup>表明, Arg-AP激活的线粒体自噬同样被亲环素D基因敲除所阻止。亲环素D敲除使自噬正常化提示自噬受损可能是线粒体损伤的关键下游效应。

近年来的研究显示调控自噬的药物可能对AP的治疗具有意义。应用海藻糖使Arg-AP模型中的自噬活性增强后, 小鼠的胰腺炎反应明显减轻, 且胰蛋白酶原的活化被完全阻止<sup>[35]</sup>。此外, BRD4和成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)均能通过上调SIRT1来恢复自噬通量, 从而减轻小鼠AP严重程度<sup>[37-38]</sup>。番茄红素可通过调节自噬来减轻小鼠的AP严重程度, 然而需要更多的研究来确定其具体机制以及其对人类胰腺炎的预防和治疗作用<sup>[39]</sup>。临床回顾性研究显示他汀类药物可降低AP的发病率及改善预后<sup>[40-41]</sup>。而在大鼠AP模型中, 辛伐他汀通过诱导自噬体与溶酶体融合恢复了自噬通量, 从而减轻了线粒体损伤和AP炎症反应<sup>[42]</sup>。辛伐他汀在临床应用中具有安全性, 然而其在AP患者中的有效性还有待临床试验来验证。线粒体损伤和自噬受损都是AP发生发展中的关键环节, 进一步研究两者间具体分子机制与联系并使这些途径正常化有助于找到AP的潜在治疗方法。

## 6 AP中细胞死亡的线粒体机制

线粒体除了提供能量, 还在细胞死亡的调控中起着核心作用, 包括细胞凋亡和坏死<sup>[6]</sup>。线粒体调节细胞死亡的核心作用主要通过线粒体膜通透性(mitochondrial membrane permeabilization, MMP)来实现。线粒体膜通透性触发凋亡和坏死途径的主要形式分别是线粒体驻留蛋白细胞色素C释放进入胞质和线粒体去极化。线粒体去极化由MPTP介导, 导致膜电位丧失并最终引起ATP耗竭和坏死。而线粒体外膜通透性(mitochondrial

outer membrane permeability, MOMP) 系统调控细胞色素C的释放, 细胞色素C可与凋亡蛋白酶激活因子1和凋亡蛋白procaspase-9相互作用, 形成凋亡小体并激活procaspase-9。caspase-9依次激活效应物caspase例如caspase-3, 进而介导下游的凋亡事件<sup>[43]</sup>。因此, 线粒体中的MMP是调节细胞两种死亡途径的中心环节。

腺泡细胞死亡是AP的主要病理反应之一, 在AP过程中, 腺泡细胞同时发生坏死和凋亡。值得注意的是, 动物模型中AP的严重程度与坏死程度成正比, 与凋亡程度成反比<sup>[44]</sup>。此外, 刺激腺泡细胞凋亡可减少坏死和AP的严重程度, 而应用caspase抑制剂抑制凋亡则坏死加重<sup>[44]</sup>。经典的MPTP开放的一个关键特征是线粒体肿胀, 导致线粒体外膜破裂。而胰腺MPTP具有与典型MPTP不同的性质特点,  $Ca^{2+}$ 诱导的离体胰腺线粒体去极化与肿胀和线粒体外膜破裂无关<sup>[45]</sup>。此外,  $Ca^{2+}$ 诱导的去极化使胰腺线粒体中的ROS显著降低<sup>[45]</sup>, 而肝和其他器官线粒体中的MPTP开放则导致ROS大量释放。研究<sup>[46]</sup>表明ROS氧化心磷脂可促进细胞色素C脱离, 增加细胞膜间隙细胞色素C水平从而引起释放。因此, 由于胰腺MPTP的特殊性, 其内存在一种负反馈调节, 即线粒体去极化抑制细胞色素C的释放。这种负调控机制的影响是膜电位的丢失不仅介导坏死, 同时也会抑制细胞凋亡。由此可见, 胰腺腺泡细胞的死亡方式是在线粒体水平上通过 $Ca^{2+}$ 、膜电位水平和ROS的相互作用来调控的<sup>[47]</sup>。

此外, Bcl-2家族蛋白也是细胞死亡的重要调控因子, 尤其是对凋亡的调控, 它们通过调节线粒体外膜通透性, 介导细胞色素C释放到胞质中来发挥作用<sup>[48]</sup>。对分离的线粒体和腺泡细胞的研究表明, 上调蛋白Bcl-XL和Bcl-2的表达通过防止线粒体去极化和随后的ATP耗竭防止胰腺腺泡细胞坏死<sup>[49]</sup>。此外, 研究显示高压氧疗法通过诱导AP大鼠caspase依赖的凋亡减轻AP严重程度, 其机制可能是通过Bcl-2家族成员调控线粒体凋亡途径<sup>[50]</sup>。缺氧诱导因子1 $\alpha$ 基因敲低通过维持线粒体稳态改善细胞内能量应激, 减轻坏死促进凋亡, 从而降低AP炎症反应<sup>[51]</sup>。靶向线粒体对细胞凋亡与坏死的平衡进行调控可能是AP的一个潜在治疗策略。

## 7 总结与展望

AP的病理发展机制是由多种因素介导的复杂

生物学过程, 而线粒体损伤在其中的作用越来越受到关注。钙超载、ATP耗竭、线粒体膜通透性改变、自噬受损等在AP病理发展过程中互相影响, 而作为细胞能量供应中心, 线粒体的损伤始终贯穿在这些病理机制中, 深入探讨其与各个环节之间的具体机制, 有助于找到新的临床上治疗AP的方法。此外, 线粒体对细胞死亡途径的调控也在AP中发挥着重要作用, 然而线粒体是否可以作为靶点在临床上治疗AP仍需要更进一步的探究。

## 参考文献

- [1] Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis[J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0.
- [2] Feng S, Wei Q, Hu Q, et al. Research Progress on the Relationship Between Acute Pancreatitis and Calcium Overload in Acinar Cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(1):25-38. doi: 10.1007/s10620-018-5297-8.
- [3] Saluja A, Dudeja V, Dawra R, et al. Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):1979-1993. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.268.
- [4] Singh P, Garg PK. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2016, 35(3):153-166. doi: 10.1007/s12664-016-0647-y.
- [5] Maléth J, Hegyi P.  $Ca^{2+}$  toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016, 371(1700):20150425. doi: 10.1098/rstb.2015.0425.
- [6] Vakifahmetoglu-Norberg H, Ouchida AT, Norberg E. The role of mitochondria in metabolism and cell death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(3):426-431. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.088.
- [7] Hamacher-Brady A, Brady NR. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(4):775-795. doi: 10.1007/s00018-015-2087-8.
- [8] Park MK, Ashby MC, Erdemli G, et al. Perinuclear, perigranular and sub-plasmalemmal mitochondria have distinct functions in the regulation of cellular calcium transport[J]. *EMBO J*, 2001, 20(8):1863-1874. doi: 10.1093/emboj/20.8.1863.
- [9] Petersen OH. Specific mitochondrial functions in separate sub-cellular domains of pancreatic acinar cells[J]. *Pflugers Arch*, 2012, 464(1):77-87. doi: 10.1007/s00424-012-1099-6.
- [10] Lur G, Haynes LP, Prior IA, et al. Ribosome-free terminals of rough

- ER allow formation of STIM1 puncta and segregation of STIM1 from IP (3) receptors[J]. *Curr Biol*, 2009, 19(19):1648–1653. doi: 10.1016/j.cub.2009.07.072.
- [11] 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.
- [12] 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. doi: 10.3390/ijms21114005.
- [13] Wen L, Voronina S, Javed MA, et al. Inhibitors of ORAI1 Prevent Cytosolic Calcium-Associated Injury of Human Pancreatic Acinar Cells and Acute Pancreatitis in 3 Mouse Models[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2):481–492. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.015.
- [14] Maléth J, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, et al. Breakdown of bioenergetics evoked by mitochondrial damage in acute pancreatitis: Mechanisms and consequences[J]. *Pancreatology*, 2015, 15(4 Suppl):S18–22. doi: 10.1016/j.pan.2015.06.002.
- [15] Li J, Zhou R, Zhang J, et al. Calcium signaling of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43):16146–16152. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16146.
- [16] Criddle DN. Reactive oxygen species, Ca<sup>2+</sup> stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy?[J]. *Cell Calcium*, 2016, 60(3):180–189. doi: 10.1016/j.ceca.2016.04.007.
- [17] Waldron RT, Lugea A, Pandol SJ. Brake adjustment: Ca<sup>2+</sup> entry pathway provides a novel target for acute pancreatitis therapy[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(Suppl 8):S284. doi: 10.21037/atm.2019.11.119.
- [18] Waldron RT, Chen Y, 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. doi: 10.1113/JP277856.
- [19] Maléth J, Venglovecz V, Rázga Z, et al. Non-conjugated chenodeoxycholate induces severe mitochondrial damage and inhibits bicarbonate transport in pancreatic duct cells[J]. *Gut*, 2011, 60(1):136–138. doi: 10.1136/gut.2009.192153.
- [20] Judák L, Hegyi P, Rakonczay Jr Z, et al. Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(3):549–562. doi: 10.1007/s00424-013-1333-x.
- [21] Booth DM, Murphy JA, Mukherjee R, Reactive oxygen species induced by bile acid induce apoptosis and protect against necrosis in pancreatic acinar cells[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(7):2116–2125. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.054.
- [22] Márta K, Szabó AN, Pécsi D, et al. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9):e15874. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015874.
- [23] Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis[J]. *lin Nutr*, 2020, 39(3):612–631. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.
- [24] Šileikytė J, Forte M. The Mitochondrial Permeability Transition in Mitochondrial Disorders[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:3403075. doi: 10.1155/2019/3403075.
- [25] Giorgio V, von Stockum S, Antoniel M, et al. Dimers of mitochondrial ATP synthase form the permeability transition pore[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(15):5887–5892. doi: 10.1073/pnas.1217823110.
- [26] Alavian KN, Beutner G, Lazrove E, et al. An uncoupling channel within the c-subunit ring of the F1FO ATP synthase is the mitochondrial permeability transition pore[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(29):10580–10585. doi: 10.1073/pnas.1401591111.
- [27] Panel M, Ruiz I, Brillet R, et al. Small-molecule inhibitors of cyclophilins block opening of the mitochondrial permeability transition pore and protect mice from hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5):1368–1382. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.026.
- [28] 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.
- [29] Javed MA, Wen L, Awais M, et al. TRO40303 Ameliorates Alcohol-Induced Pancreatitis Through Reduction of Fatty Acid Ethyl Ester-Induced Mitochondrial Injury and Necrotic Cell Death[J]. *Pancreas*, 2018, 47(1):18–24. doi: 10.1097/MPA.0000000000000953.
- [30] Shore ER, Awais M, Kershaw NM, et al. Small Molecule Inhibitors of Cyclophilin D To Protect Mitochondrial Function as a Potential Treatment for Acute Pancreatitis[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(6):2596–2611. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01801.
- [31] Mareninova OA, Jia W, Gretler SR, et al. Transgenic expression of GFP-LC3 perturbs autophagy in exocrine pancreas and acute pancreatitis responses in mice[J]. *Autophagy*, 2020, doi: 10.1080/15548627.2020.1715047. [Online ahead of print]
- [32] 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.
- [33] Hirota M, Ohmura Y, 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. doi: 10.1097/MPA.0000000000001519.
- [34] 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.
- [35] Biczko G, Vegh ET, Shalbueva N, et al. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3):689–703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012.
- [36] Shirihai OS, Song M, Dorn GW 2nd. How mitochondrial dynamism orchestrates mitophagy[J]. *Circ Res*, 2015, 116(11):1835–1849. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306374.
- [37] 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.
- [38] Chen Q, Li J, Ma J, et al. Fibroblast growth factor 21 alleviates acute pancreatitis via activation of the Sirt1-autophagy signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9):5341–5351. doi: 10.1111/jcmm.15190.
- [39] Choi S, Kim H. The Remedial Potential of Lycopene in Pancreatitis through Regulation of Autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5775. doi: 10.3390/ijms21165775.
- [40] Lee PJ, Modha K, Chua T, et al. Association of Statins With Decreased Acute Pancreatitis Severity: A Propensity Score Analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(8):742–746. doi: 10.1097/MCG.0000000000000956.
- [41] Wu BU, Pandol SJ, Liu IL. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system[J]. *Gut*, 2015, 64(1):133–138. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306564.
- [42] 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.bbdis.2019.08.006.
- [43] Dawson TM, Dawson VL. Mitochondrial Mechanisms of Neuronal Cell Death: Potential Therapeutics[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017, 57:437–454. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-105001.
- [44] Liu Y, Chen XD, Yu J, et al. Deletion Of XIAP reduces the severity of acute pancreatitis via regulation of cell death and nuclear factor- $\kappa$ B activity[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3):e2685. doi: 10.1038/cddis.2017.70.
- [45] Odinkova IV, Sung KF, Mareninova OA, et al. Mechanisms regulating cytochrome c release in pancreatic mitochondria[J]. *Gut*, 2009, 58(3):431–442. doi: 10.1136/gut.2007.147207.
- [46] Li XX, Tsoi B, Li YF, et al. Cardiolipin and its different properties in mitophagy and apoptosis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2015, 63(5):301–311. doi: 10.1369/0022155415574818.
- [47] Gukovskaya AS, Gukovsky I. Which Way to Die: the Regulation of Acinar Cell Death in Pancreatitis by Mitochondria, Calcium, and Reactive Oxygen Species[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(7):1876–1880. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.025.
- [48] 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.
- [49] Sung KF, Odinkova IV, Mareninova OA, et al. Prosurvival Bcl-2 proteins stabilize pancreatic mitochondria and protect against necrosis in experimental pancreatitis[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(11):1975–1989. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.01.009.
- [50] Zhao H, Ge B, Yuan Y, et al. Hyperbaric Oxygen Ameliorated Acute Pancreatitis in Rats via the Mitochondrial Pathway[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, doi: 10.1007/s10620-020-06070-3. [Online ahead of print]
- [51] Ji L, Guo X, Lv J, et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  Knockdown Plus Glutamine Supplementation Attenuates the Predominance of Necrosis over Apoptosis by Relieving Cellular Energy Stress in Acute Pancreatitis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:4363672. doi: 10.1155/2019/4363672.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 吴英珂, 王卫星. 线粒体损伤在急性胰腺炎发病机制中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(9):1141–1146. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.016

**Cite this article as:** Wu YK, Wang WX. Role of mitochondrial damage in the pathogenesis of acute pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(9):1141–1146. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.016