

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.12.009
文章编号: 1005-8982 (2023) 12-0058-07

急性胰腺炎专题·综述

线粒体功能障碍及线粒体自噬异常在急性胰腺炎中的作用*

李佳敏, 房智超, 王树楷, 宋亮
(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 急性胰腺炎(AP)是一种尚缺乏特异性治疗方法的胰腺外分泌炎症疾病。目前认为AP的发病主要与胰蛋白酶原异常活化、炎症细胞浸润、钙超载和线粒体功能障碍有关。近年来,越来越多的研究聚焦于AP腺泡细胞的线粒体功能障碍及线粒体自噬功能异常,认为线粒体自噬可以通过降解多余或紊乱的线粒体来维持细胞稳态,改善AP病理损伤。该文综述线粒体功能障碍及其自噬功能异常在AP病理过程中的研究进展,为寻找药物治疗新靶点,减轻AP的临床症状提供新思路。

关键词: 急性胰腺炎;线粒体功能障碍;线粒体自噬

中图分类号: R576

文献标识码: A

The role of mitochondrial dysfunction and abnormal mitophagy in acute pancreatitis*

Li Jia-min, Fang Zhi-chao, Wang Shu-kai, Song Liang
(Shaanxi University of Chinese Medicine, Xiayang, Shaanxi 712046, China)

Abstract: Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory disease of the exocrine pancreas that still lacks specific treatment. At present, the pathogenesis of AP is considered to be mainly related to abnormal activation of trypsinogen, inflammatory cell infiltration, calcium overload, and mitochondrial dysfunction. In recent years, more and more studies have focused on mitochondrial dysfunction and abnormal mitophagy in acinar cells during AP. It is believed that mitophagy maintains cellular homeostasis and attenuates pathological damage in AP by degrading excessive or dysfunctional mitochondria. This review summarizes the research advances in the role of mitochondrial dysfunction and aberrant mitophagy in the pathogenesis of AP, and provides novel insights for establishing new drug targets and alleviating the clinical symptoms of AP.

Keywords: acute pancreatitis; mitochondrial dysfunction; mitophagy

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由多种病因引起的胰蛋白酶原异常活化,胰腺组织出现水肿、出血甚至坏死的无菌性炎症疾病^[1]。随着人们生活方式和膳食习惯的改变,AP的发病率呈逐年上升趋势,约20%的AP患者可发展成重症急性胰腺炎

(severe acute pancreatitis, SAP),导致严重的全身炎症反应综合征及多器官功能障碍甚至死亡,病死率高达30%^[2]。

线粒体是存在于真核生物中的重要细胞器,被称为细胞的“能量工厂”,其能够产生机体所需的能

收稿日期: 2023-02-03

* 基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划项目(No.2019SF-294);陕西省“特支计划”区域发展人才项目(No.2017);陕西省留学人员科技活动择优资助项目(No.2018046)。

[通信作者] 宋亮, E-mail: hasong8078@sntcm.edu.cn; Tel: 15667268208

量,特别是通过三羧酸循环和氧化磷酸化合成的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),可为机体提供适时适量的动能^[3]。同时,线粒体还参与细胞内众多信号通路转导和炎症反应,决定细胞的存活与死亡。近年有关线粒体功能障碍与AP的研究越来越多,在AP的发生发展中,线粒体受损会造成ATP合成障碍、活性氧(reactive oxygen species, ROS)急剧增加或凋亡因子释放等,影响整个细胞的功能甚至引起细胞凋亡或坏死。受损的线粒体可通过自噬降解满足细胞本身的代谢需要,完成线粒体更新,从而维持细胞功能的稳定,改善AP的病情。本文综述了近些年线粒体功能障碍及线粒体自噬在AP病理变化中的相关研究,为寻找药物治疗新靶点,减轻AP的临床症状提供新思路。

1 线粒体功能障碍加重AP的病理损伤

线粒体不仅是细胞能量代谢的中心结构,还参与维持Ca²⁺稳态、合成胆固醇、生成ROS、调节膜电位并控制细胞程序性死亡、细胞增殖及炎症小体活化等一系列细胞活动的调节^[4]。鉴于此,胰腺腺泡细胞内的线粒体极易在众多不良因素的刺激下受到损伤而引起功能障碍,从而加重AP的病理进程,涉及的机制包括钙超载、氧化应激反应、线粒体动力学失衡、腺泡细胞自噬受损等。

1.1 钙超载与线粒体功能障碍

钙超载是指酒精、胆囊收缩素、胆汁酸等因素引起腺泡细胞内钙含量异常增多,并导致细胞结构受损和功能代谢障碍的现象,严重者可造成细胞死亡。线粒体被认为是细胞中主要的Ca²⁺储存位点, Ca²⁺能调节线粒体功能,而钙超载会导致线粒体膜通透性转运孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)持续开放,造成ATP生成障碍、自噬缺陷、胰蛋白酶异常激活、炎症反应和坏死等,从而加重胰腺损伤,诱发AP^[5]。

钙超载被认为在AP早期发病机制中起关键作用,因此,防止钙超载,抑制MPTP持续开放,维持细胞稳态成为AP的潜在治疗靶点。有研究证实腺泡细胞膜上的钙释放激活钙通道调节分子1(calcium release-activated calcium modulator 1, ORAI1)抑制剂

CM4620阻断细胞外Ca²⁺内流,可以缓解多种AP模型小鼠的炎症反应和胰腺损伤严重程度,目前CM4620已处于早期临床试验阶段^[6]。此外,咖啡因和二甲基黄嘌呤可阻断三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R)介导的内质网Ca²⁺释放,从而减轻AP的严重程度^[7]。MPTP抑制剂TRO40303能通过防止线粒体膜电位缺失来保护线粒体,减少AP小鼠和人胰腺腺泡细胞发生坏死^[8]。MPTP抑制剂NIM811通过恢复线粒体膜电位缓解线粒体损伤,减轻AP动物模型中的胰腺水肿、坏死,减少白细胞浸润,降低血清淀粉酶水平^[9]。钉红可通过抑制线粒体钙离子单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)表达,减少炎症细胞浸润,降低线粒体钙超载对AP胰腺病理损伤的影响,改善线粒体功能^[10]。

1.2 氧化应激反应与线粒体功能障碍

氧化应激反应指的是ROS的产生与内源性抗氧化防御机制之间的失调。ROS主要产生于线粒体中,在生理条件下,低水平的ROS作为信号分子是细胞内维持自噬的主要信号传感器之一,但在病理条件下,高水平的ROS产生超过了抗氧化防御系统的缓冲能力,引起线粒体功能障碍,导致细胞损伤甚至死亡^[11]。许多临床和实验数据表明AP早期存在氧化应激,受损的胰腺腺泡细胞和胰腺组织中活化的免疫细胞释放出大量的氧自由基,从而加重AP^[12]。

在各种AP动物模型中,抗氧化剂治疗已被证明可以缓解线粒体损伤程度、减少腺泡细胞坏死并减轻胰腺组织损伤的严重程度。如:高良姜素可通过激活核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2)/血红素氧化酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)途径减少SAP期间ROS和促炎细胞因子的产生,改善胰腺病理损伤^[13]。甘草酸通过激活Nrf2/HO-1通路降低AP诱导的炎症和ROS的生成,减轻AP期间氧化应激^[14]。丹参酮IIA通过Nrf2/ROS途径调控ROS抑制氧化应激反应,可以保护线粒体结构并改善多种小鼠AP模型中胰腺组织的病理状态^[15]。长春西汀可通过沉默信息调节因子1(sirtuin1, SIRT1)/Nrf2/肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)途径有效降低氧自

由基的产生,抑制氧化应激反应,减轻 AP 病情的严重程度^[16]。

1.3 线粒体动力学失衡与线粒体功能障碍

线粒体动力学是指线粒体通过不断地融合与分裂,以维持其形态、数量和分布动态平衡的过程,与线粒体 ATP 产生、钙稳态、信号传导、细胞凋亡等密切相关^[17]。其中线粒体融合主要是由线粒体融合蛋白 1、线粒体融合蛋白 2 及视神经萎缩蛋白(optic atrophy 1, OPA1)调控,线粒体分裂主要受线粒体动力蛋白(dynamamin-related protein 1, DRP1)调控。线粒体动力学失衡将导致细胞内环境紊乱,细胞损伤甚至死亡。在 AP 发展期间的线粒体功能障碍伴随着线粒体动力学的变化,表现为 OPA1 和 DRP1 的差异表达和线粒体裂变、线粒体伸长和线粒体自噬的超微结构特征^[18]。

PAN 等^[19]构建牛磺胆酸盐诱导的 AP 细胞模型,使用转化生长因子 β 激活激酶-242 (transforming growth factor- β -activated kinase-242, TAK-242) 治疗后发现,药物明显阻止了线粒体动力学相关蛋白的表达变化,OPA1 和线粒体融合蛋白 1 的表达较空白组增加,而 DRP1 的表达减少,证明了 TAK-242 通过调节线粒体动力学改善 AP 的细胞状态,对牛磺胆酸盐诱导的细胞毒性发挥了保护作用。

1.4 腺泡细胞自噬受损与线粒体功能障碍

自噬是细胞将多余或受损的胞质及细胞器运

送至溶酶体进行自我降解的途径,由自噬相关基因 (autophagy-related genes, Atg) 进行调控,以实现细胞稳态和细胞器的更新^[20]。AP 腺泡细胞出现自噬损伤,表现为自噬体形成增加、溶酶体降解减少,导致炎症细胞浸润、腺泡细胞坏死和凋亡加剧^[21]。DIAKOPOULOS 等^[22]复制具有自噬缺陷的小鼠,以确定其在胰腺炎中的作用,研究表明自噬相关基因 Atg5 敲除小鼠胰腺明显萎缩,结构异常,并且增加了血清淀粉酶、脂肪酶和组织蛋白酶 B 的活性,证实了自噬对于胰腺炎症的保护作用。

实验研究表明,修复腺泡细胞的自噬将有助于减缓 AP 的病理进程。如:海藻糖能使多种 AP 动物模型的自噬活性增强,显著改善胰腺损伤,并阻止胰蛋白酶原的活化^[21]。当归芍药汤可以通过腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/SIRT1 正反馈通路,促进自噬反应,减轻 AP 期间的炎症反应^[23]。番茄红素可以通过激活 AMPK 预防自噬损伤,抑制细胞死亡,且膳食补充番茄红素也可对自噬受损介导的 AP 产生有益影响^[24]。选择性清除受损线粒体的自噬过程被称为线粒体自噬,其与线粒体功能障碍和 AP 的关联在下文有详细阐述。

综上所述,以恢复线粒体功能、防治 AP 发展为目的,针对线粒体功能障碍作用于 AP 的相关机制及药物干预作用见表 1。

表 1 AP 时线粒体功能障碍的潜在作用靶点

机制	干预靶点	干预药物	作用
钙超载	ORAI1 ^[6]	CM4620	阻断细胞外 Ca ²⁺ 内流
	IP3R ^[7]	咖啡因、二甲基黄嘌呤	阻断内质网内 Ca ²⁺ 释放
	MPTP ^[8-9]	TRO40303; NIM811	防止线粒体膜电位缺失
	MCU ^[10]	钆红	减轻腺泡细胞超微结构损害,抑制 Ca ²⁺ 内流
氧化应激反应	Nrf2 / HO-1 ^[13-14]	高良姜素; 甘草酸	
	Nrf2 / ROS ^[15]	丹参酮 IIA	降低 ROS 释放,减轻线粒体损伤
	SIRT1/Nrf2/TNF- α ^[16]	长春西汀	
动力学失衡	OPA1、MFN1、DRP1 ^[19]	TAK-242	减少线粒体破碎,调节线粒体的生物生成
	溶酶体 ^[21]	海藻糖	
腺泡细胞自噬受损	AMPK/SIRT1 ^[23]	当归芍药汤	促进自噬活性
	AMPK ^[24]	番茄红素	

2 线粒体自噬缓解 AP 的病理损伤

2.1 线粒体自噬

线粒体自噬是自噬的形式之一, LEMASTERS 等^[25]、CHOUBEY 等^[26] 2005 年将其定义为一种选择性活动, 指细胞在受到 ROS 过量积累、营养不足、细胞衰老或感染病毒等刺激的情况下, 受损的线粒体被迅速从细胞中清除, 从而控制线粒体质量和数量来维持细胞稳态的过程, 即针对线粒体的特异性自噬反应。在生理状态下, 线粒体自噬负责线粒体质量控制和线粒体 ROS 平衡, 有助于清除细胞中所有不可逆氧化的生物分子 (蛋白质、DNA、脂质等), 而在细胞受损时, 则能够去除受损线粒体并限制 ROS 产生、氧化应激反应等, 防止病情加重^[27]。

2.2 线粒体自噬调控机制

2.2.1 PINK1/Parkin 信号通路 该通路主要依赖于同源性磷酸酶-张力蛋白诱导的激酶 1 (phosphatase and tensin homologue-induced putative kinase 1, PINK1) 和胞质 E3 泛素连接酶 Parkin, 这是目前为止哺乳动物中研究最广泛的介导线粒体自噬的通路^[28]。当细胞处于生理状态时, PINK1 蛋白表达水平极低。而在受各种应激原刺激后, ATP 生成减少, 线粒体膜电位降低, 此时 PINK1 大量稳定聚集于线粒体外膜, 并充分磷酸化激活 Parkin, 促使其从胞质转位到线粒体, 导致大量的线粒体外膜蛋白泛素化^[29]。泛素化的线粒体通过自噬受体调节蛋白 p62 和核点蛋白 52 等识别并结合自噬体膜上的微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3), 聚集到自噬泡中被包裹后形成线粒体自噬体, 接着又和溶酶体融合成线粒体自噬溶酶体后被水解酶降解, 启动线粒体降解程序完成线粒体自噬, 维持细胞稳态^[30]。

2.2.2 NIX/BNIP3 信号通路 Nip3 样蛋白 X (Nip3-like protein X, NIX) 位于线粒体外膜, 是网织红细胞在终末分化进程中选择性清除线粒体不可缺少的蛋白^[31]。NIX 作为缺氧诱导因子-1 的靶基因, 是 B 淋巴细胞瘤因子-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族中可诱导细胞死亡和自噬的蛋白。Bcl-2 腺病毒 E/B19 kDa 相互作用蛋白 (Bcl-2/

adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3, BNIP3) 是 NIX 的同源体。在缺氧或低氧条件下 NIX 表达升高, 作为诱导线粒体自噬的直接受体蛋白, 与 LC3 特异性结合, 靶向诱导 LC3 至损伤的线粒体外膜上, 与 BNIP3 共同作用引起线粒体自噬的发生^[32]。

2.2.3 FUNDC1 信号通路 FUN14 域蛋白 1 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1) 是线粒体外膜上高度保守的蛋白, 有 3 个跨膜结构域。在缺氧时 FUNDC1 在丝氨酸 13 位点被磷酸甘油酸变位酶家族成员 5 (phosphoglycerate mutase 5, PGAM5) 去磷酸化, 从而促使 FUNDC1 与 LC3 相互作用, 介导选择性清除受损的线粒体^[33]。有研究发现, FUNDC1 介导的线粒体自噬也受到大分子 B 淋巴细胞瘤因子 (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL) 调控, 当细胞处于正常状态时, PGAM5 活性受到 Bcl-xL 的抑制, 而在缺氧条件刺激下 Bcl-xL 被降解而导致 PGAM5 激活, 促进 FUNDC1 的去磷酸化, 从而诱导受损的线粒体发生自噬^[34]。

2.2.4 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是调控细胞自噬的经典通路, mTOR 属于 PI3K 相关激酶家族, 是诱导自噬信号通路中的关键调节因子, 细胞损伤时, PI3K 产生磷脂酰肌醇三磷酸, 进而刺激 Akt 磷酸化调控下游 mTOR 通路, 抑制线粒体自噬过度激活, 保护线粒体的正常生理功能^[35]。PI3K/Akt/mTOR 也可以通过调控线粒体动力学激活线粒体自噬, 从而促进健康线粒体的循环更新, 维持细胞稳态^[36]。

2.3 线粒体自噬对 AP 的保护作用

功能障碍的线粒体积累到一定程度后足以激活 AP 期间的线粒体自噬, 从而抑制炎症细胞浸润和 ROS 过量产生, 减少细胞凋亡和坏死, 促进细胞活力^[21]。关于 AP 发生时介导线粒体自噬的通路研究, 目前主要集中在 PINK1/Parkin 通路。虽然 NIX/BNIP3、FUNDC1、PI3K/Akt/mTOR 信号通路介导的线粒体自噬在其他疾病的动物或细胞实验中研究广泛, 但这些信号通路在 AP 中的作用研究鲜有报道。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3

(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 是免疫系统中参与炎症反应最具代表性的一种炎症小体, 其参与诱导 AP 期间腺泡细胞的死亡^[37]。有研究^[38]探讨 AP 中线粒体自噬与 NLRP3 炎症小体之间的相互关系, 结果表明 AP 小鼠模型组 PINK1、Parkin 及线粒体自噬小体表达升高, 在敲除 PINK1 和 Parkin 基因后复制小鼠 AP 模型, 发现 NLRP3 炎症小体显著升高, 炎症浸润更为明显, 以此证明 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬能通过调节 NLRP3 炎症小体的释放来缓解 AP。然而, 此研究未能确定线粒体自噬与 NLRP3 炎症小体释放的直接联系。另有研究发现 Parkin 从胞质转到线粒体的过程伴随着 DRP1 的增加, DRP1 也可通过 PINK1/Parkin 信号通路介导线粒体自噬清除功能紊乱的线粒体^[39], 空泡膜蛋白 1 (vacuole membrane protein 1, VMP1) 是形成自噬体的重要相关蛋白, 其表达被认为是 AP 早期的分子事件。VANASCO 等^[18]通过分析大鼠 AP 期间的线粒体动力学和功能发现, 随着 AP 中 LC3-II 表达升高、p62 表达降低的同时 VMP1 表达上调, 从而提出 DRP1-Parkin-VMP1 途径。该途径能够介导 AP 期间对受损线粒体的选择性降解, 改善胰腺腺泡细胞内环境的稳态。

由于线粒体自噬对 AP 的保护作用, 使得通过改善线粒体自噬治疗 AP 成为可能。辛伐他汀能够减少 AP 细胞坏死、炎症细胞浸润和水肿, 其机制在于通过上调溶酶体相关膜糖蛋白 1, 激活 AMPK (促使自噬激活激酶 1 磷酸化) 来恢复受损的自噬体-溶酶体融合过程, 增加功能性自噬溶酶体的形成。此外, 使用氯喹阻断自噬能够抑制辛伐他汀对自噬流的改善作用, Parkin 基因缺失明显减弱辛伐他汀的治疗效果, 这些结果说明辛伐他汀可能通过 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬发挥其对 AP 的保护作用^[40]。另有实验通过逆行胆管注射牛磺胆酸钠复制大鼠 AP 模型, 并使用大黄进行干预。结果发现, 大黄能够通过降低炎症因子, 如 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 的产生, 改善线粒体自噬, 降低 LC3 I、LC3 II、Atg5 等自噬蛋白的水平, 从而缓解 AP 大鼠内质网应激和脂质代谢。不过, 该研究并未详细探讨线粒体的功能改变及潜在的线粒体自噬通路, 尚不能确定大黄是否对线粒体自噬具有直接的干

预效应^[41]。

3 总结与展望

线粒体在胰腺腺泡细胞的生理和病理变化中的调节作用至关重要。钙超载、氧化应激反应、线粒体动力学失衡及腺泡细胞自噬受损等机制均不是独立存在的过程, 而是相互依赖、相互影响的。线粒体自噬作为一种基本的线粒体质量控制机制, 通过消除细胞中功能受损、缺陷或多余的线粒体, 确保细胞的正常活动。其完善的功能是保证线粒体质量、维持细胞稳态的重要物质基础, 使用药物有效干预线粒体自噬是治疗该疾病的重要策略之一。

然而, 线粒体自噬在 AP 中的作用机制复杂, 并且受到多种调控因子的影响, 尚存在众多未知之处。如: ①AP 患者表现出钙稳态、自噬和线粒体动力学的全面失衡, 但干预药物大多作用于单一环节, 药物联用能否提升 AP 治疗效果? ②作为研究最多的线粒体自噬通路, PINK1/Parkin 通路与哪些调节因素存在关联? ③NIX/BNIP3、FUNDC1、PI3K/Akt/mTOR 等线粒体自噬通路是否参与 AP 的调控? ④线粒体自噬不足或自噬过度都可能影响 AP, 如何把握自噬的“适度”原则干预 AP? 相信随着对线粒体功能障碍及自噬的不断研究, 能为 AP 的治疗寻找新的突破点。

参 考 文 献 :

- [1] VORONINA S, CHVANOV M, DE FAVERI F, et al. Autophagy, acute pancreatitis and the metamorphoses of a trypsinogen-activating organelle[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2514.
- [2] GARG P K, SINGH V P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2008-2023.
- [3] ALDOSSARY A M, TAWFIK E A, ALOMARY M N, et al. Recent advances in mitochondrial diseases: from molecular insights to therapeutic perspectives[J]. *Saudi Pharm J*, 2022, 30(8): 1065-1078.
- [4] 肖昊, 蒋宗勇, 王丽, 等. 线粒体功能调控机制进展及研究方法[J]. *动物营养学报*, 2022, 34(12): 7481-7488.
- [5] MUKHERJEE R, MARENINOVA O A, ODINOKOVA I V, 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.
- [6] WALDRON R T, CHEN Y F, PHAM H, et al. The Orai Ca²⁺ channel inhibitor CM4620 targets both parenchymal and immune

- cells to reduce inflammation in experimental acute pancreatitis[J]. *J Physiol*, 2019, 597(12): 3085-3105.
- [7] HUANG W, CANE M C, MUKHERJEE R, et al. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor-mediated Ca^{2+} release[J]. *Gut*, 2017, 66(2): 301-313.
- [8] JAVED M A, 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.
- [9] TÓTH E, MALÉTH J, ZÁVOGYÁN N, et al. Novel mitochondrial transition pore inhibitor N-methyl-4-isoleucine cyclosporin is a new therapeutic option in acute pancreatitis[J]. *J Physiol*, 2019, 597(24): 5879-5898.
- [10] 覃颖颖, 杨慧莹, 吴青, 等. 抑制线粒体钙单向转运体对大鼠急性胰腺炎氧化应激的作用研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(12): 1-7.
- [11] 张仙宏, 马海军, 李乐. 活性氧在肿瘤中的调控作用[J]. *生命的化学*, 2022, 42(8): 1510-1522.
- [12] PĂDUREANU V, FLORESCU D N, PĂDUREANU R, et al. Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(3): 197.
- [13] SONG Y D, LIU Y Y, LI D J, et al. Galangin ameliorates severe acute pancreatitis in mice by activating the nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase 1 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112293.
- [14] 程波, 李德剑, 张岩, 等. 甘草酸通过激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 通路减轻急性胰腺炎氧化应激[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(9): 785-790.
- [15] CHEN W W, YUAN C C, LU Y Y, et al. Tanshinone IIA protects against acute pancreatitis in mice by inhibiting oxidative stress via the Nrf2/ROS pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5390482.
- [16] ABDELZAHER W Y, AHMED S M, WELSON N N, et al. Vinpocetine ameliorates L-arginine induced acute pancreatitis via Sirt1/Nrf2/TNF pathway and inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110976.
- [17] YAPA N M B, LISNYAK V, RELJIC B, et al. Mitochondrial dynamics in health and disease[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(8): 1184-1204.
- [18] VANASCO V, ROPOLO A, GRASSO D, et al. Mitochondrial dynamics and VMP1-related selective mitophagy in experimental acute pancreatitis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 640094.
- [19] PAN L F, YU L, WANG L M, et al. The toll-like receptor 4 antagonist transforming growth factor- β -activated kinase(TAK)-242 attenuates taurocholate-induced oxidative stress through regulating mitochondrial function in mice pancreatic acinar cells[J]. *J Surg Res*, 2016, 206(2): 298-306.
- [20] 丁宇, 王彦丰, 左夏林, 等. 人类细胞自噬研究的起源及细胞自噬的分子机制[J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(1): 98-101.
- [21] BICZO G, VEGH E T, 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.
- [22] DIAKOPOULOS K N, LESINA M, WÖRMANN S, et al. Impaired autophagy induces chronic atrophic pancreatitis in mice via sex- and nutrition-dependent processes[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(3): 626-638.e17.
- [23] SUN P J, NIE M. Effect and mechanism of Angelic Shaoyaoan mediated AMPK/SIRT1 positive feedback loop to promote autophagy and regulate the systemic inflammatory response in acute pancreatitis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2021, 67(2): 101-108.
- [24] CHOI S, KIM H. The remedial potential of lycopene in pancreatitis through regulation of autophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5775.
- [25] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5.
- [26] CHOUBEY V, ZEB A, KAASIK A. Molecular mechanisms and regulation of mammalian mitophagy[J]. *Cells*, 2021, 11(1): 38.
- [27] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705.
- [28] HE L, ZHOU Q L, HUANG Z, et al. PINK1/parkin-mediated mitophagy promotes apelin-13-induced vascular smooth muscle cell proliferation by AMPK α and exacerbates atherosclerotic lesions[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8668-8682.
- [29] 吉布和学莫, 张玉蓉, 吴霞, 等. PINK1/Parkin 信号通路在肝脏疾病中的作用[J]. *生命的化学*, 2022, 42(11): 2046-2051.
- [30] BRAUN M M, PUGLIELLI L. Defective PTEN-induced kinase 1/parkin mediated mitophagy and neurodegenerative diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1031153.
- [31] MARINKOVIĆ M, ŠPRUNG M, NOVAK I. Dimerization of mitophagy receptor BNIP3L/NIX is essential for recruitment of autophagic machinery[J]. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1232-1243.
- [32] 靳晓慧, 卢帅菲, 白明, 等. NIX 介导的线粒体自噬研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(11): 2086-2092.
- [33] LIU H, ZANG C X, YUAN F Y, et al. The role of FUNDC1 in mitophagy, mitochondrial dynamics and human diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 197: 114891.
- [34] WU H, XUE D F, CHEN G, et al. The BCL2L1 and PGAM5 axis defines hypoxia-induced receptor-mediated mitophagy[J]. *Autophagy*, 2014, 10(10): 1712-1725.
- [35] 杜静, 贾冬雪, 王书华. 苈草苷调控 PI3K/Akt 通路对脑缺血再灌注大鼠脑组织线粒体自噬的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(7): 1034-1037.
- [36] 胡晓青, 于慧美, 沈璐妍, 等. PI3K/AKT/mTOR 信号通路与线

- 粒体稳态在疾病治疗中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(11): 2072-2076.
- [37] JIA L L, CHEN H, YANG J, et al. Combinatory antibiotic treatment protects against experimental acute pancreatitis by suppressing gut bacterial translocation to pancreas and inhibiting NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Innate Immun*, 2020, 26(1): 48-61.
- [38] ZHANG J, HUANG W G, HE Q K, et al. PINK1/PARK2 dependent mitophagy effectively suppresses NLRP3 inflammasome to alleviate acute pancreatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166: 147-164.
- [39] LI W T, FENG J H, GAO C, et al. Nitration of Drp1 provokes mitophagy activation mediating neuronal injury in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 70-83.
- [40] 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.
- [41] 张宁, 王玲玲, 邓雍, 等. 大黄通过改善线粒体自噬缓解急性胰腺炎大鼠内质网应激和脂质代谢障碍的机制[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(7): 687-691.
- (张西倩 编辑)

本文引用格式: 李佳敏, 房智超, 王树楷, 等. 线粒体功能障碍及线粒体自噬异常在急性胰腺炎中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(12): 58-64.

Cite this article as: LI J M, FANG Z C, WANG S K, et al. The role of mitochondrial dysfunction and abnormal mitophagy in acute pancreatitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(12): 58-64.