



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.015
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.015
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(3):362-366.

· 文献综述 ·

自噬在急性胰腺炎中的作用及研究进展

黄野¹, 李红昌², 陈亚峰², 高磊² 综述 奉典旭¹ 校审

(1. 安徽医科大学上海普陀中心临床学院, 上海 200062; 2. 上海市普陀区中心医院 普通外科, 上海 200062)

摘要

急性胰腺炎(AP)作为临床上常见的急腹症,其具体发病机制尚未阐明,所以其治疗一直是临床上的难点。研究显示,自噬在AP的发病中起到了非常重要的作用,可以导致胰腺腺泡细胞中胰蛋白酶原的激活以及引起炎症反应的发生和进一步加剧。笔者就自噬的基本分子机制以及自噬在AP中的作用机制方面的研究进展进行综述。

关键词

胰腺炎; 自噬; 炎症; 综述文献
中图分类号: R657.5

Research progress of autophagy in acute pancreatitis

HUANG Ye¹, LI Hongchang², CHEN Yafeng², GAO Lei², FENG Dianxu¹

(1. Putuo Central Medical College, Anhui Medical University, Shanghai 200062, China; 2. Department of General Surgery, Putuo Central Hospital, Shanghai 200062, China)

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is an acute abdomen often seen in clinical practice, and its treatment remains a clinical challenge, because the pathogenesis has not been clarified yet. Studies have demonstrated that autophagy plays a very important role in the pathogenesis of AP, which can lead to the activation of trypsinogen in pancreatic acinar cells and cause the occurrence and aggravation of the inflammatory reactions. Here, the authors address the research progress of the basic molecular mechanisms of autophagy and its action mechanism in AP.

Key words

Pancreatitis; Autophagy; Inflammation; Review
CLC number: R657.5

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是指多种病因引起的胰酶激活,继以胰腺局部炎症

反应为主要特征,伴或不伴有其他器官功能改变的疾病。临床上,大多数患者的病程呈自限性,20%~30%患者临床经过凶险,总体病死率为5%~10%,其中重症急性胰腺炎(SAP)患者的病死率可达到30%^[1]。AP作为一种常见的临床重症,有较高的发病率和病死率,由于缺乏对其发病机制的深入了解,临床上也没有确切有效的治疗方法^[2]。大量动物实验模型表明,AP的发生和发展涉及胰蛋白酶原的激活、受损的自噬和不受控制的炎症反应。疾病的严重程度取决于炎症反应以及胰蛋白酶激活的状况,受损的自噬则可能会促进胰腺腺泡细胞内胰蛋白酶原的激活以及炎症反

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81673789);上海市卫生计生委重点基金资助项目(201440027);上海市科委医学引导基金资助项目(14411972300);上海市杏林新星创新孵化基金资助项目(2016XL0807);上海市普陀区卫计委临床重点专科基金资助项目(22016PTZK02)。

收稿日期:2017-11-01; 修订日期:2018-02-12。

作者简介:黄野,安徽医科大学上海普陀中心临床学院硕士研究生,主要从事重症急性胰腺炎治疗方面的研究。

通信作者:奉典旭, Email: fdianxu@sohu.com

应的加剧。通过研究自噬在AP发展中的作用,可能为治疗或降低胰腺炎严重程度提供新的靶点^[3]。

1 自噬的分子机制

自噬作为一种进化上保守的细胞溶酶体降解过程,参与细胞内各种生理过程,降解体内的蛋白质以及受损的细胞器,在细胞缺乏营养时可维持细胞的基本生存^[4]。它的功能障碍与许多人类疾病,如癌症、肝脏疾病、心脏疾病、神经退行性病变、传染病以及AP等密切相关^[5]。自噬主要有3种类型,分别为:(1)微自噬(micro-autophagy);(2)巨自噬(macro-autophagy);(3)分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)。其中巨自噬是研究最多的途径,是涉及到多个囊泡相互融合的多步骤过程^[6]。细胞中需要清除的蛋白质或细胞器等首先被称为“隔离膜”的囊泡所包绕,其来源主要包括质膜、内质网、线粒体等,并在内质网、线粒体接触位置和内质网、高尔基体间形成双层膜结构即自噬体^[7-8]。自噬体最终与溶酶体融合形成自噬溶酶体,溶酶体水解酶降解自噬体中包裹的物质并将其释放到细胞质中^[9]。微自噬是一种选择性或非选择性的胞浆成分或细胞器被溶酶体直接吞噬的过程^[10]。CMA只存在于哺乳动物之中,具有一定的选择性,通过热休克蛋白70(heat shock cognate protein 70, Hsc70)作为分子伴侣靶向特异性蛋白质来进行降解。Hsc70可识别带有KFERQ线性肽序列,通过溶酶体相关膜蛋白2a(lysosome-associated membrane protein type 2a, LAMP-2a)将蛋白质运送到溶酶体腔中降解^[11]。以下介绍的自噬没有特指一般均为巨自噬。

自噬在酵母细胞和哺乳动物之间是高度保守的,现今已在酵母细胞中鉴定出超过37个自噬相关基因(autophagy-related gene, Atg)^[12]。自噬体的形成是涉及由E1样激活酶,类E2结合酶和E3样连接酶组成的两个泛素样共轭系统的分级过程。在第一个共轭系统Atg12中,通过E2样酶Atg10从E1样酶Atg7转移泛素样蛋白(ubiquitin-like protein, UBL),以形成与Atg5的共价连接。形成的Atg12-Atg5缀合物可与Atg16或Atg16L1形成复合物。第二个共轭系统涉及一组来自Atg8的UBL蛋白^[13],或由微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain3, LC3)组成的哺乳动物Atg8样蛋白家族,以及 γ -氨基丁酸受体相

关蛋白(GABARAP)和高尔基体相关的ATPase增强剂(GATE-16)^[14]。两套系统参与自噬膜的形成,包裹靶蛋白后形成自噬小体。由于Atg12-Atg5-Atg16L1复合体具有形成LC3-II的E3样连接酶活性,所以两个缀合系统之间存在串扰,对自噬体的形成存在一定影响。敲除基本的自噬基因,如Atg5或Atg7,可防止自噬体的形成,因此可用于模拟自噬缺陷状态。自噬空泡形成自噬体,自噬体与溶酶体形成自噬溶酶体,这些过程都是涉及囊泡间的融合,在这些囊泡融合事件存在几个重要的介质,如Rab7, UVRAG, Beclin-1, hvps34, hvps15和SNARE蛋白,相关蛋白的表达也会导致自噬水平的改变。除了经典的自噬途径中之外,还存在一种非典型的自噬途径,使用相同的基本自噬机制,例如自噬Atg5独立介导线粒体的氧化磷酸化^[15]。细胞自噬的信号转导机制十分复杂,主要分为依赖mTOR途径和不依赖mTOR途径^[16],mTOR是指非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可整合多条信号通路,在细胞生长、能量代谢等多方面起着重要作用。在依赖mTOR途径中,mTOR的激活可高度磷酸化Atg13,降低其与Atg1的亲合力,进而抑制自噬,反之则促进自噬的发生。自噬在生物体内广泛存在,尤其是在机体受到外界刺激,需要紧急动员时,自噬的作用显现的更为显著。而当自噬相关基因表达受到抑制或相关信号通路被阻断之后,将会促进疾病的发生^[17]。自噬在胰腺炎中表现的更为明显。

2 AP中的自噬

2.1 自噬与胰蛋白酶原激活

生理上,胰腺腺泡细胞分泌大量胰蛋白,在饥饿时即具有相对较高的基础水平的自噬,并且在胰蛋白酶原合成分泌过程中,为了使内质网、线粒体、高尔基体以及溶酶体等细胞器能够更好的相互协调作用,可能需要更多的去除损伤或缺陷的细胞器^[18]。在AP早期,其病理变化主要发生在胰腺腺泡细胞内,腺泡细胞内胰蛋白酶原大量激活是AP发生发展的关键,腺泡细胞的损伤程度也决定着AP的病情进展与预后情况。研究发现,在AP早期胰腺高度激活表达一种跨膜蛋白即空泡膜相关蛋白(vacuole membrane protein 1, VMP1),VMP1促进胰腺腺泡内大量双层膜结构的空泡状囊泡的生成,胰蛋白酶原的激活主要发生在这些空泡中。后期发现这些空泡上存在自

噬标志物LC3-II, 并且空泡内存在大量未分解蛋白质及胰蛋白酶^[19]。Vaccaro等^[20]的实验表明, 在哺乳动物中VMP1可促进自噬的发生, 并且可以招募LC3的表达, 通过诱导自噬可见VMP1表达, 因此VMP1被认为是自噬起始阶段相关的膜蛋白, 而在诱导AP早期即出现VMP1以及空泡的形成, 提示其可能是胰腺炎与胰蛋白酶原激活的机制之一。Antonucci等^[21]通过实验, 使自噬相关基因5 (Atg5) 失活以及敲除小鼠自噬相关基因7 (Atg7) 抑制自噬, 发现腺泡内空泡数量降低, 酶原颗粒激活水平也随之下降, 提示AP早期自噬可能诱发胰蛋白酶原的激活。研究发现饥饿处理的小鼠, 其胰腺组织内诱导出现大量自噬, 但是却并没有出现AP样改变, 证明正常自噬并不会导致胰腺炎的发生。与饥饿诱导的自噬相比, AP时自噬空泡更大更多, 同时伴随着LC3-II的增加, 通常认为受损的自噬导致了胰腺腺泡内大量异常自噬空泡的堆积以及AP的发生^[22]。自噬受损导致的胰蛋白酶原的激活机制至少存在两种, 溶酶体组织蛋白水解酶平衡的失调, 以及溶酶体相关膜蛋白 (lysosome associated membrane proteins, LAMPs) 的异常表达。大量研究^[23]表明AP时, 自噬通路受到影响, 其最主要的原因在于溶酶体活性的改变, 尤其是组织蛋白水解酶的减少, 主要表现在组织蛋白酶加工损伤, 成熟的组织蛋白酶数量减少。AP时组织蛋白酶B (cathepsinB, CatB) 与组织蛋白酶L (cathepsinL, CatL) 在胰蛋白酶原的激活上存在截然相反的作用。Wartmann等^[24]研究表明, 溶酶体组织蛋白酶L可以使胰蛋白酶原以及胰蛋白酶失活。而在Hashimoto等^[25]的试验中发现溶酶体CatB可以水解胰蛋白酶原为胰蛋白酶。在敲除CatB基因的小鼠研究中发现, CatB敲除的AP小鼠酶原激活和细胞坏死量明显减少^[26]。在CatL基因敲除的小鼠中自噬对酶原降解水平降低^[27], 当自噬损伤时, 组织蛋白酶活性下降, 成熟的CatB与CatL减少, 活性下降^[28], CatL活性下降较CatB更为显著, 两者比例失调, CatL无法拮抗CatB的作用, 使得溶酶体中胰蛋白酶增多, 并自噬空泡中积累激活, 引起AP发生。LAMPs主要在调节溶酶体与其他细胞器的融合和自噬体转变为自噬溶酶体的过程中发挥重要作用。自噬在正常胰腺细胞中可以通过自噬体与溶酶体的结合清除异常激活的胰蛋白酶^[29], 从而保护胰腺细胞免受损伤。Fortunato等^[30]发现在AP胰腺腺泡细胞中, 自噬溶酶体的数量并没有

随着自噬体数量上升, 并且还伴随着LAMP-2的缺失。腺泡细胞中自噬途径相关基因LAMP2的缺失缺陷的, 导致胰腺自噬受损并引起胰腺胰蛋白酶原激活, 腺泡细胞变性, 以及炎症反应, 从而引起AP发生^[31]。

2.2 自噬与炎症反应

炎症反应作为AP发生发展的重要特征, 炎症反应在一定程度上决定了AP的严重程度。AP中, 受损的胰腺细胞释放多种炎性因子, 进而引起炎性细胞的浸润, 炎症因子间的级联放大效应进一步导致胰腺腺泡细胞的坏死。可见, 胰蛋白酶原的激活并不是AP中唯一的重要因素, 敲除小鼠胰蛋白酶原基因, 炎症仍然会引起AP的发生, 证实炎症反应在AP发展中起着重要作用^[32]。自噬具有广泛的免疫功能, 从细胞自主防御到复杂多细胞免疫应答的协调。解决感染和避免自身免疫需要有效和及时的自噬和途径感知免疫环境之间的沟通。最近的文献表明, 各种免疫调节剂诱导或抑制自噬。免疫信号级联通过自噬调节也越来越清楚, 并且在强大的免疫应答后恢复体内平衡依赖于该途径。重要的是, 非典型形式的自噬在介导AP炎症免疫反应中的例子是普遍的。可以通过对自噬和炎症信号级联之间的机制阐释, 为治疗AP提供新的希望^[33]。在正常细胞的生命活动过程中, 自噬活动可通过吞噬清除炎性小体的免疫学作用、活性氧以及抑制炎性因子的激活等多个方面进而抑制炎症反应的产生与发展。自噬对免疫反应的影响是十分复杂的, 自噬可以通过调节病原体清除, 抗原呈递以及先天和适应性免疫应答来促进或减少炎症^[34]。一般来说, 自噬可以通过清除内源性的炎性因子产生的几种炎性组分, 如NLRP3, 以减少炎性小体的形成, 抑制其分泌表达IL-1 β 以及IL-18和高迁移率族蛋白 (HMGB1) 等。然而在AP中, 一旦炎性小体被激活, 自噬受损, 炎性小体无法及时的被清除, 炎症小体过度堆积从而导致炎症疾病的发生^[35], 炎性小体的过度堆积, 导致IL-1 β 表达水平上调, 上调的IL-1 β 进一步加重自噬受损并且可以促进胰蛋白酶原的激活, 从而进一步加重AP的发生发展^[36]。自噬抑制炎症因子的表达, 特别是通过消除促进NF- κ B活化的衔接蛋白p62/SQSTM1^[37]。AP中, 自噬受到激活但是无法完成, 导致自噬受损。在自噬受损的细胞中, p62无法被自噬溶酶体降解, p62的大量堆积引起了NF- κ B的过度激活^[38]。NF-B信号通路被激活后, 促进机体释放炎症反应

因子TNF- α 等, TNF- α 可以诱导胰蛋白酶原的激活, 以及细胞程序性坏死^[39]。另一方面, IKK作为NF- κ B信号通路的主要调节者, 通过敲除IKK基因阻断NF- κ B信号通路, 自噬也可以通过影响ER应激反应降低IKB水平并激活NF- κ B^[40]。引起炎症反应应答以及AP。活性氧(reactive oxygen species, ROS)在机体细胞的生命活动中起着及其重要的作用, 研究发现低浓度的ROS对于细胞的生长代谢具有促进作用, 但是中等浓度的ROS可以通过细胞氧化应激反应诱导细胞凋亡, 并且高浓度的ROS甚至会导致细胞的坏死, 从而进一步导致机体的损伤。正常细胞中, ROS和自噬是调节细胞稳态的关键因子^[41], 自噬可以通过清除多余的ROS维持其在细胞内较低的浓度保障细胞正常的生命活动。然而在AP中, 自噬受损, 一方面ROS的清除受到明显影响, ROS浓度升高, 另一方面受损的自噬还可以通过线粒体自噬的损伤引起ROS大量产生, 引起细胞大范围的凋亡以及坏死, 从而进一步加重炎症反应^[42]。由此可见, 自噬尤其是自噬受损导致的炎症反应在AP的发生发展中占据了重要的地位。

3 结 语

综上所述, 虽然在研究AP自噬受损的作用和机制方面取得了一定的进展, 但是对于自噬如何调节腺泡细胞的这些功能却不甚明了。对于敲除Atg5, ATG7, 或LAMP2等自噬相关基因导致的自发性胰腺炎小鼠研究, 表明自噬和溶酶体途径缺陷有助于AP的发展, 但是更重要的是确定通过哪些信号通路的调节导致自噬受损, 自噬的不同步骤中的错误如何导致AP, 以及如何恢复胰腺细胞中的有效自噬。研究自噬导致的胰蛋白酶原的激活, 以及研究胰腺炎发展中受损的自噬和炎症之间的关系是非常重要的。此外, 目前自噬的研究几乎都是在腺泡细胞中进行, 对于涉及胰腺炎发病的其他细胞, 如免疫或星状细胞, 自噬的作用知之甚少。对于这些细胞破坏自噬的机制以及它们如何影响胰腺炎的发展等方面的研究, 将为进一步了解AP的发病机制提供一定的帮助。

参考文献

- [1] Yang ZW, Meng XX, Xu P. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(11):2513–2520. doi: 10.1111/jcmm.12639.
- [2] Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5):1179–1187. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.002.
- [3] 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.
- [4] Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9):814–822. doi: 10.1038/ncb0910–814.
- [5] Petibone DM, Majeed W, Casciano DA. Autophagy function and its relationship to pathology, clinical applications, drug metabolism and toxicity[J]. *J Appl Toxicol*, 2017, 37(1):23–37. doi: 10.1002/jat.3393.
- [6] Feng Y, He D, Yao Z, et al. The machinery of macroautophagy[J]. *Cell Res*, 2014, 24(1):24–41. doi: 10.1038/cr.2013.168.
- [7] Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(12):759–774.
- [8] Hamasaki M, Furuta N, Matsuda A, et al. Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):389–393. doi: 10.1038/nature11910.
- [9] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4):728–741. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026.
- [10] Mijaljica D, Prescott M, Devenish R J. Microautophagy in mammalian cells: revisiting a 40-year-old conundrum[J]. *Autophagy*, 2011, 7(7):673–682.
- [11] Sala G, Marinig D, Arosio A, et al. Role of Chaperone-Mediated Autophagy Dysfunctions in the Pathogenesis of Parkinson's Disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9:157. doi: 10.3389/fnmol.2016.00157.
- [12] Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research[J]. *Cell Res*, 2014, 24(1):9–23. doi: 10.1038/cr.2013.169.
- [13] Wang RC, Wei Y, An Z, et al. Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation[J]. *Science*, 2012, 338(6109):956–959. doi: 10.1126/science.1225967.
- [14] Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing[J]. *EMBO J*, 2000, 19(21):5720–5728.
- [15] Ma T, Li J, Xu Y, et al. Atg5-independent autophagy regulates mitochondrial clearance and is essential for iPSC reprogramming[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(11):1379–1387. doi: 10.1038/ncb3256.
- [16] Schloesser A, Campbell G, Glüer CC, et al. Restriction on an energy dense diet improves markers of metabolic health and cellular ageing in mice through decreasing hepatic mTOR activity[J]. *Rejuvenation Res*, 2015, 18(1):30–39. doi: 10.1089/rej.2014.1630.
- [17] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2):121–135. doi: 10.1038/nrm.2017.95.

- [18] 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.
- [19] Watanabe O, Baccino FM, Steer ML, et al. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis[J]. *Am J Physiol*, 1984, 246(4 Pt 1):G457–467.
- [20] Vaccaro MI. Autophagy and pancreas disease[J]. *Pancreatology*, 2008, 8(4/5):425–429. doi: 10.1159/000151480.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Gukovsky I, Pandol SJ, Gukovskaya AS. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(10):2699–2710. doi: 10.1089/ars.2011.4068.
- [24] Wartmann T, Mayerle J, Kähne T, et al. Cathepsin L inactivates human trypsinogen, whereas cathepsin L-deletion reduces the severity of pancreatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2):726–737. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.048.
- [25] 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.
- [26] Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis[J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(6):773–781.
- [27] Dennemärker J, Lohmüller T, Müller S, et al. Impaired turnover of autophagolysosomes in cathepsin L deficiency[J]. *Biol Chem*, 2010, 391(8):913–922. doi: 10.1515/BC.2010.097.
- [28] 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.
- [29] Grasso D, Ropolo A, Lo Ré A, et al. Zymophagy, a novel selective autophagy pathway mediated by VMP1-USP9x-p62, prevents pancreatic cell death[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(10):8308–8324. doi: 10.1074/jbc.M110.197301.
- [30] 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.
- [31] Mareninova OA, Sendler M, Malla SR, et al. Lysosome associated membrane proteins maintain pancreatic acinar cell homeostasis: LAMP-2 deficient mice develop pancreatitis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015, 1(6):678–694.
- [32] Sah RP, Dudeja V, Dawra RK, et al. Cerulein-induced chronic pancreatitis does not require intra-acinar activation of trypsinogen in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5):1076–1085. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.041.
- [33] Cadwell K. Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(11):661–675. doi: 10.1038/nri.2016.100.
- [34] Netea-Maier RT, Plantinga TS, van de Veerdonk FL, et al. Modulation of inflammation by autophagy: Consequences for human disease[J]. *Autophagy*, 2016, 12(2):245–260. doi: 10.1080/15548627.2015.1071759.
- [35] Gukovsky I, Li N, Todoric J, et al. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(6):1199–1209. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.007.
- [36] Pérez S, Pereda J, Sabater L, et al. Redox signaling in acute pancreatitis[J]. *Redox Biol*, 2015, 5:1–14. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.014.
- [37] Katsuragi Y, Ichimura Y, Komatsu M. p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor[J]. *FEBS J*, 2015, 282(24):4672–4678. doi: 10.1111/febs.13540.
- [38] Zhang L, Zhang J, Shea K, et al. Autophagy in pancreatic acinar cells in caerulein-treated mice: immunolocalization of related proteins and their potential as markers of pancreatitis[J]. *Toxicol Pathol*, 2014, 42(2):435–457. doi: 10.1177/0192623313486967.
- [39] Lin K, Gao F, Chen Q, et al. Framework for interpretation of trypsin-antitrypsin imbalance and genetic heterogeneity in pancreatitis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(4):198–207. doi: 10.4103/1319–3767.161643.
- [40] Meyerovich K, Ortis F, Allagnat F, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation[J]. *J Mol Endocrinol*, 2016, 57(1):R1–17. doi: 10.1530/JME-15–0306.
- [41] Chen YF, Liu H, Luo X J, et al. The roles of reactive oxygen species (ROS) and autophagy in the survival and death of leukemia cells[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 112:21–30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.004.
- [42] Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, et al. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(1):9–23. doi: 10.1038/nri3565.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 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

Cite this article as: Huang Y, Li HC, Chen YF, et al. Research progress of autophagy in acute pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(3):362–366. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2018.03.015