



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.011
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.011
China Journal of General Surgery, 2024, 33(12):2030-2037.

· 基础研究 ·

ATP 柠檬酸裂解酶在急性胰腺炎胰腺损伤中的作用与机制

闫昕^{1,2,3}, 丁庆祝^{1,2,3}, 洪育蒲^{1,2,3}

(1.福建医科大学附属第一医院肝胆胰外科, 福建福州 350005; 2.福建医科大学附属第一医院滨海院区国家区域医疗中心肝胆胰外科, 福建福州 350212; 3.福建省腹部外科研究所, 福建福州 350005)

摘要

背景与目的: ATP 柠檬酸裂解酶 (Acl_y) 在多种组织中广泛表达, 被证实在许多炎症性疾病中发挥着重要作用, 但是 Acl_y 在急性胰腺炎 (AP) 胰腺损伤中的作用目前尚不清楚。因此, 本研究通过建立小鼠 AP 模型, 观察 Acl_y 对 AP 小鼠胰腺损伤的影响, 初步探讨其作用机制。

方法: 将雄性 12 只 C57BL/6J 品系 Acl_y^{ko} (胰腺 Acl_y 基因条件性敲除) 小鼠与 12 只 Acl_y^{wt} (胰腺存在 Acl_y 基因) 小鼠随机分为 AP 组 (腹腔注射 100 μg/kg 雨蛙素, 6 次/d, 间隔 1 h, 连续 4 d) 与对照组 (相同方式注射生理盐水), 每组 Acl_y^{ko} 小鼠与 Acl_y^{wt} 小鼠各 6 只。在造模完成后 24 h 收集胰腺组织标本, 观察胰腺病理学改变, 检测胰腺组织巨噬细胞标志物 CD68 与中性粒细胞标志物髓过氧化物酶 (MPO) 表达, 以及核因子 NF-κB p65、Toll 样受体 4 (TLR4) 与促炎因子 TNF-α、IL-1β 的表达。

结果: 与对照组比较, AP 组小鼠胰腺出现明显胰腺病理改变, 且 Acl_y^{ko} 小鼠胰腺病理损伤较 Acl_y^{wt} 小鼠更严重, 胰腺组织炎症与坏死评分较 Acl_y^{wt} 小鼠明显升高 (均 $P < 0.05$)。AP 组中, Acl_y^{ko} 小鼠胰腺组织 CD68、MPO 表达均较 Acl_y^{wt} 小鼠增强 (均 $P < 0.05$); Acl_y^{ko} 小鼠胰腺组织 NF-κB p65 核阳性比例及 TLR4、TNF-α、IL-1β 表达均较 Acl_y^{wt} 小鼠升高 (均 $P < 0.05$)。

结论: Acl_y 有抗 AP 胰腺损伤的作用, 其机制可能与抑制 NF-κB 信号通路的活化, 从而削弱炎症反应有关。

关键词

胰腺炎; ATP 柠檬酸裂解酶; 炎症; NF-κB
中图分类号: R657.5

Role of ATP citrate lyase in pancreatic injury during acute pancreatitis and its action mechanism

YAN Xin^{1,2,3}, DING Qingzhu^{1,2,3}, HONG Yupu^{1,2,3}

(1. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; 2. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, National Regional Medical Center, Binhai Campus of the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350212, China; 3. Fujian Abdominal Surgery Research Institute, Fuzhou 350005, China)

Abstract

Background and Aims: ATP citrate lyase (Acl_y) is widely expressed in various tissues and has been shown to play a crucial role in many inflammatory diseases. However, the role of Acl_y in acute

基金项目: 福建省卫健委中青年骨干人才培养基金资助项目 (2020GAA046); 福建省科技厅科技创新联合基金资助项目 (2021Y9111)。

收稿日期: 2024-06-04; **修订日期:** 2024-09-28。

作者简介: 闫昕, 福建医科大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病方面的研究。

通信作者: 洪育蒲, Email: hongyupu@fjmu.edu.cn

pancreatitis (AP)-induced pancreatic injury remains unclear. This study was conducted to investigate the effect of Acly on pancreatic injury in a mouse AP model and to preliminarily explore its underlying mechanism.

Methods: Twelve male C57BL/6/J Acly^{ckO} mice (conditional pancreatic Acly knockout) and twelve Acly^{wt} mice (with intact pancreatic Acly expression) were randomly divided into AP groups (administered caerulein at 100 µg/kg intraperitoneally, 6 times/d, with 1-hour intervals, for 4 consecutive days) and control groups (administered saline in the same manner), with six Acly^{ckO} mice and six Acly^{wt} mice in each group. Pancreatic tissue samples were collected 24 hours after modeling to observe pathological changes in the pancreas and to measure the expression of the macrophage marker CD68, the neutrophil marker myeloperoxidase (MPO), as well as nuclear factor NF-κB p65, Toll-like receptor 4 (TLR4), and pro-inflammatory factors TNF-α and IL-1β.

Results: Compared with the control group, the AP group exhibited significant pathological changes in the pancreas. The pathological damage in Acly^{ckO} mice was more severe than in that in Acly^{wt} mice, with significantly higher inflammation and necrosis of pancreatic tissue scores in Acly^{ckO} mice (all $P < 0.05$). In the AP group, the pancreatic expressions of CD68 and MPO were significantly higher in Acly^{ckO} mice than those in Acly^{wt} mice (both $P < 0.05$). Additionally, Acly^{ckO} mice showed increased nuclear positivity for NF-κB p65 and elevated expression of TLR4, TNF-α, and IL-1β compared with Acly^{wt} mice (all $P < 0.05$).

Conclusion: Acly exerts a protective effect against AP-induced pancreatic injury, possibly by inhibiting the activation of the NF-κB signaling pathway, thereby mitigating the inflammatory response.

Key words Pancreatitis; ATP Citrate Lyase; Inflammation; NF-κB

CLC number: R657.5

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是由多种因素引起的胰腺酶原异常激活导致的胰腺局部炎症, 甚至蔓延至全身的炎症反应^[1]。许多研究^[2-3]表明, 受损的胰腺腺泡细胞分泌趋化因子, 早期募集巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞向胰腺局部浸润, 通过合成并释放肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、白细胞介素 1β (IL-1β) 等多种促炎因子, 形成炎症级联放大效应。此外, 核因子 κB (NF-κB) 信号通路对炎症因子的转录与翻译起到重要的调节作用^[4]。

ATP 柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, Acly) 在哺乳动物体细胞广泛表达, 是分子量为 480 kD 的同源四聚体结构, 属于脂酰辅酶 A 合成酶超家族的一员, 由 1 101 个氨基酸残基构成, 含有 6 个结构域^[5]。Acly 不仅在胰腺导管腺癌^[6]、肝细胞癌^[7]、结肠癌^[8]以及肺癌^[9]等多种恶性肿瘤的发病和进展过程发挥重要作用, Acly 也参与包括脓毒血症^[10]、肥胖相关肾损伤^[11]、代谢功能障碍相关的脂肪性肝炎^[12]等多种急性与慢性炎症反应的调节过程, 但是 Acly 在 AP 胰腺损伤中的作用尚不清

楚。因此, 本研究通过建立小鼠 AP 模型, 观察 Acly 对 AP 小鼠胰腺损伤的影响, 初步探讨其作用机制, 以期 AP 的防治提供新的靶点。

1 材料与方法

1.1 实验动物

Acly^{fl/fl} 小鼠购自上海南方模式科技股份有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK (沪) 2017-0010; Ptf1a^{CreERT/+} 小鼠购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK (苏) 2018-0008; 实验动物饲养于福建医科大学动物实验中心 SPF 级屏障环境, 环境室温 (22 ± 2) °C, 相对湿度 40%~60%, 12 h 昼夜交替, 实验动物使用许可证号: SYXK (闽) 2020-0005。Acly^{fl/fl} 小鼠与 Ptf1a^{CreERT/+} 小鼠交配繁育出胰腺条件性 Acly 敲除小鼠, 即 Acly^{fl/fl}-Ptf1a^{CreERT/+} 小鼠 (Acly^{ckO}) 用于本研究动物实验, 以 Acly^{fl/fl} 小鼠为基因对照 (Acly 基因存在) 小鼠 (Acly^{wt})。

1.2 主要试剂

雨蛙素（货号：HY-A0190）购自MCE公司，NF- κ B p65一抗（货号：8242s）购自CST公司，髓过氧化物酶（MPO）一抗（货号：ab208670）购自Abcam公司，巨噬细胞标志物CD68一抗（货号：GB113109）、IL-1 β 一抗（货号：GB11113）均购自Servicebio公司，TNF- α 一抗（货号：60291-1-Ig）、Toll样受体4（TLR4）一抗（货号：19811-1-AP）、CoraLite488山羊抗兔荧光二抗（货号：SA00013-2）均购自Proteintech公司。ElivisionTMsuper HRP免疫组化检测试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司（货号：KIT-9921）。

1.3 实验方法

1.3.1 动物模型制备 选取8~10周龄的雄性C57BL/6J品系Acl^y^{CKO}小鼠（12只）与Acl^y^{WT}小鼠（12只），随机分为对照组与AP组，每组Acl^y^{CKO}小鼠与Acl^y^{WT}小鼠各6只。AP组腹腔注射雨蛙素（100 μ g/kg），6次/d，间隔1 h，连续4 d。对照组将雨蛙素换成生理盐水，其他操作同AP组。于最后1次注射雨蛙素或者生理盐水后24 h予异氟烷气体麻醉后，处死小鼠，获取胰腺组织。胰腺组织以4%多聚甲醛固定24 h后常规石蜡包埋。

1.3.2 小鼠胰腺组织病理学观察 石蜡切片脱蜡后，经梯度乙醇水化，苏木精-伊红（HE）染色，再梯度乙醇脱水、二甲苯透明后，以中性树脂封片固定。在光学显微镜下观察胰腺病理学改变，每张切片随机选取6个高倍视野（ $\times 200$ ）参照Wildi等^[13]的方法进行胰腺组织病理学评分（包括水肿评分、炎症评分和坏死评分）。

1.3.3 免疫组化法检测胰腺组织NF- κ B p65及TNF- α 蛋白表达 小鼠胰腺组织石蜡切片经脱蜡、水化、抗原修复后冷却至室温，3%过氧化氢溶液灭活内源性过氧化物酶，10%山羊血清室温封闭1 h，NF- κ B p65一抗（1:200）、TNF- α 一抗（1:200）孵育后4 $^{\circ}$ C过夜，二抗孵育后经DAB显色，苏木精染色后梯度乙醇脱水，二甲苯透明、中性树脂封片固定。以光学显微镜高倍视野下（ $\times 400$ ）细胞核或细胞质棕黄色颗粒为阳性表达。TNF- α 阳性表达经Image-pro plus 6.0专业图像分析软件统计阳性染色信号的平均光密度作为结果判定标准。

1.3.4 免疫荧光法检测胰腺组织CD68、MPO、TLR4及IL-1 β 表达 小鼠胰腺组织石蜡切片经脱蜡、水化、抗原修复后冷却至室温，10%山羊血清室温封闭1 h，兔源一抗CD68（1:200）、MPO（1:800）、TLR4（1:200）及IL-1 β （1:400）孵育后4 $^{\circ}$ C过夜，山羊抗兔荧光二抗（1:200）孵育1 h后以含DAPI的水性封片剂封片。以荧光显微镜高倍视野下（ $\times 200$ ）绿色荧光为阳性表达，DAPI指示细胞核，呈蓝色荧光。CD68、MPO、IL-1 β 统计阳性表达的细胞数目，TLR4阳性表达经Image-pro plus 6.0专业图像分析软件统计阳性荧光信号的平均荧光强度作为结果判定标准。

1.4 统计学处理

应用GraphPad Prism 8统计软件进行分析，计量资料以均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与AP组小鼠胰腺组织病理学改变

HE染色结果显示，对照组Acl^y^{CKO}小鼠与Acl^y^{WT}小鼠胰腺组织均未见明显异常改变。与对照组比较，AP组小鼠发生AP后24 h，Acl^y^{WT}小鼠胰腺组织在光镜下可见明显结构破坏，伴细胞坏死、炎性细胞浸润、残存的腺泡水肿，而同组内Acl^y^{CKO}小鼠胰腺组织损伤明显加重，胰腺炎症评分与坏死评分较Acl^y^{WT}小鼠升高（均 $P < 0.001$ ）（图1）。

2.2 AP组小鼠胰腺组织巨噬细胞浸润情况

免疫荧光染色结果显示，发生AP后24 h，CD68阳性巨噬细胞（绿色荧光）在Acl^y^{WT}小鼠胰腺组织大量浸润，而Acl^y^{CKO}小鼠胰腺组织中CD68阳性巨噬细胞较Acl^y^{WT}小鼠明显增多（ $P < 0.001$ ）（图2）。

2.3 AP组小鼠胰腺组织中性粒细胞浸润情况

免疫荧光染色结果显示，发生AP后24 h，MPO阳性中性粒细胞（绿色荧光）在Acl^y^{WT}小鼠胰腺组织大量浸润，而Acl^y^{CKO}小鼠胰腺组织中MPO阳性中性粒细胞较Acl^y^{WT}小鼠明显增多（ $P < 0.001$ ）（图3）。

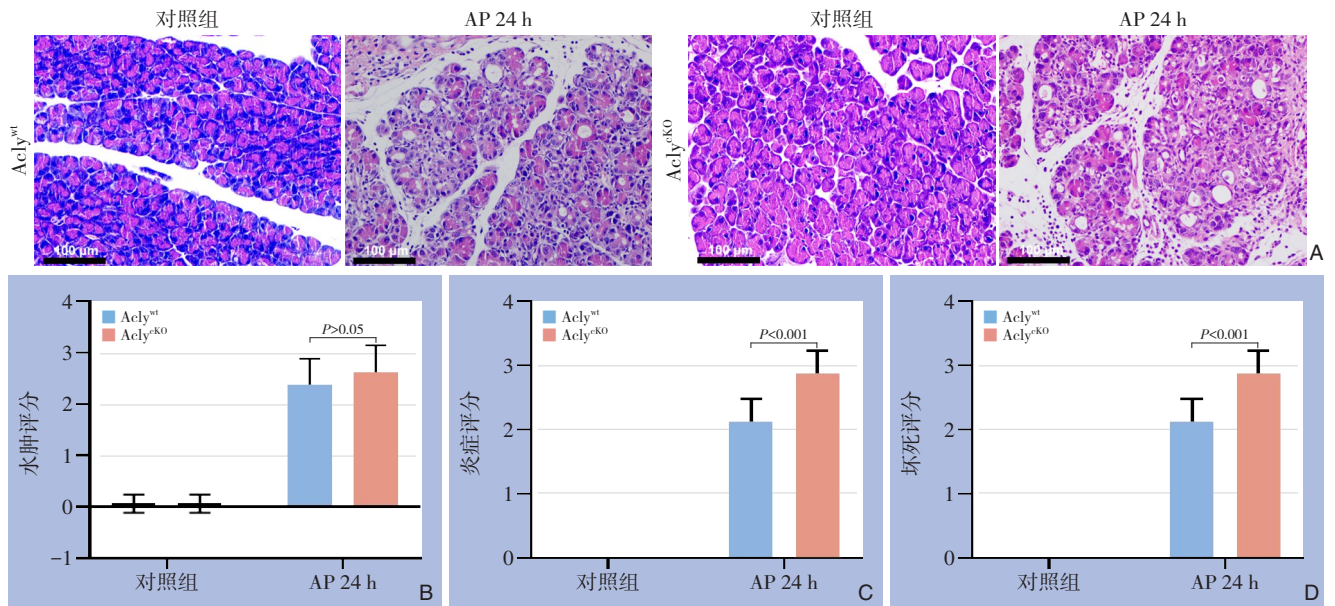


图 1 对照组与 AP 组小鼠胰腺组织病理学检测 A: 组织病理学观察 (HE×200); B: 水肿评分; C: 炎症评分; D: 坏死评分

Figure 1 Histopathological examination of pancreatic tissue in control and AP groups A: Histopathological observation (HE×200); B: Edema score; C: Inflammation score; D: Necrosis score

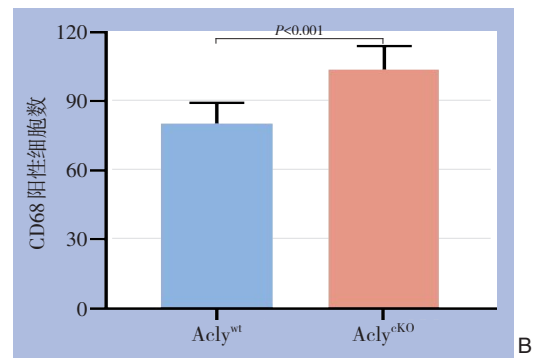
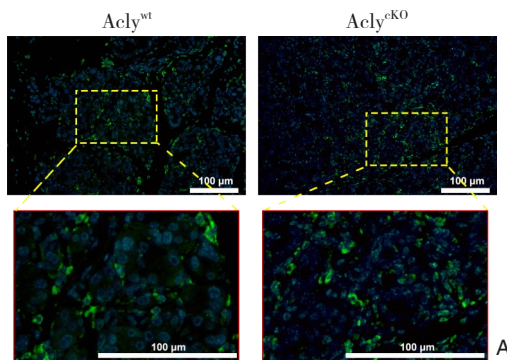


图 2 AP 小鼠胰腺组织 CD68 阳性巨噬细胞表达 A: CD68 免疫荧光染色 (×200); B: CD68 阳性细胞计数

Figure 2 Expression of CD68-positive macrophages in the pancreatic tissue of AP mice A: CD68 immunofluorescence staining (×200); B: Count of CD68-positive cells

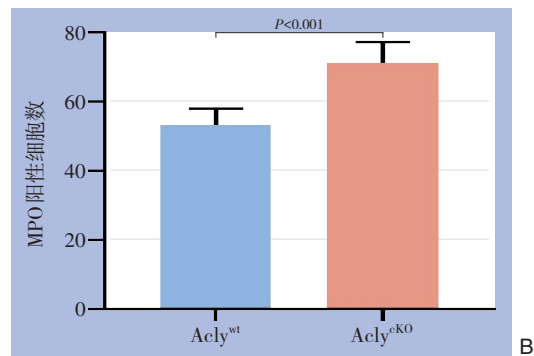
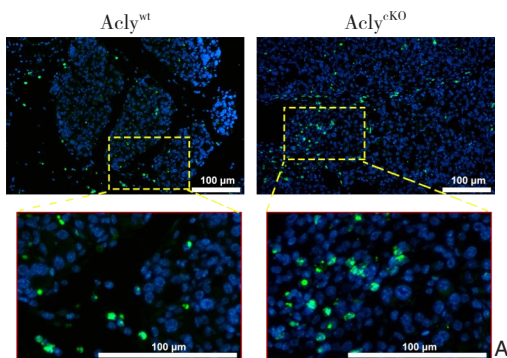


图 3 AP 小鼠胰腺组织 MPO 阳性中性粒细胞表达 A: MPO 免疫荧光染色 (×200); B: MPO 阳性细胞计数

Figure 3 Expression of MPO-positive neutrophils in the pancreatic tissue of AP mice A: MPO immunofluorescence staining (×200); B: Count of MPO-positive cells

2.4 AP组小鼠胰腺组织NF-κB p65、TLR4与TNF-α、IL-1β表达情况

NF-κB受炎症刺激由细胞质向细胞核内迁移，处于活化状态，激活下游的炎症信号通路。免疫组化结果显示，NF-κB p65蛋白阳性表达为视野内细胞质或细胞核被染成棕黄色。发生AP后24 h，NF-κB p65在Acl^y^wt小鼠胰腺组织细胞质和细胞核

中呈明显阳性表达，而Acl^y^eko小鼠胰腺组织中NF-κB p65阳性表达明显增多，细胞核阳性比例明显升高 ($P<0.001$) (图4)；免疫荧光和免疫组化染色结果显示，TLR4、TNF-α、IL-1β在Acl^y^wt小鼠胰腺组织呈明显阳性表达，Acl^y^eko小鼠胰腺组织中TLR4绿色荧光强度明显增强、TNF-α表达明显增加，IL-1β阳性细胞数目显著增多 ($P<0.001$) (图5-7)。

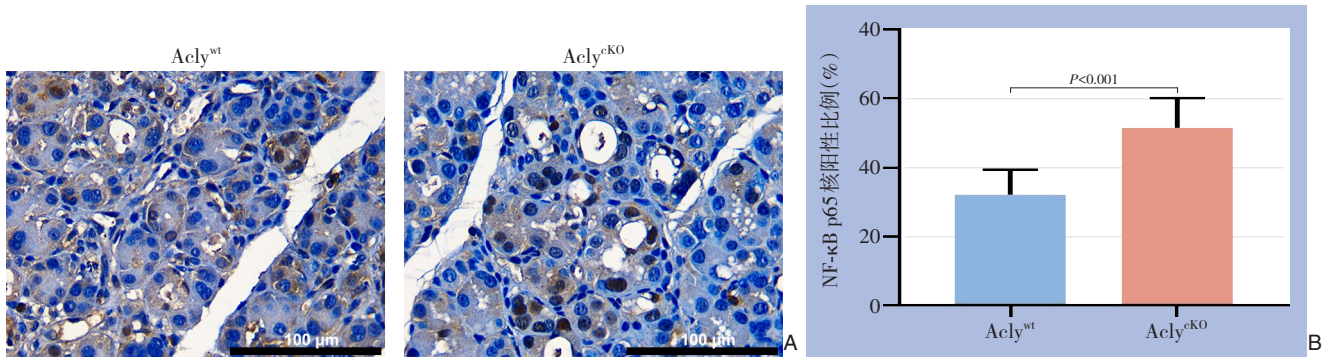


图4 AP小鼠胰腺组织NF-κB p65表达检测结果 A: NF-κB p65免疫组化染色 (×400); B: NF-κB p65核阳性细胞比例
Figure 4 Detection of NF-κB p65 expression in the pancreatic tissue of AP mice A: NF-κB p65 immunohistochemical staining (×400); B: Proportion of NF-κB p65 nuclear-positive cells

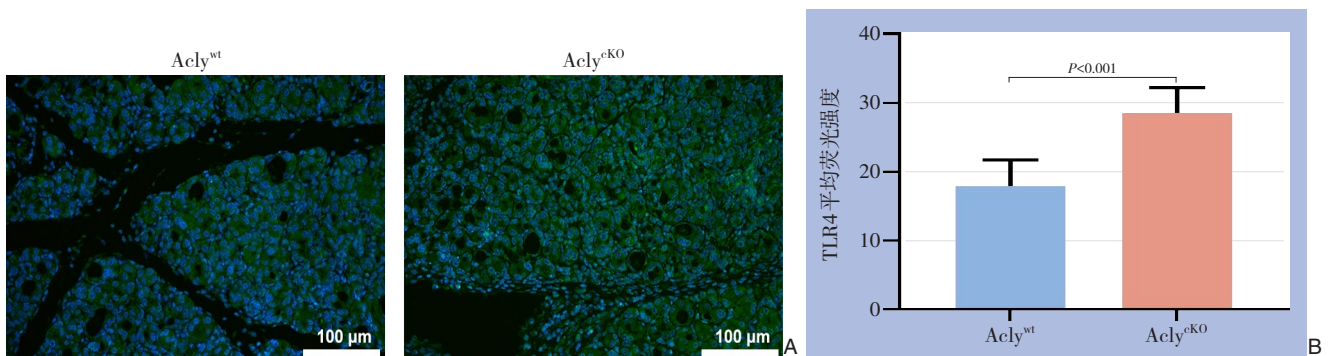


图5 AP小鼠胰腺组织TLR4表达检测 A: TLR4免疫荧光染色 (×200); B: TLR4平均荧光强度
Figure 5 Detection of TLR4 expression in the pancreatic tissue of AP mice A: TLR4 immunofluorescence staining (×200); B: Average fluorescence intensity of TLR4

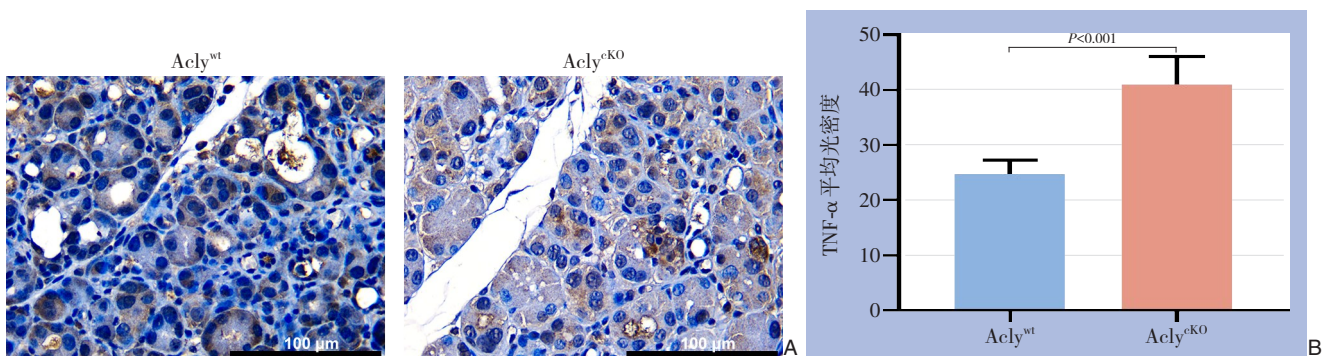


图6 AP组小鼠胰腺组织TNF-α表达检测 A: TNF-α免疫组化染色 (×400); B: TNF-α平均光密度
Figure 6 Detection of TNF-α expression in the pancreatic tissue of AP mice A: TNF-α immunohistochemical staining (×400); B: Average optical density of TNF-α

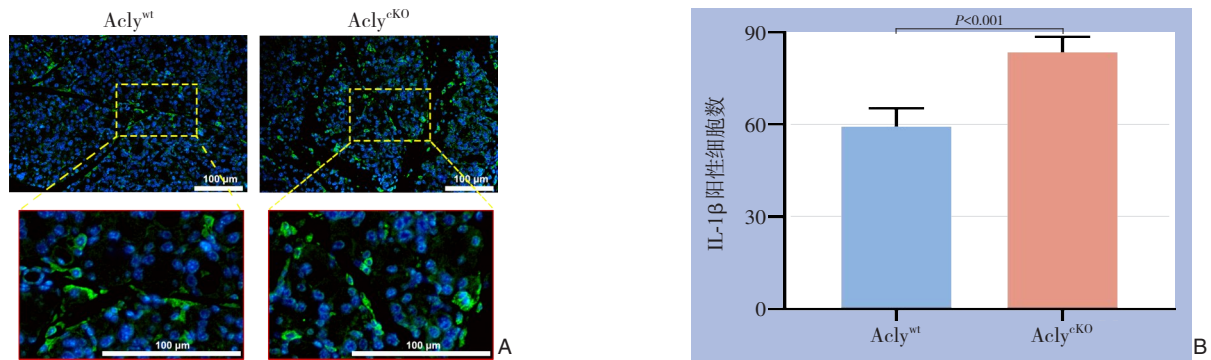


图 7 AP组小鼠胰腺组织 IL-1 β 表达检测 A: IL-1 β 免疫荧光染色 ($\times 200$); B: IL-1 β 阳性细胞计数

Figure 7 Detection of IL-1 β expression in the pancreatic tissue of AP mice A: IL-1 β immunofluorescence staining ($\times 200$); B: Count of IL-1 β -positive cells

3 讨论

AP是常见的消化系统急腹症，其发生发展是一个复杂的生物学过程^[14]，不仅涉及胰腺局部的损伤，受损的胰腺腺泡细胞释放大量的趋化因子、细胞因子和黏附分子，还可招募循环中的免疫细胞向胰腺炎症区域迁移浸润，之后坏死的腺泡细胞内容物作为损伤相关分子模式（DAMPs）进一步激活巨噬细胞、中性粒细胞在内的炎症细胞^[15-17]。此外，NF- κ B信号通路活化已被证实是AP发生的早期事件^[18-20]。Toll样受体作为DAMPs可以经NF- κ B调控促炎因子、趋化因子和黏附分子的转录与翻译过程，而抑制NF- κ B通路可以减轻AP的炎症反应水平^[21]。当前，Acly在肿瘤相关疾病中得到了深入的研究^[22-23]。近来，Acly在急性炎症中的作用受到越来越多的关注。Li等^[24]在脂多糖诱导的内皮细胞损伤模型中发现，抑制内皮细胞的Acly可以明显改善炎症反应，缓解内皮细胞损伤和功能障碍。此外，Santarsiero等^[25]在脂多糖诱导的巨噬细胞炎症模型中发现，Acly核迁移可以激活NF- κ B通路从而促进下游促炎因子的释放。然而，AP时Acly是否可以通过激活NF- κ B通路发挥作用，尚不清楚。

与既往脂多糖诱导的急性炎症损伤研究不同，本研究结果发现，胰腺组织条件性敲除Acly后可以明显加重雨蛙素诱导小鼠AP后的胰腺损伤程度，这提示Acly在AP发病过程中具有重要的意义。此外，在胰腺组织Acly敲除后，AP小鼠胰腺组织的CD68阳性的巨噬细胞、MPO阳性的中性粒细胞浸润数目明显增多，表明胰腺组织Acly的表达在胰腺局部炎症反应中发挥着关键的保护作用，

但作用机制仍不清楚。

既往有多项研究^[21, 26-27]证实，TLR4作为一种跨膜蛋白，通过激活NF- κ B发挥促炎作用参与AP的调控过程。此外，AP发生发展过程中，受损的腺泡细胞、活化的巨噬细胞、中性粒细胞等均可释放包括TNF- α 、IL-1 β 在内的促炎介质，这些因子作为DAMPs，再度刺激NF- κ B的促炎调控机制，进一步形成炎症级联反应的恶性循环^[28-30]，并且TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的表达与AP的严重程度成正相关^[31]。为此，本研究进一步验证了上述NF- κ B信号通路关键因子是否受Acly敲除的影响。实验结果显示，AP时，小鼠胰腺组织的TLR4、NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 呈阳性表达，而胰腺Acly敲除后，AP小鼠胰腺组织TLR4表达进一步升高，NF- κ B核迁移与活化增加，TNF- α 、IL-1 β 表达也明显升高。以上结果表明，敲除Acly加重AP所致的胰腺损伤，可能是通过促进NF- κ B通路的活化，刺激胰腺的促炎因子合成与释放，放大腺泡细胞与炎症细胞之间的级联效应来实现的。

综上所述，本研究通过雨蛙素诱导的小鼠AP模型，发现胰腺组织特异性敲除Acly通过促进NF- κ B通路的活化，加强炎症反应水平，募集更多炎性细胞，加重胰腺损伤，揭示了Acly作为AP炎症反应调节的关键节点，为AP的治疗提供了新的靶点。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：闫昕负责动物实验、数据收集和文章撰写；丁庆祝负责动物实验、数据分析；洪育蒲负责实验设计和文章校阅。

参考文献

- [1] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726–734. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31310-6.
- [2] Hu N, Zhang XY, Zhang XZ, et al. Inhibition of Notch activity suppresses hyperglycemia-augmented polarization of macrophages to the M1 phenotype and alleviates acute pancreatitis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(7):455–471. doi:10.1042/CS20211031.
- [3] Peng C, Tu G, Wang J, et al. MLKL signaling regulates macrophage polarization in acute pancreatitis through CXCL10[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 155. doi: 10.1038/s41419-023-05655-w.
- [4] Liu X, Luo W, Chen JH, et al. USP25 deficiency exacerbates acute pancreatitis via up-regulating TBK1-NF- κ B signaling in macrophages[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14(5): 1103–1122. doi:10.1016/j.jcmgh.2022.07.013.
- [5] Verschueren KHG, Blanchet C, Felix J, et al. Structure of ATP citrate lyase and the origin of citrate synthase in the Krebs cycle[J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 571–575. doi: 10.1038/s41586-019-1095-5.
- [6] Carrer A, Trefely S, Zhao S, et al. Acetyl-CoA metabolism supports multistep pancreatic tumorigenesis[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 416–435. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0567.
- [7] Buglakova E, Ekelöf M, Schwaiger-Haber M, et al. Spatial single-cell isotope tracing reveals heterogeneity of de novo fatty acid synthesis in cancer[J]. *Nat Metab*, 2024, 6(9): 1695–1711. doi: 10.1038/s42255-024-01118-4.
- [8] Ascensão K, Dilek N, Augsburg F, et al. Pharmacological induction of mesenchymal-epithelial transition via inhibition of H2S biosynthesis and consequent suppression of ACLY activity in colon cancer cells[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105393. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105393.
- [9] Zhou F, Ai W, Zhang Y, et al. ARHGEF3 regulates the stability of ACLY to promote the proliferation of lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10):870. doi:10.1038/s41419-022-05297-4.
- [10] Denis M, Dupas T, Persello A, et al. An O-GlcNAcylic approach reveals ACLY as a potential target in sepsis in the young rat[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9236. doi:10.3390/ijms22179236.
- [11] Chen YY, Deb DK, Fu X, et al. ATP-citrate lyase is an epigenetic regulator to promote obesity-related kidney injury[J]. *FASEB J*, 2019, 33(8):9602–9615. doi:10.1096/fj.201900213r.
- [12] Convertini P, Santarsiero A, Todisco S, et al. ACLY as a modulator of liver cell functions and its role in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):568. doi: 10.1186/s12967-023-04431-w.
- [13] Wildi S, Kleeff J, Mayerle J, et al. Suppression of transforming growth factor beta signalling aborts caerulein induced pancreatitis and eliminates restricted stimulation at high caerulein concentrations[J]. *Gut*, 2007, 56(5): 685–692. doi: 10.1136/gut.2006.105833.
- [14] 洪育蒲, 余佳, 石乔, 等. 急性胰腺炎腺泡细胞损伤机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(12):1541–1546. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.12.015.
- Hong YP, Yu J, Shi Q, et al. Mechanism for injury of pancreatic acinar cells during acute pancreatitis: recent progress[J]. *China Journal of General Surgery*, 2019, 28(12):1541–1546. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.12.015.
- [15] Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(2): 283–298. doi: 10.1038/mi.2016.101.
- [16] Jakkampudi A, Jangala R, Reddy R, et al. Acinar injury and early cytokine response in human acute biliary pancreatitis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15276. doi:10.1038/s41598-017-15479-2.
- [17] Hong YP, Deng WH, Guo WY, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by 4-phenylbutyric acid prevents vital organ injury in rat acute pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315(5):G838–G847. doi:10.1152/ajpgi.00102.2018.
- [18] Moore M, Avula N, Wong A, et al. Reduction in O-GlcNAcylation mitigates the severity of inflammatory response in cerulein-induced acute pancreatitis in a mouse model[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(3):347. doi:10.3390/biology11030347.
- [19] Zhou Z, Choi JW, Shin JY, et al. Betulinic acid ameliorates the severity of acute pancreatitis via inhibition of the NF- κ B signaling pathway in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6871. doi:10.3390/ijms22136871.
- [20] Huang H, Liu Y, Daniluk J, et al. Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1): 202–210. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.059.
- [21] Li G, Wu X, Yang L, et al. TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway mediates HMGB1-induced pancreatic injury in mice with severe acute pancreatitis[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1):99–107. doi:10.3892/ijmm.2015.2410.
- [22] Wartewig T, Daniels J, Schulz M, et al. PD-1 instructs a tumor-suppressive metabolic program that restricts glycolysis and restrains AP-1 activity in T cell lymphoma[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(10):1508–1525. doi:10.1038/s43018-023-00635-7.
- [23] Xiang W, Lv HW, Xing FX, et al. Inhibition of ACLY overcomes cancer immunotherapy resistance via polyunsaturated fatty acids peroxidation and cGAS-STING activation[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(49): eadi2465. doi:10.1126/sciadv.adi2465.

- [24] Li R, Meng M, Chen Y, et al. ATP-citrate lyase controls endothelial gluco-lipogenic metabolism and vascular inflammation in sepsis-associated organ injury[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(7):401. doi: 10.1038/s41419-023-05932-8.
- [25] Santarsiero A, Convertini P, Todisco S, et al. ACLY nuclear translocation in human macrophages drives proinflammatory gene expression by NF- κ B acetylation[J]. Cells, 2021, 10(11):2962. doi: 10.3390/cells10112962.
- [26] Hoque R, Farooq A, Ghani A, et al. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity[J]. Gastroenterology, 2014, 146(7): 1763-1774. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.014.
- [27] Hong YP, Yu J, Su YR, et al. High-fat diet aggravates acute pancreatitis via TLR4-mediated necroptosis and inflammation in rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:8172714. doi: 10.1155/2020/8172714.
- [28] Hoque R. Update on innate immunity and perspectives on metabolite regulation in acute pancreatitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2016, 32(6): 507-512. doi: 10.1097/MOG.0000000000000311.
- [29] Lee B, Zhao Q, Habtezion A. Immunology of pancreatitis and environmental factors[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2017, 33(5): 383-389. doi:10.1097/MOG.0000000000000387.
- [30] Wang LJ, Jin YL, Pei WL, et al. Amuc_1100 pretreatment alleviates acute pancreatitis in a mouse model through regulating gut microbiota and inhibiting inflammatory infiltration[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(3): 570-580. doi: 10.1038/s41401-023-01186-4.
- [31] Sternby H, Hartman H, Thorlacius H, et al. The initial course of IL1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ and TNF- α with regard to severity grade in acute pancreatitis[J]. Biomolecules, 2021, 11(4): 591. doi:10.3390/biom11040591.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:闫昕,丁庆祝,洪育蒲. ATP 柠檬酸裂解酶在急性胰腺炎胰腺损伤中的作用与机制[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(12): 2030-2037. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.011

Cite this article as: Yan X, Ding QZ, Hong YP. Role of ATP citrate lyase in pancreatic injury during acute pancreatitis and its action mechanism[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(12): 2030-2037. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.011

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、只是文字表述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