

铁死亡及自噬在急性胰腺炎中的研究进展

李佩容¹, 张海丹¹, 李虹瑶², 李培武¹



1. 兰州大学第二医院急救中心 (兰州 730030)

2. 兰州大学第二临床医学院 (兰州 730030)

【摘要】急性胰腺炎 (AP) 是一种常见的、具有潜在威胁性的胰腺炎症疾病, 虽然通常是自限性的, 但多达 20% 的患者会发展成重症 AP (SAP), 并导致全身炎症反应综合征 (SIRS)、多器官功能障碍和衰竭, 影响到肺、肾、肝和心脏等。幸存下来的患者通常也会出现不同程度的后遗症, 如胰腺炎后糖尿病、胰腺外分泌功能不全、慢性胰腺炎等。目前主要的治疗方式是液体复苏和一系列的支持治疗, 这种靶向性低的治疗方式是 AP 尤其是 SAP 死亡率一直居高不下的主要原因。既往研究表明, 钙离子可介导腺泡细胞的损伤和死亡、未折叠蛋白反应和自噬等, 影响胰腺炎的发病, 但研究人员对腺泡实质细胞的死亡方式及其他发病机制的了解依然十分缺乏, 这也导致 AP 的治疗依然处于对症支持的阶段。铁死亡和自噬是调节性细胞死亡的不同方式, 铁死亡是一种由脂质过氧化以铁依赖性方式触发的细胞死亡的新型形式, 而自噬是细胞消除受损、有缺陷或不需要的细胞器、长寿命蛋白质和脂质并回收其成分, 以满足能量和生物发生需要的主要分解代谢过程。这两种方式各有其特点, 又相互交错, 对 AP 均有重要影响。本文综述了铁死亡和自噬在 AP 的发病机制的研究进展, 为 AP 的发病机制以及治疗提供一些新的见解及调控靶点, 便于更优良的靶向药物的研制。

【关键词】急性胰腺炎; 程序性细胞死亡; 自噬; 铁死亡

【中图分类号】 R576 **【文献标识码】** A

Research progress of iron death and autophagy in acute pancreatitis

LI Peirong¹, ZHANG Haidan¹, LI Hongyao², LI Peiwu¹

1. Emergency Center, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

2. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: LI Peiwu, Email: lipeiw@lzu.edu.cn

【Abstract】 Acute pancreatitis (AP) is a common and potentially life-threatening inflammatory disorder of the pancreas. Although it is typically self-limiting, up to 20% of patients may progress to severe acute pancreatitis (SAP), which can lead to systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction and failure, affecting organs such as the lungs, kidneys, liver, and heart. Survivors often experience varying degrees of sequelae, including post-pancreatitis diabetes, exocrine pancreatic insufficiency, and chronic pancreatitis. Currently, the primary treatment approaches involve fluid resuscitation and a series of supportive therapies. This low-targeted treatment strategy is a major reason for the persistently high mortality rates associated with AP, particularly SAP. Previous studies have indicated that calcium ions can mediate

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411068

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (23JRRA1627、22JR5RA960)

通信作者: 李培武, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: lipeiw@lzu.edu.cn

acinar cell damage and death, as well as influence the unfolded protein response and autophagy, affecting the pathogenesis of pancreatitis. However, our understanding of the mechanisms of acinar parenchymal cell death and other pathogenic factors remains limited, leading to a symptomatic and supportive stage of treatment for AP. Iron death and autophagy are distinct mechanisms of regulated cell death. Iron death is a novel form of cell death triggered by iron-dependent lipid peroxidation, while autophagy is the primary catabolic process through which cells eliminate damaged, defective, or unwanted organelles, along with long-lived proteins and lipids, recycling their components to meet energy demands and biogenetic needs. Both mechanisms have unique characteristics and are interconnected, playing significant roles in AP. This article reviews recent advances in the research on iron death and autophagy in the pathogenesis of AP, providing new insights and regulatory targets for understanding and treating AP, which may facilitate the development of more effective targeted therapies.

【Keywords】 Acute pancreatitis; Regulated cell death; Autophagy; Ferroptosis

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种炎症性疾病, 与组织损伤和坏死相关。该疾病可以是轻度的, 仅累及胰腺, 并在几天内自行消退, 而大约 20% 的患者可能会发展为重症 AP (severe AP, SAP), 并导致严重的全身炎症反应综合征 (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 和胰腺外器官衰竭甚至死亡。其预后主要取决于器官衰竭的发展和继发性胰腺或胰腺周围坏死的感染情况。虽然目前的治疗已经逐渐向多学科、精准化的方向发展, 但 SAP 仍与高死亡率相关^[1]。根据 2012 年最新的亚特兰大分类, 自限性轻度 AP 患者在临床上很常见, 但约 10% 的 AP 患者会发展为 SAP, 死亡率为 10%~15%^[2]。从病因来看, 在大多数高收入国家, 胆结石和酒精滥用是 AP 最常见的原因, 其他原因有药物、内窥镜逆行胰胆管造影、高钙血症、高甘油三酯血症、感染、遗传、自身免疫性疾病和创伤等^[1]。

AP 发病机制包括病理性钙信号、线粒体功能障碍、腺泡细胞和巨噬细胞内胰蛋白酶原提前激活、内质网应激、未折叠蛋白反应受损和自噬受损。这些事件是由常见的腺泡细胞毒素引起, 如酒精、尼古丁和胆汁酸。AP 是由于过早激活的消化蛋白酶引发的腺泡细胞损伤或破坏。在最初的损伤之后, 炎症细胞经常被募集到胰腺, 从而导致 SIRS 和多器官功能障碍^[3]。由炎性小体介导的炎症级联反应是 AP 的核心组成部分。炎性小体的激活需要 2 个信号, 信号 1 通常由 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 的激活启动, 并导致前细胞因子和炎性小体成分的转录上调。这些受

体包括 TLR4 和 TLR9, 其分别感知许多配体, 包括细胞外高迁移率族蛋白 1 和受损宿主细胞释放的双链 DNA^[4]。信号 2 则由受损细胞释放的各种刺激启动, 进而激活炎性小体成分, 最终导致半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (cysteine-aspartic protease 1, Caspase-1) 的激活。活化的 Caspase-1 通过蛋白水解作用激活白细胞介素-1 β 前体 (pro-interleukin-1 β , Pro-IL-1 β), 使其转变为成熟形式。TLR4、TLR9、IL-1 β 、炎性小体成分核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族吡啶结构域含量 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLPR3) 和 Caspase-1 都是 AP 炎症和器官损伤的重要决定因素^[1]。胰腺炎最初表现为无菌局部炎症, 引起 SIRS, 同时机体会出现代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)。过度炎症会导致休克, 并可能导致多器官功能障碍综合征, 这与病程早期的高死亡率有关。另一方面, CARS 期间的免疫抑制允许细菌移位至胰腺导致胰腺坏死或严重脓毒症, 同样与死亡率增加有关, 尽管是在疾病后期。研究发现, SIRS 和 CARS 是平行出现的, 而非之前假设的连续出现。两者均受浸润的巨噬细胞和 T 细胞的调节, 并依赖于 NLPR3 炎性小体的激活。巨噬细胞负责促炎反应, 而 T 细胞则起到反调节作用, 代表免疫系统的 CARS。SIRS 和 CARS 的强度和顺序是判断胰腺炎预后的关键因素^[4-5]。

1 腺泡细胞与调节性死亡

细胞死亡在生命的各个方面均起着核心作

用, 其参与了多细胞生物体和组织稳态的发育。因此, 人们对通过调节细胞死亡来治疗疾病的关注与日俱增。近年来, 随着不同死亡途径之间的相互作用和备用机制的确定, 使细胞死亡模式的图景更加复杂^[6]。调节性细胞死亡 (regulated cell death, RCD) 通过不同的子程序发生, 这些子程序导致细胞以不同的方式被分解, 从而产生不同的形态学变化和免疫学后果。RCD 不仅在维持机体内环境稳定方面扮演着重要角色, 其过程中释放的损伤相关的分子模式也提供了刺激局部炎症或全身性免疫反应的有利信号。选择性针对 RCD 通路进行新药开发, 对于预防和治疗那些必须避免细胞丢失 (或在消除恶性细胞为治疗目标时) 的人类疾病, 具有广阔的前景^[7]。腺泡细胞早期的死亡方式决定了胰腺炎的严重程度以及预后, 目前研究发现的腺泡细胞的死亡类型主要有凋亡、坏死、自噬、焦亡、坏死性凋亡和铁死亡等, 随着基因测序和生物技术的发展, 对 AP 发病机制的研究也有了很大的进展, 这也为改进治疗方法和发展分子治疗提供了重要的理论依据^[8-9]。

2 铁死亡与AP

“铁死亡”这个术语是在 2012 年被提出, 用于描述一种由铁死亡诱导剂 Erastin 诱导的受调节的细胞死亡形式。这种细胞死亡通过抑制胱氨酸的摄取, 依赖于活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 诱导的铁介导的脂质过氧化, 通过芬顿反应和脂氧合酶启动的铁催化, 导致多不饱和脂肪酸成为膜脂质过氧化的主要靶标^[6]。发生铁死亡的细胞通常表现为坏死形态, 主要以线粒体改变为主, 包括收缩、电子致密的超微结构、嵴减少或消失以及线粒体外膜破裂^[7]。许多严重的和常见的人类退行性疾病, 如帕金森病和亨廷顿病, 以及一些急性损伤情况, 如中风、脑出血、外伤性脑损伤和缺血再灌注损伤, 均可能与铁死亡有关^[8-9]。铁死亡在多种疾病中发挥关键作用, 并已被提出作为疾病治疗的潜在靶点^[10-11]。最近的研究提出, 核蛋白 1 转录调节因子能够激活编码脂钙蛋白 2 (*Lipocalin-2*, *LCN2*) 基因, 从而减少铁诱导的氧化损伤, 并增强 L-精氨酸诱导的 AP 对铁死亡的抵抗能力。*LCN2* 基因敲除小鼠会出现更高的死亡率, 伴随胰腺组织损伤加重, 以及血清淀粉酶、胰腺髓过氧化物酶和血清高迁移率族蛋白 1 的水平升高^[12-13]。不

饱和的游离脂肪酸作为多不饱和脂肪酸的一种, 既是铁死亡的主要靶点, 也是 AP 独立的危险因素, 其可以抑制线粒体复合物 I 和 V, 增加肿瘤坏死因子和其他趋化因子水平, 增强炎症反应, 进而引起 SAP^[3]。AP 尤其是 SAP 作为腹部最难以治疗的炎症性疾病, 导致的诸如慢性胰腺炎、胰腺纤维化、胰腺外分泌功能障碍等后遗症也不容忽视。

一项涉及 1 102 例患者的 24 项前瞻性研究的系统综述显示, 23% 的患者在 AP 首次发作后被诊断为糖尿病^[1]。研究发现, 铁离子、肝细胞铁调素和可溶性转铁蛋白受体 (soluble transferrin receptor, sTfR) 与 AP 损伤密切相关。在 AP 患者中, 胰腺炎后糖尿病患者肝细胞铁调素水平显著升高, 铁蛋白显著降低, 而 sTfR 不变。肝细胞铁调素和铁蛋白之间的相互作用是 AP 后代谢紊乱的特征, 并可能在胰腺炎后新发糖尿病的发病机制中发挥作用。虽然胰腺不是体内铁的主要储存库, 但更深入地了解胰腺与铁代谢及铁死亡之间的关系, 可能会带来意想不到的发现^[14-15]。在目前的研究中, 铁死亡在 SAP 相关的肾损害中起着关键作用, 抑制铁死亡可以改善 SAP 相关的氧化应激、肾功能障碍, 这可能伴随着谷胱甘肽过氧化物酶 4 (*glutathione peroxidase 4*, *Gpx4*) 活性的降低以及铁死亡相关蛋白和基因的上调。*Gpx4* 是铁死亡执行的关键基因^[16]。铁死亡可以作为 SAP 相关急性肾损伤的又一个新的有效的治疗靶点^[17]。核因子红系 2 相关因子 2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*, *NRF2*) 是一种调控抗氧化蛋白表达的转录因子, 可保护机体免受氧化损伤。*NRF2* 已被证明可以保护细胞免受铁死亡^[16]。研究提出, BML-111、二十二碳六烯酸和丹参酮 IIA 可上调 *NRF2* 的表达, 并激活下游的血红素氧化酶-1/醌氧化还原酶 1 通路, 保护氧化应激诱导的细胞死亡和组织损伤, 从而减轻胰腺炎和肠上皮损伤^[18-20]。一种基于纳米技术的一氧化碳供体, 即一氧化碳结合血红蛋白囊泡, 可以抑制胰腺中的中性粒细胞浸润, 并减轻随后胰腺炎相关的急性肺损伤^[21]。另外的研究表明, 调控辅酶 Q10 或者成纤维细胞特异蛋白 1-还原性辅酶 II-辅酶 Q10 相关途径也可减轻胰腺组织以及远隔脏器的损伤^[22-23]。尽管最近在抗氧化反应和膜修复机制的理解方面取得了许多进展, 但负责控制铁死亡的关键转录因子一直难以确定。

3 自噬

自噬属于 II 类 RCD，表现为广泛的细胞质空泡化，并以自噬小体吞噬和随后的溶酶体降解告终。自噬是细胞消除受损、有缺陷或不需要的细胞器、长寿命蛋白质和脂质并回收其成分以满足能量和生物发生需要的主要分解代谢过程。自噬的失调与许多疾病的发病机制有关，包括神经退行性疾病、炎症性疾病和癌症自噬（巨自噬、微自噬和伴侣介导的自噬）^[7, 24]。自噬已成为 AP 研究的热点，其在 AP 发病后早期腺泡细胞胰酶酶的激活和 SIRS 中发挥重要作用。基础自噬似乎通过维持蛋白质合成和防止内质网应激在胰腺腺泡细胞中维持着生理作用，胰腺腺泡细胞的异常自噬可导致胰蛋白酶酶的激活，进而诱导 AP。同时，这也会导致线粒体功能障碍，引发内质网应激和脂质代谢紊乱，从而进一步加重胰腺炎的病情^[25-26]。自噬可以通过影响炎症反应的各个阶段来抑制 AP 的炎症反应。例如，自噬可以在炎症小体的诱导阶段发挥作用，对受损或去极化的线粒体进行清除，这些线粒体会泄漏 ROS 或线粒体 DNA。自噬还能够降解一些炎症小体的成分，如 *NLRP3*，从而减少炎症小体的形成，并限制炎症因子的分泌。自噬也可以抑制炎症细胞因子的表达，特别是通过消除 p62/SQSTM1，这是一种促进核因子 κ B 激活的衔接蛋白^[27]。研究证实，自噬相关蛋白 5、自噬相关蛋白 7 以及溶酶体相关膜蛋白 2 等介质编码蛋白的基因损坏可能导致腺泡细胞受损，从而引发 AP^[28]。以前的观念认为自噬是非选择性的，后续的研究也发现了选择性自噬。选择性自噬是通过降解细胞成分上的特定受体启动的，这些受体与微管相关蛋白 1 轻链 3 相互作用，将该成分传递给自噬体^[29]。其中研究较多的是线粒体自噬和酶原自噬。线粒体自噬是清除受损线粒体的主要途径。在线粒体自噬过程中，线粒体被隔离在双膜囊泡中，并被传递给溶酶体进行降解^[30]。而液泡膜蛋白 (*vacuole membrane protein 1*, *VMP1*) 表达介导的胆囊收缩素过度刺激可诱导酶原自噬，*VMP1* 可识别并隔离最初被疾病激活的酶原颗粒。线粒体自噬和酶原自噬是 AP 早期诱导的选择性自噬途径，是预防腺泡细胞早期死亡的保护机制，其调控可能对 AP 的治疗带来有益的效果^[31]。总体来说，这些研究表明自噬对胰腺炎有积极或消极的影响^[9]。最近有研究提出，通过动力相关

蛋白 1-PTEN 诱导的激酶 1-液泡膜蛋白 1 通路可调节选择性自噬途径，对 AP 的治疗有益^[32]。另外，调节 miRNA 比如 miR-352、miR-141、miR-155 等可以减少空泡的聚集，改善受损的自噬通量，改善实验性胰腺炎的预后^[33-34]。敲除 *CypD* 基因或使用其抑制剂可促使 *L*-精氨酸或雨蛙素诱导的胰腺炎小鼠的线粒体以及自噬流的正常化，最终减轻 AP 的炎症反应^[35]（图 1）。海藻糖，是一种已知可以增强自噬的天然双糖，在很大程度上阻止了精氨酸和雨蛙素诱导的胰腺炎模型小鼠的胰蛋白酶原激活、坏死和其他胰腺损伤参数^[3]。

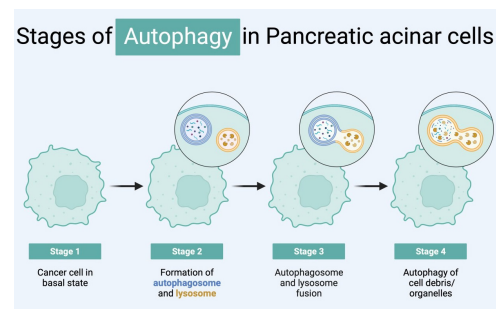


图1 急性胰腺炎的自噬过程^[29, 33]

Figure 1. The process of autophagy in acute pancreatitis^[29, 33]

4 自噬与铁死亡的联系

各类死亡途径之间并不是完全隔离开的，研究认为其是有联系的，在 AP 中各类细胞的发生以及调控是极其复杂的，预防一种类型的 RCD 会诱导另一种途径的激活^[35]。自噬和铁死亡有着密不可分的关系，现有的研究表明，铁死亡的发生发展是由自噬调控的，并可能涉及多条途径。如铁蛋白通过核受体辅活化子 4 依赖的铁自噬，如通过形成 *BECN1-SLC7A11* 蛋白复合体抑制系统 X_c 的活性，以及依赖 Ras 相关蛋白 *RAB7A* 的脂自噬。另外，自噬可以促进 *Gpx4* 的降解和随后的铁死亡^[36-37]。时钟自噬即依赖于货物受体 SQSTM1/p62 的关键昼夜节律时钟蛋白 *ARNTL* 的自噬降解，通过 *egl9* 同源物 2/ 缺氧诱导因子脯氨酸羟化酶 1 介导的氧化损伤显著促进铁死亡^[38]。

5 结论

AP 是一种炎症性疾病，也与重要的实质细胞死亡相关，其涉及腺泡内异常激活的蛋白酶和脂肪酶逃逸到胰腺间质，导致胰腺组织的自身消化，常合并全身炎症和多器官功能障碍综合征^[39]。

目前 AP 的治疗方法包括：静脉补液、饮食改变、止痛药、胰腺分泌抑制剂（生长抑素及其类似物奥曲肽）、L-精氨酸、钙通道阻滞剂和不同的炎症介质抑制剂^[40]。间充质干细胞、血液净化、胸导结扎/引流等可能对 SAP 及相关器官损伤起到积极作用^[41-42]，但是仍需要大量科研及临床数据来支持和提出更为有效的靶向性药物。

参考文献

- 1 Mederos MA, Reber HA, Giris MD, et al. Acute pancreatitis: a review[J]. JAMA, 2021, 325(4): 382–390. DOI: [10.1001/jama.2020.20317](https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317).
- 2 Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 2008–2023. DOI: [10.1053/j.gastro.2018.12.041](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041).
- 3 Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(8): 479–496. DOI: [10.1038/s41575-019-0158-2](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2).
- 4 Gao L, Dong X, Gong W, et al. Acinar cell NLRP3 inflammasome and gasdermin D (GSDMD) activation mediates pyroptosis and systemic inflammation in acute pancreatitis[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(17): 3533–3552. DOI: [10.1111/bph.15499](https://doi.org/10.1111/bph.15499).
- 5 Sendler M, Van DC, Glaubitz J, et al. NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2020, 158(1): 253–269. e14. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.09.040](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.040).
- 6 Kist M, Vucic D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications[J]. EMBO J, 2021, 40(5): e106700. DOI: [10.15252/embj.2020106700](https://doi.org/10.15252/embj.2020106700).
- 7 Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3): 486–541. DOI: [10.1038/s41418-017-0012-4](https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4).
- 8 Yue M, Wei J, Chen W, et al. Neurotrophic role of the next-generation probiotic strain *L. lactis* MG1363-pMG36e-GLP-1 on Parkinson's disease via inhibiting ferroptosis[J]. Nutrients, 2022, 14(22): 4886. DOI: [10.3390/nu14224886](https://doi.org/10.3390/nu14224886).
- 9 Luo MY, Su JH, Gong SX, et al. Ferroptosis: new dawn for overcoming the cardio-cerebrovascular diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 733908. DOI: [10.3389/fcell.2021.733908](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.733908).
- 10 Fan R, Sui J, Dong X, et al. Wedelolactone alleviates acute pancreatitis and associated lung injury via GPX4 mediated suppression of pyroptosis and ferroptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 173: 29–40. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.009](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.009).
- 11 Zeng F, Nijati S, Tang L, et al. Ferroptosis detection: from approaches to applications[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2023, 62(35): e202300379. DOI: [10.1002/anie.202300379](https://doi.org/10.1002/anie.202300379).
- 12 Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107–125. DOI: [10.1038/s41422-020-00441-1](https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1).
- 13 Liu J, Song XX, Kuang FM, et al. NUPR1 is a critical repressor of ferroptosis[J]. Nature Commun, 2021, 12(1): 647. DOI: [10.1038/s41467-021-20904-2](https://doi.org/10.1038/s41467-021-20904-2).
- 14 Arabul M, Celik M, Aslan O, et al. Hepcidin as a predictor of disease severity in acute pancreatitis: a single center prospective study[J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(123): 595–600. DOI: [10.5754/hge12770](https://doi.org/10.5754/hge12770).
- 15 Hart PA, Bradley D, Conwell DL, et al. Diabetes following acute pancreatitis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(8): 668–675. DOI: [10.1016/S2468-1253\(21\)00019-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00019-4).
- 16 Jiang X, Stockwell BR, Conrad M, et al. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nature Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266–282. DOI: [10.1038/s41580-020-00324-8](https://doi.org/10.1038/s41580-020-00324-8).
- 17 Ma DL, Li C, Jiang PL. Inhibition of ferroptosis attenuates acute kidney injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(2): 483–492. DOI: [10.1007/s10620-020-06225-2](https://doi.org/10.1007/s10620-020-06225-2).
- 18 Shi ZH, Wang Y, Ye W, et al. The LipoxinA4 receptor agonist BML-111 ameliorates intestinal disruption following acute pancreatitis through the Nrf2-regulated antioxidant pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 163: 379–391. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.232](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.232).
- 19 Jeong YK, Kim H. A mini-review on the effect of docosahexaenoic acid (DHA) on cerulein-induced and hypertriglyceridemic acute pancreatitis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11). DOI: [10.3390/ijms18112239](https://doi.org/10.3390/ijms18112239).
- 20 Chen WW, Yuan CC, Lu YY, 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). DOI: [10.1155/2020/5390482](https://doi.org/10.1155/2020/5390482).
- 21 Mei QX, Deng GY, Huang ZH, et al. Porous COS@SiO₂

- nanocomposites ameliorate severe acute pancreatitis and associated lung injury by regulating the Nrf2 signaling pathway in mice[J]. *Front Chem*, 2020, 8: 720. DOI: [10.3389/fchem.2020.00720](https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00720).
- 22 Shin JY, Choi JW, Kim DG, et al. Protective effects of Coenzyme Q10 against acute pancreatitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106900. DOI: [10.1016/j.intimp.2020.106900](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106900).
- 23 Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88. DOI: [10.1038/s41419-020-2298-2](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2).
- 24 Liu S, Yao S, Yang H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648. DOI: [10.1038/s41419-023-06154-8](https://doi.org/10.1038/s41419-023-06154-8).
- 25 Yang Y, Huang QL, Luo C, et al. MicroRNAs in acute pancreatitis: from pathogenesis to novel diagnosis and therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 1948–1961. DOI: [10.1002/jcp.29212](https://doi.org/10.1002/jcp.29212).
- 26 Svetlana V, Michael C, Francesca DF, et al. Autophagy, acute pancreatitis and the metamorphoses of a trypsinogen-activating organelle[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2514. DOI: [10.3390/cells11162514](https://doi.org/10.3390/cells11162514).
- 27 Padhan RK, Jain S, Agarwal S, et al. Primary and secondary organ failures cause mortality differentially in acute pancreatitis and should be distinguished[J]. *Pancreas*, 2018, 47(3): 302–307. DOI: [10.1097/MPA.0000000000000998](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000998).
- 28 Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandolfi 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](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.082).
- 29 Zhang T, Gan Y, Zhu S. Association between autophagy and acute pancreatitis[J]. *Front Gen*, 2023, 14: 998035. DOI: [10.3389/fgene.2023.998035](https://doi.org/10.3389/fgene.2023.998035).
- 30 Yuan XH, Wu J, Guo X, et al. Autophagy in acute pancreatitis: organelle interaction and microRNA regulation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8811935. DOI: [10.1155/2021/8811935](https://doi.org/10.1155/2021/8811935).
- 31 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](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.012).
- 32 Vanasco V, Ropolo A, Grasso A, et al. Mitochondrial dynamics and VMP1-related selective mitophagy in experimental acute pancreatitis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 640094. DOI: [10.3389/fcell.2021.640094](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.640094).
- 33 Zhou WC, Dong S, Chen Z, et al. New challenges for microRNAs in acute pancreatitis: progress and treatment[J]. *J Tran Med*, 2022, 20(1): 192. DOI: [10.1186/s12967-022-03338-2](https://doi.org/10.1186/s12967-022-03338-2).
- 34 Xiang H, Tao X, Xia S, et al. Targeting microRNA function in acute pancreatitis[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 726. DOI: [10.3389/fphys.2017.00726](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00726).
- 35 Li YH, Liu T, Lai XY, et al. Rational design peptide inhibitors of cyclophilin D as a potential treatment for acute pancreatitis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(48): e36188. DOI: [10.1097/MD.00000000000036188](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036188).
- 36 Gao W, Wang X, Zhou Y, et al. Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 196. DOI: [10.1038/s41392-022-01046-3](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01046-3).
- 37 Liu J, Kuang F, Kroemer G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420–435. DOI: [10.1016/j.chembiol.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.02.005).
- 38 Yang MH, Chen P, Liu J, et al. Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw2238. DOI: [10.1126/sciadv.aaw2238](https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw2238).
- 39 Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(5): 795–800. DOI: [10.1016/j.pan.2020.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.06.005).
- 40 Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment[J]. *Drugs*, 2022, 82(12): 1251–1276. DOI: [10.1007/s40265-022-01766-4](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01766-4).
- 41 Hu ZY, Wang DY, Gong J, et al. MSCs deliver hypoxia-treated mitochondria reprogramming acinar metabolism to alleviate severe acute pancreatitis injury[J]. *Adv Sci (Weinheim)*, 2023, 10(25): e2207691. DOI: [10.1002/adv.202207691](https://doi.org/10.1002/adv.202207691).
- 42 Wang JJ, Xia Y, Cao Y, et al. Evaluating the efficacy and timing of blood purification modalities in early-stage hyperlipidemic acute pancreatitis treatment[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 208. DOI: [10.1186/s12944-023-01968-z](https://doi.org/10.1186/s12944-023-01968-z).

收稿日期: 2024年10月08日 修回日期: 2024年11月20日
本文编辑: 曹越 李阳