



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.014  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.014  
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(9):1108-1115.

· 文献综述 ·

## 乳脂球表皮生长因子8在急性胰腺炎中的作用研究进展

韩明<sup>1</sup>, 周军<sup>2</sup>, 雷霆<sup>2</sup>

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院 中西医临床医学系, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院 普通外科, 陕西 咸阳 712046)

### 摘要

急性胰腺炎(AP)是临床上常见的消化系统的急症之一,其发病机制复杂且尚未完全阐明,亦缺乏特异性的治疗手段。而乳脂球表皮生长因子8(MFG-E8)的发现为AP的诊治提供了新的方向和思路。研究显示,MFG-E8参与AP的病理生理过程,可能是AP的内源性保护介质,同时MFG-E8在AP患者血清中的高表达可能作为评价AP治疗有效性的潜在生物标志物。近年来随着对AP发生的病理生理机制研究不断深入,已经证实钙介导的腺泡细胞损伤和死亡机制,清除凋亡和坏死细胞在AP炎症反应中的必要性,以及线粒体通透性转换孔和肠黏膜屏障在AP中的重要性等。而MFG-E8在AP的发生发展过程中扮演重要角色,一方面,MFG-E8通过改善胰腺结构,恢复胰腺腺泡细胞的再生功能并清除坏死的腺泡,同时降低AP动物模型小鼠的血清淀粉酶、脂肪酶水平而缓解AP;另一方面,MFG-E8通过介导的炎症信号通路促进巨噬细胞重编程,以减少促炎细胞因子的产生,从而抑制AP炎症反应。同时MFG-E8可通过改善线粒体生物发生,增加线粒体融合而修复线粒体的结构和功能,从而减轻氧化应激反应防止AP进展。此外,MFG-E8在修复肠黏膜屏障、减少肠道细菌移位、改善肠道缺血再灌注等方面亦发挥重要作用。MFG-E8作为一种亲脂性抗炎糖蛋白,具有抗自身免疫性和炎症疾病等多种生物活性,通过与整合素受体 $\alpha_v\beta_3/5$ 和磷脂酰丝氨酸结合,而具有多种生物学功能,并参与肠上皮细胞的维持和修复、血管生成、肿瘤细胞间的黏附、增殖以及凋亡细胞的清除等细胞过程。目前研究发现MFG-E8在多种疾病中发挥重要的作用,包括感染性疾病、肿瘤、神经系统疾病、自身免疫性疾病等。然而MFG-E8在AP中的作用是在近年来才被意识到,对于其具体的作用机制尚处于初步认识阶段,并未完全明确;且目前的文献报道多集中于炎症反应、线粒体功能恢复和肠黏膜屏障保护方面,对于在AP其他病理机制中的作用如胰腺微循环,还需进一步的研究;其次对于MFG-E8干预AP的时机,适用的阶段,以及具体的量效关系还未有确切的定论,但靶向MFG-E8是治疗AP的新策略。因此,继续深入研究MFG-E8在AP发病中的作用对于AP的诊治具有重要意义。笔者就MFG-E8的结构功能及其在AP中的作用机制,同时以MFG-E8为靶点进行AP治疗的相关文献作一综述,为今后AP的临床诊治提供新的切入点。

### 关键词

胰腺炎; 乳脂球表皮生长因子8; 综述

中图分类号: R657.5

**基金项目:** 陕西省自然科学基金资助项目(2021JM-474); 陕西省咸阳市2018年科学技术研究计划资助项目(2018K02-100); 陕西省咸阳市2020年中青年科技创新领军人才基金资助项目(2020K04-01)。

**收稿日期:** 2021-06-10; **修订日期:** 2021-08-23。

**作者简介:** 韩明, 陕西中医药大学第一临床医学院硕士研究生, 主要从事中西医临床普通外科基础与临床方面的研究。

**通信作者:** 雷霆, Email: 554631847@qq.com

## Research progress on the role of milk fat globule epidermal growth factor 8 in acute pancreatitis

HAN Ming<sup>1</sup>, ZHOU Jun<sup>2</sup>, LEI Ting<sup>2</sup>

(1. Department of Chinese and Western Clinical Medicine, the First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China; 2. Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China)

### Abstract

Acute pancreatitis (AP) is one of the common digestive system emergencies in clinical practice. Its pathogenesis is complex and has not yet been fully elucidated, and there is also no specific treatment. The finding of creamy ball epidermal growth factor 8 (MFG-E8) has provided a new direction and approach for the diagnosis and treatment of AP. Studies have shown that MFG-E8 is involved in the pathophysiological process of AP and may be the endogenous protection medium of AP. At the same time, the high expression of MFG-E8 in serum of patients with AP may be used as a potential biomarker to evaluate the effectiveness of AP treatment. In recent years, with the deepening of research on the pathophysiological mechanism of AP, calcium-mediated mechanism for acinar cell injury and death has been confirmed, as well as the necessity of eliminating apoptotic and necrotic cells in the AP inflammatory response, and the importance of mitochondrial permeability transition holes and intestinal mucosal barrier in AP. MFG-E8 plays an important role in the occurrence and development of AP. On the one hand, MFG-E8 relieves AP by improving the pancreatic structure, restoring the regeneration function of pancreatic acinar cells and removing the necrotic acinus, and reducing the serum amylase and lipase in AP animal model mice. On the other hand, MFG-E8 promotes macrophage reprogramming through a mediated inflammatory signaling pathway to reduce the production of pro-inflammatory cytokines and thus inhibits AP inflammatory response. At the same time, MFG-E8 can repair the structure and function of mitochondria by improving mitochondrial biogenesis and increasing mitochondrial fusion, thereby reduces oxidative stress response and prevents AP progression. In addition, MFG-E8 also plays an important role in repairing the intestinal mucosal barrier, reducing intestinal bacterial translocation, and improving intestinal ischemia-reperfusion. As a lipophilic anti-inflammatory glycoprotein, MFG-E8 has multiple biological activities against autoimmune and inflammatory diseases, and has multiple biological functions by binding to integrin receptor  $\alpha v\beta 3/5$  and phosphatidylserine, and is involved in the cellular processes such as maintenance and repair of intestinal epithelial cells, angiogenesis, adhesion and proliferation between tumor cells, and the clearance of apoptotic cells. At present, studies have found that MFG-E8 plays an important role in a variety of diseases, such as infectious diseases, tumors, nervous system diseases, autoimmune diseases. However, the role of MFG-E8 in AP has been recognized only in recent years, and the specific mechanism is still in the preliminary understanding stage and not completely clear. Besides, the current literature reports mostly focus on the inflammatory reaction, mitochondrial function recovery and intestinal mucosal barrier protection, and further research is needed for its role in other pathological mechanisms of AP, such as pancreatic microcirculation. Second, there is no definitive conclusion about the timing, applicable stage and specific dose-effect relationship of MFG-E8 intervention on AP. However, targeting MFG-E8 is a new strategy for the treatment of AP. Therefore, it is important to further study the role of MFG-E8 in the pathogenesis of AP for the diagnosis and treatment of AP. Therefore, in this paper, the structure and function of MFG-E8 and its mechanism of action in AP are reviewed, and the related literature concerning treatment of AP with MFG-E8 as the target is summarized, which will provide a new breakthrough point for the clinical diagnosis and treatment of AP in the future.

**Key words** Pancreatitis; MFG-E8; Review

**CLC number:** R657.5

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种以自噬失调、过度炎症反应和微循环功能障碍为特征的疾病,也是临床上一种常见的急腹症,发病率在逐年不断上升,显著增加了其对医疗服务的负担<sup>[1]</sup>。其主要病因包括胆道相关疾病如胆石症、大量的酒精摄入、代谢性疾病如高脂血症和高钙血症等<sup>[2-3]</sup>。虽然大部分情况下轻型 AP 是一种自限性疾病,但近 30% 的患者会进展为重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), 伴发胰腺感染坏死, 肠屏障功能障碍和细菌移位<sup>[4]</sup>, 病情严重时出现脓毒血症和多器官功能衰竭 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 病死率高达 20%<sup>[5]</sup>。随着对 AP 的深入研究, 近年来对 AP 的发病机制及病理生理有了更多的理解, 但目前尚没有针对 AP 治疗的特效靶向药物, 临床治疗仍存在很大的局限性<sup>[6]</sup>。乳脂球表皮生长因子 8 (milk fat globule epidermal growth factor 8, MFG-E8) 是一种外周糖蛋白, 具有抗自身免疫性和炎症疾病等多种生物活性<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>显示 MFG-E8 参与 AP 的病理生理过程, 可能是 AP 的内源性保护介质。本文就 MFG-E8 的结构功能及其在 AP 中的作用机制, 同时以 MFG-E8 为靶点进行 AP 治疗的相关文献作一综述, 为今后 AP 的临床诊治提供新的切入点。

## 1 MFG-E8 的结构和功能

MFG-E8 也称乳糖酶、乳凝集素, 是由乳腺上皮细胞、活化的巨噬细胞分泌的一种亲脂性抗炎糖蛋白<sup>[9]</sup>, 在 1990 年首次被发现其位于乳腺导管的乳汁脂肪球膜上<sup>[10]</sup>, 后由 Collins 等<sup>[11]</sup>证实其位于人体的 15 号染色体上, 具体为 15q25 即 2 区 5 带。MFG-E8 的 N 末端包含 2 个重复序列的表皮生长因子样 (EGF) 结构域, 在其第二个 EGF 中有一个能够与细胞膜表面的整联蛋白二聚体结合的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 整合素序列, 促进整合素受体  $\alpha v \beta 3/5$  相关信号转导和细胞间的黏附、增殖和凋亡。在其 C 末端为两个酪氨酸激酶受体 F5/8C 结构域, 与动物凝集素和凝血因子 V 和 VIII 的 C2 结构域具有同源性, 其能够特异性结合细胞膜表面的磷脂双层, 有利于 MFG-E8 黏附到细胞膜上<sup>[12-13]</sup>。MFG-E8 作为凋亡细胞和吞噬细胞之间的桥梁分子, 标记它们并进行定向清除。凋亡细胞膜上的磷脂酰丝氨酸 (phosphatidyl serine, PS) 能

够被 MFG-E8 特异性结合, 而 MFG-E8 对 PS 结合位点的竞争能够调节固有的凝血级联, 延长凝血酶原时间, 参与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 依赖性新生血管的形成以及肠细胞迁移和肠修复<sup>[14]</sup>。鉴于 MFG-E8 的多种生物学功能, 目前研究发现 MFG-E8 在多种疾病中发挥重要的作用, 包括脓毒症<sup>[15]</sup>、帕金森病<sup>[16]</sup>、动脉粥样硬化<sup>[17]</sup>、肝细胞肝癌<sup>[18]</sup>、败血症<sup>[19]</sup>、骨关节炎<sup>[20]</sup>等。

## 2 MFG-E8 在 AP 发生、发展中的作用机制

MFG-E8 在动物和人体内广泛分布, 包括乳腺、肝脏、胰腺、肠道、乳腺上皮细胞、血管内皮细胞、小肠固有层的单核细胞、表皮角质细胞、未成熟的树突状细胞等<sup>[21-22]</sup>。目前研究<sup>[23-24]</sup>发现 MFG-E8 对急慢性胰腺炎均有一定的治疗作用。同时有研究<sup>[25-26]</sup>证实, 中药甘遂和郭清胰汤通过恢复肠黏膜屏障中 MFG-E8 的水平作为评估 SAP 治疗的效果。因此 MFG-E8 可能作为评价 AP 治疗有效性的潜在生物标志物。

### 2.1 减轻胰腺腺泡细胞损伤

研究发现在蛙皮素诱导的小鼠 AP 模型中, AP 急性期 MFG-E8 主要在胰腺导管上皮细胞中持续表达, 而在 AP 恢复期时主要在胰腺腺泡细胞和血管内皮细胞中表达, 且 MFG-E8 的表达水平与 AP 的严重程度呈负相关, 即病情越重 MFG-E8 的表达水平越低<sup>[8, 23]</sup>。在蛙皮素、脂多糖和左旋精氨酸诱导的 AP 小鼠模型中发现, MFG-E8 缺乏的 AP 小鼠会经历过度的氧化应激反应, 胰腺损伤更严重, 腺泡细胞再生受损且坏死增加, 同时线粒体出现功能障碍, 而给予重组 MFG-E8 (rmMFG-E8) 治疗后明显减轻了 AP 模型小鼠胰腺损伤, 改善其胰腺结构, 恢复胰腺腺泡的再生和线粒体功能, 并清除坏死的腺泡, 同时降低血清淀粉酶、脂肪酶, 显著提高 AP 模型小鼠的存活率<sup>[23]</sup>, 然而其具体机制尚不清楚。此外 rmMFG-E8 通过抑制内质网应激诱导的分子伴侣介导的自噬, 阻止胰腺星状细胞激活, 从而减轻胰腺纤维化, 治疗慢性胰腺炎<sup>[24]</sup>。

### 2.2 抑制炎症反应

在 AP 的炎症进展过程中, 促炎细胞因子和趋化因子驱动炎症级联程度, 而促炎细胞因子的释放决定 AP 的炎症程度, 因此减少炎症因子的释放

是治疗AP的关键环节。研究<sup>[27]</sup>发现MFG-E8是一种直接的抗炎分子,可以减轻炎症反应和组织损伤。MFG-E8通过凋亡细胞上的PS和巨噬细胞上的 $\alpha\text{v}\beta 3/5$ 整合素之间形成的桥梁来增强巨噬细胞的吞噬作用,这种清除功能避免凋亡细胞释放大量炎症介质,从而能够增加其抗炎特性,同时在生理上有助于维持宿主免疫系统<sup>[28]</sup>。此外,MFG-E8介导的凋亡细胞吞噬作用抑制核因子 $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ )、MAPK、p38和STAT-3信号通路,下调炎症反应,同时调节细胞内ERK1/2和JNK信号,促进巨噬细胞重编程,以减少促炎细胞因子的产生<sup>[29-31]</sup>。Toll样受体4 (TLR4)是免疫系统细胞表达的跨膜信号转导蛋白,识别病原体相关分子模式并激活信号通路,启动针对病原体的免疫和炎症反应。Matsuda等<sup>[32]</sup>发现MFG-E8能够介导TLR4信号调节而改善脓毒症,降低巨噬细胞中白介素6 (IL-6)和IL-1 $\beta$ 水平,下调肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),从而减轻炎症反应。在脓毒症中,中性粒细胞通过内皮细胞和基质过度迁移到炎症部位会导致组织器官损伤,而涉及到整合素结合的中性粒细胞黏附在此过程中发挥重要作用。研究显示MFG-E8衍生的短肽68 (MSP68)对中性粒细胞黏附纤连蛋白和内皮细胞有很强的抑制作用,能够阻碍中性粒细胞黏附,减少中性粒细胞浸润,同时不影响其氧化功能<sup>[33]</sup>。Bu等<sup>[8]</sup>研究发现rmMFG-E8能够减少AP小鼠模型的胰腺炎性细胞浸润,并改善胰腺水肿、坏死的程度。此外在炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)小鼠模型中给予rmMFG-E8治疗后发现,结肠中促炎细胞因子和趋化因子的表达减少、中性粒细胞浸润和凋亡细胞的计数也显著减少,同时结肠黏膜下水肿和肌层黏膜肥大也明显减轻。提示MFG-E8促进结肠炎中凋亡细胞清除,减少肠道组织炎症<sup>[34]</sup>。而减轻肠道炎症,保护肠黏膜屏障功能是缓解AP的重要举措。因此,MFG-E8可能通过复杂的机制促进胰腺炎症损伤的恢复。

### 2.3 恢复线粒体功能

线粒体调控细胞凋亡和氧化应激反应,维持细胞内 $\text{Ca}^+$ 稳态,当其损伤时会导致细胞能量代谢障碍、线粒体膜通透性改变、细胞内 $\text{Ca}^+$ 超载、自噬受损等,最终介导胰腺腺泡细胞坏死和凋亡<sup>[35-37]</sup>,所以线粒体功能障碍是介导AP发生发展的关键环节。线粒体生物发生、融合和分裂是保

证健康线粒体动力学的重要环节,其中过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅助活化因子1 (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )和线粒体转录因子A (transcription factor A mitochondrial, TFAM)是线粒体生物发生的重要调节因子,线粒体融合蛋白2 (mitofusion-2, MFN-2)调节线粒体融合,线粒体动力相关蛋白1 (dynamin-related protein1, Drp1)和线粒体分裂蛋白1 (mitochondrial fission protein 1, Fis1)两者共同调控线粒体分裂,它们对维持线粒体的正常功能至关重要<sup>[38-39]</sup>。Ren等<sup>[23]</sup>在其研究中发现,左旋精氨酸诱导的AP小鼠模型中,胰腺中线粒体产生的ATP水平明显降低,免疫组织化学染色和免疫印迹分析显示TFAM、MFN-2和PGC-1 $\alpha$ 在AP小鼠中模型中下调,而Drp1和Fis1在诱导AP后上调,给予MFG-E8治疗后,线粒体ATP水平恢复到94.7%,同时PGC-1 $\alpha$ 、TFAM和MFN-2水平明显增加,且Drp1和Fis1的表达降低。

线粒体功能障碍会导致细胞出现过度的氧化应激反应,而丙二醛 (malondialdehyde, MDA)是脂质过氧化的终产物,能够影响线粒体内的关键酶活性及呼吸链复合物,其含量的变化间接反应细胞的损伤程度,而超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、铁还原抗氧化能力 (ferric reducing antioxidant power, FRAP)和NADH脱氢酶代表细胞的抗氧化能力,当其水平降低时提示线粒体可能存在损伤。在AP动物模型的小鼠胰腺中发现,MDA水平显著增加,而SOD、FRAP和DADH脱氢酶活性降低,经MFG-E8治疗后DADH脱氢酶的活性几乎恢复正常水平,同时降低了AP小鼠的丙二醛含量,增加了SOD和FRAP。AP还与磷酸化黏着斑激酶 (FAK)和转录激活因子3 (STAT3)的水平降低有关,而给予rmMFG-E8治疗将磷酸化FAK和STAT3的水平提高到正常水平,因此给予MFG-E8可能通过激活整合素-FAK-STAT3信号通路来恢复线粒体功能<sup>[23]</sup>。综上所述,MFG-E8治疗改善了线粒体生物发生,增加了线粒体融合并抑制了AP中的线粒体裂隙,最终修复线粒体的结构和功能,从而减轻细胞中的过度氧化应激反应,防止AP进展。然而目前关于MFG-E8在线粒体中的其他具体作用机制研究尚少,深入研究MFG-E8对线粒体的作用机制对AP的治疗具有巨大的潜力。

## 2.4 修复肠黏膜屏障

肠黏膜屏障功能障碍是目前AP研究的热点，其在AP中的治疗引起极大地重视。AP发病初期，胰蛋白酶释放引起胰腺自身消化，此过程虽是无菌性炎症，但容易导致胰腺出血坏死，胰腺坏死后促使巨噬细胞诱导NF- $\kappa$ B易位，产生炎性因子诱发炎症反应，从而导致肠黏膜屏障受损<sup>[40]</sup>。肠黏膜屏障功能障碍后会出现肠道菌群移位，肠道内毒素释放，导致机体的组织器官暴露于肠道释放的毒素和微生物，当这些病原体进入血液循环，容易诱发全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome, SIRS），最终演变为与SAP相关的MODS和严重的病死率。

在肠黏膜屏障衰竭的病理条件下，保持和重建完整的肠内膜需要通过来自隐窝的肠干细胞来修复受损的肠细胞，而肠细胞沿隐窝-绒毛轴的迁移对损伤的肠内膜恢复及肠内环境的稳定具有重要作用。研究<sup>[41]</sup>发现MFG-E8基因缺失会导致小鼠肠道局部黏膜损伤，肠上皮细胞沿隐窝-绒毛轴迁移减慢，在给予rmMFG-E8治疗后情况明显改善。而且MFG-E8可通过与受损肠上皮细胞上的PS结合来加速肠黏膜愈合，所以MFG-E8可能是保持肠道黏膜完整性和增强肠细胞迁移的关键因素，在受损肠黏膜的愈合过程中对组织再生起着重要作用。此外亦有研究显示MFG-E8能够维持肠上皮稳态、加速肠道恢复<sup>[21]</sup>。然而最新的一项研究表明，MFG-E8同源物抑制肠上皮细胞的迁移，而MFG-E8对肠细胞的保护作用可能更多地是通过增强吞噬功能的增强和炎性磷脂酶活性的抑制<sup>[42]</sup>。因此MFG-E8对肠黏膜屏障保护作用的具体机制还有待深入挖掘。

**2.4.1 减少肠道菌群移位** 细菌移位通常被定义为存在于肠道内的细菌穿过肠上皮黏膜向肠外无菌环境的移位，并在不同部位作为脓毒症的来源<sup>[43]</sup>。发生SAP时，肠黏膜屏障功能受损，肠上皮黏膜通透性增加，有利于肠道细菌的移位。Li等<sup>[44]</sup>采用16S核糖体DNA分子技术，检测AP患者中出现菌血症的情况，在其采集的48位AP患者外周血中，68.8%的AP患者外周血检测到细菌DNA，且其中60.4%的患者外周血出现微生物菌群，而这些移位的细菌来自于肠道，包含大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、粪球菌、志贺菌属、假单胞菌等。说明肠道菌群移位是AP患者全身感染的重要因素，

且与AP的严重并发症密切相关。而且研究发现，引起胰腺出现感染坏死的肠道细菌可能主要来源于小肠，因为结肠的细菌移位远不如小肠频繁<sup>[45-46]</sup>。

研究<sup>[47]</sup>显示MFG-E8能够抑制肠道病原体的传播，对胃肠炎有保护作用。Wu等<sup>[48]</sup>在其实验研究中发现，肠道缺血再灌注小鼠模型中细菌移位广泛，而用rmMFG-E8治疗后发现，肠道中的细菌向肠系膜淋巴结转移的数量明显减少，提示MFG-E8抑制细菌移位的发展扩散。此外，MSP68也能够减少脓毒症中肠道细菌移位<sup>[33]</sup>。为了防止SAP时肠道细菌移位，有研究报道使用益生菌能够影响肠道微生物群，减轻胰腺感染坏死<sup>[49]</sup>。然而在一项多中心随机对照试验<sup>[50]</sup>发现，接受益生菌治疗后的SAP患者发生非闭塞性肠系膜缺血的可能性及病死率明显增加。因此应用益生菌治疗SAP的优劣性还需深入研究。综上所述，MFG-E8能够减少肠道菌群的移位，预防AP并发症的发生。

**2.4.2 改善肠道缺血再灌注** 研究<sup>[48]</sup>表明，肠缺血再灌注后的小鼠模型会出现肠绒毛破坏、肠上皮细胞损伤，同时凋亡细胞数量增加，肠道VEGF水平降低，从而导致肠黏膜屏障受损，而用rmMFG-E8治疗后显著改善了肠缺血再灌注小鼠肠道组织结构微观变化，促进了肠道再灌注损伤后黏膜愈合，减少了凋亡细胞的数量，增加了VEGF水平。VEGF在肠道急性炎症和缺血期间能够促进血管生成，改善肠道微循环，而MFG-E8对VEGF的作用提示其可能在胰腺微循环中也发挥重要作用，但鲜有相关文献报道。因此MFG-E8可能通过改善肠道缺血再灌注，修复肠黏膜屏障功能，从而缓解AP。

## 3 结语与展望

近年来AP的发病率不断升高，对于其发生的病理生理机制研究也不断深入，研究已经阐明钙介导的腺泡细胞损伤和死亡机制，线粒体通透性转换孔以及钙离子通道在AP中的重要性，未折叠的蛋白质反应和自噬有效防止持续的内质网应激、清除凋亡和坏死细胞在AP炎症反应中的必要性，以及不饱和脂肪酸在引起胰腺器官功能衰竭中的作用等<sup>[51]</sup>。而MFG-E8在AP的发生发展过程中扮演重要角色，通过减轻胰腺腺泡细胞损伤、抑制AP

炎症反应,恢复线粒体功能、修复肠黏膜屏障、减少肠道细菌移位、改善肠道缺血再灌注等方面而发挥重要作用,然而MFG-E8在AP中的作用是在近几年才被意识到,对于其具体的作用机制尚处于初步认识阶段,并未完全明确,且目前的文献报道多集中于炎症反应、线粒体功能恢复和肠黏膜屏障保护方面,对于在AP其他病理机制中的作用,如胰腺微循环,还需进一步研究;其次对于MFG-E8干预AP的时机,适用的阶段,以及具体的量效关系还未有确切的定论,但靶向MFG-E8是治疗AP的新策略,能够为AP相关的临床诊疗提供新的方向和思路。因此,继续深入研究MFG-E8在AP发病中的作用对于AP的诊治具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] PanWessex Study Group, Wessex Surgical Trainee Research Collaborative, Mirnezami A, et al. Population-based observational study of acute pancreatitis in southern England[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2019, 101(7):487-494. doi:10.1308/rcsann.2019.0055.
- [2] Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(5): 395-399. doi: 10.1097/MOG.0000000000000195.
- [3] El Halabi M, Bou Daher H, Rustom LBO, et al. Characteristics and outcome of patients presenting with acute Pancreatitis: A one-year descriptive study from a tertiary care center in Lebanon[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2020, 21(2):106-110. doi:10.1016/j.ajg.2020.04.015.
- [4] Yan L, Li QF, Rong YT, et al. The protective effects of rutaecarpine on acute pancreatitis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3121-3126. doi: 10.3892/ol.2017.7659.
- [5] Mederos MA, Reber HA, Gargis MD. Acute Pancreatitis: A Review[J]. *JAMA*, 2021, 325(4): 382-390. doi: 10.1001/jama.2020.20317.
- [6] van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials[J]. *Gut*, 2017, 66(11):2024-2032. doi:10.1136/gutjnl-2016-313595.
- [7] Albus E, Sinnigen K, Winzer M, et al. Milk Fat Globule-Epidermal Growth Factor 8 (MFG-E8) Is a Novel Anti-inflammatory Factor in Rheumatoid Arthritis in Mice and Humans [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(3): 596-605. doi: 10.1002/jbmr.2721.
- [8] Bu HF, Subramanian S, Geng H, et al. MFG-E8 Plays an Important Role in Attenuating Cerulein-Induced Acute Pancreatitis in Mice[J]. *Cells*, 2021, 10(4):728. doi: 10.3390/cells10040728.
- [9] Hanayama R, Tanaka M, Miyasaka K, et al. Autoimmune Disease and Impaired Uptake of Apoptotic Cells in MFG-E8-Deficient Mice[J]. *Science*, 2004, 304(5674): 1147-1150. doi: 10.1126/science.1094359.
- [10] Stubbs JD, Lekutis C, Singer KL, et al. cDNA cloning of a mouse mammary epithelial cell surface protein reveals the existence of epidermal growth factor-like domains linked to factor VIII-like sequences[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(21):8417-8421. doi: 10.1073/pnas.87.21.8417
- [11] Collins C, Nehlin JO, Stubbs JD, et al. Mapping of a Newly Discovered Human Gene Homologous to the Apoptosis Associated-Murine Mammary Protein, MFG-E8, to Chromosome 15q25[J]. *Genomics*, 1997, 39(1):117-118. doi: 10.1006/geno.1996.4425.
- [12] Hanayama R, Tanaka M, Miwa K, et al. Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes[J]. *Nature*, 2002, 417(6885): 182-187. doi: 10.1038/417182a.
- [13] Raymond A, Ensslin MA, Shur BD. SED1/MFG-E8: a bi-motif protein that orchestrates diverse cellular interactions[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 106(6):957-966. doi: 10.1002/jcb.22076.
- [14] D'Haese JG, Demir IE, Kehl T, et al. The impact of MFG-E8 in chronic pancreatitis: potential for future immunotherapy?[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13:14. doi: 10.1186/1471-230X-13-14.
- [15] Shah KG, Wu R, Jacob A, et al. Recombinant human milk fat globule-EGF factor 8 produces dose-dependent benefits in sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(1): 128-136. doi: 10.1007/s00134-011-2353-7.
- [16] Nakashima Y, Miyagi-Shiohira C, et al. The Healing Effect of Human Milk Fat Globule-EGF Factor 8 Protein (MFG-E8) in A Rat Model of Parkinson's Disease[J]. *Brain Sci*, 2018, 8(9): 167. doi: 10.3390/brainsci8090167.
- [17] Ait-Oufella H, Kinugawa K, Zoll J, et al. Lactadherin deficiency leads to apoptotic cell accumulation and accelerated atherosclerosis in mice[J]. *Circulation*, 2007, 115(16): 2168-2177. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662080.
- [18] Ko DS, Kim SH, Park JY, et al. Milk Fat Globule-EGF Factor 8 Contributes to Progression of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2):403. doi: 10.3390/cancers12020403.
- [19] Hansen LW, Yang WL, Bolognese AC, et al. Treatment with milk fat globule epidermal growth factor-factor 8 (MFG-E8) reduces inflammation and lung injury in neonatal sepsis[J]. *Surgery*, 2017, 162(2):349-357. doi: 10.1016/j.surg.2017.02.006.
- [20] Lu Y, Liu L, Pan J, et al. MFG-E8 regulated by miR-99b-5p protects against osteoarthritis by targeting chondrocyte senescence and macrophage reprogramming via the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):533. doi: 10.1038/s41419-021-03800-x.
- [21] Zhao QJ, Yu YB, Zuo XL, et al. Milk fat globule-epidermal growth

- factor 8 is decreased in intestinal epithelium of ulcerative colitis patients and thereby causes increased apoptosis and impaired wound healing[J]. *Mol Med*, 2012, 18(1):497–506. doi: [10.2119/molmed.2011.00369](https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00369).
- [22] Li H, Li L, Chen H, et al. The structure and properties of MFG-E8 and the In vitro assessment of its toxic effects on myoblast cells[J]. *Protein Expr Purif*, 2021, 178: 105720. doi: [10.1016/j.pep.2020.105720](https://doi.org/10.1016/j.pep.2020.105720).
- [23] Ren Y, Liu W, Zhang L, et al. Milk fat globule EGF factor 8 restores mitochondrial function via integrin-mediated activation of the FAK-STAT3 signaling pathway in acute pancreatitis[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(2):e295. doi: [10.1002/ctm2.295](https://doi.org/10.1002/ctm2.295).
- [24] Ren Y, Cui Q, Zhang J, et al. Milk Fat Globule-EGF Factor 8 Alleviates Pancreatic Fibrosis by Inhibiting ER Stress-Induced Chaperone-Mediated Autophagy in Mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 707259. doi: [10.3389/fphar.2021.707259](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.707259).
- [25] Qiu C, Liu K, Li X, et al. Restoration of intestinal mucosal in Euphorbia kansui-treated severe acute pancreatitis rats is based on HMGB1/MFG-E8 expression[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2020, 22(12):1672–1682. doi: [10.2174/1389201021666201218130440](https://doi.org/10.2174/1389201021666201218130440).
- [26] Chen YJ, Chen MZ, Zhang HW, et al. Effect of Guo Qing Yi Tang combined with Western medicine cluster therapy on acute pancreatitis[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 50:66–70. doi: [10.1016/j.ajem.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.07.004). [Online ahead of print]
- [27] Cui T, Miksa M, Wu R, et al. Milk fat globule epidermal growth factor 8 attenuates acute lung injury in mice after intestinal ischemia and reperfusion[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(3):238–246. doi: [10.1164/rccm.200804-625OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200804-625OC).
- [28] Otani A, Ishihara S, Aziz MM, et al. Intrarectal administration of milk fat globule epidermal growth factor-8 protein ameliorates murine experimental colitis[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 29(3): 349–356. doi: [10.3892/ijmm.2011.866](https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.866).
- [29] Miksa M, Amin D, Wu R, et al. Maturation-induced down-regulation of MFG-E8 impairs apoptotic cell clearance and enhances endotoxin response[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(6): 743–748.
- [30] Aziz M, Jacob A, Matsuda A, et al. Pre-treatment of recombinant mouse MFG-E8 downregulates LPS-induced TNF-alpha production in macrophages via STAT3-mediated SOCS3 activation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27685. doi: [10.1371/journal.pone.0027685](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027685).
- [31] Brissette MJ, Lepage S, Lamonde AS, et al. MFG-E8 released by apoptotic endothelial cells triggers anti-inflammatory macrophage reprogramming[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36368. doi: [10.1371/journal.pone.0036368](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036368).
- [32] Matsuda A, Jacob A, Wu R, et al. Milk fat globule-EGF factor VIII in sepsis and ischemia-reperfusion injury[J]. *Mol Med*, 2011, 17(1/2):126–133. doi: [10.2119/molmed.2010.00135](https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00135).
- [33] Yang W L, Sharma A, Zhang F, et al. Milk fat globule epidermal growth factor-factor 8-derived peptide attenuates organ injury and improves survival in sepsis[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 375. doi: [10.1186/s13054-015-1094-3](https://doi.org/10.1186/s13054-015-1094-3).
- [34] Zhang Y, Brenner M, Yang W L, et al. Recombinant human MFG-E8 ameliorates colon damage in DSS- and TNBS-induced colitis in mice[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(5): 480–490. doi: [10.1038/labinvest.2015.32](https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.32).
- [35] 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](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.268).
- [36] 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](https://doi.org/10.1007/s00018-015-2087-8).
- [37] 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](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.016).  
Wu YK, Wang WX. Role of mitochondrial damage in the pathogenesis of acute pancreatitis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(9): 1141–1146. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.016](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.016).
- [38] Coppin L, Jannin A, Ait Yahya E, et al. Galectin-3 modulates epithelial cell adaptation to stress at the ER-mitochondria interface [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 360. doi: [10.1038/s41419-020-2556-3](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2556-3).
- [39] Jiang S, Teague AM, Tryggstad JB, et al. Role of microRNA-130b in placental PGC-1alpha/TFAM mitochondrial biogenesis pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(3): 607–612. doi: [10.1016/j.bbrc.2017.04.099](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.099).
- [40] 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. doi: [10.1053/j.gastro.2017.10.018](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.018).
- [41] Bu HF, Zuo XL, Wang X, et al. Milk fat globule-EGF factor 8/lactadherin plays a crucial role in maintenance and repair of murine intestinal epithelium[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3673–3683. doi: [10.1172/JCI31841](https://doi.org/10.1172/JCI31841).
- [42] Nyegaard S, Andreasen T, Rasmussen JT. Lactadherin orthologs inhibit migration of human, porcine and murine intestinal epithelial cells[J]. *Food Sci Nutr*, 2017, 5(4):934–942. doi: [10.1002/fsn3.479](https://doi.org/10.1002/fsn3.479).
- [43] van Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, et al. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(5): 682–689. doi: [10.1007/s11605-007-0088-0](https://doi.org/10.1007/s11605-007-0088-0).

- [44] Li Q, Wang C, Tang C, et al. Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques\*[J]. Crit Care Med, 2013, 41(8): 1938-1950. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a3dba.
- [45] Fritz S, Hackert T, Hartwig W, et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon[J]. Am J Surg, 2010, 200(1):111-117. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019.
- [46] Stenwall A, Ingvast S, Skog O, et al. Characterization of host defense molecules in the human pancreas[J]. Islets, 2019, 11(4):89-101. doi: 10.1080/19382014.2019.1585165.
- [47] Yolken RH, Peterson JA, Vonderfecht SL, et al. Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis[J]. J Clin Invest, 1992, 90(5): 1984-1991. doi: 10.1172/JCI116078.
- [48] Wu R, Dong W, Wang Z, et al. Enhancing apoptotic cell clearance mitigates bacterial translocation and promotes tissue repair after gut ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Mol Med, 2012, 30(3): 593-598. doi: 10.3892/ijmm.2012.1044.
- [49] Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 2002, 89(9):1103-1107. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02189.x.
- [50] No authors listed. Expression of concern--Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2010, 375(9718): 875-876. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60360-1.
- [51] Lee PJ, Papaachristou GI. New insights into acute pancreatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(8):479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 韩明, 周军, 雷霆. 乳脂球表皮生长因子8在急性胰腺炎中的作用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(9):1108-1115. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.014

Cite this article as: Han M, Zhou J, Lei T. Research progress on the role of milk fat globule epidermal growth factor 8 in acute pancreatitis [J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(9):1108-1115. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.014

## 关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部