

## 自噬在脓毒症胰腺损伤中的作用

李悦娴<sup>1</sup> 索良源<sup>2</sup> 张锦<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 中国医科大学附属盛京医院麻醉科, 沈阳 110004; <sup>2</sup> 中国医科大学附属肿瘤医院麻醉科, 沈阳 110042

通信作者: 张锦, Email: zhangj\_sj@163.com

**【摘要】** 脓毒症是由于宿主对感染反应失调引起的一种危及生命的全身炎症反应综合征(SIRS), 最终导致脓毒性休克和多器官功能衰竭。研究表明胰腺损伤是脓毒症中重要的病理学改变。自噬是维持细胞物质和能量正常代谢的重要途径, 在许多疾病中均发挥重要作用。新近研究发现, 自噬对脓毒症胰腺损伤发挥双重作用, 适度自噬可以减轻胰腺损伤; 过度自噬可造成与凋亡相关的自噬性细胞死亡从而加重胰腺损伤。脓毒症中活化的核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 对自噬有促进作用, 溶酶体相关膜蛋白(LAMP)降解可造成自噬流受损而加重胰腺损伤。对脓毒症胰腺损伤中自噬变化机制的探索将有助于恢复正常自噬功能, 从而为治疗脓毒症胰腺损伤寻找新的靶点。

**【关键词】** 自噬; 脓毒症; 胰腺损伤; 核转录因子- $\kappa$ B; 溶酶体相关膜蛋白

**基金项目:** 辽宁省沈阳市科技计划项目(17-230-9-45)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191021-00063

### Role of autophagy in pancreatic injury in sepsis

Li Yuexian<sup>1</sup>, Suo Liangyuan<sup>2</sup>, Zhang Jin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China;

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, Liaoning, China

Corresponding author: Zhang Jin, Email: zhangj\_sj@163.com

**【Abstract】** Sepsis is a life-threatening systemic inflammatory response syndrome (SIRS) caused by the host's maladjustment response to infection, which eventually leads to septic shock and multiple organ failure. Pancreatic injury was found to be an important pathological change in sepsis. Autophagy is a crucial way to maintain the normal metabolism of cell substances and energy, which plays an important role in many diseases. Recent studies have found that autophagy plays a dual role in pancreatic injury in sepsis. Moderate autophagy can protect the pancreas and reduce the injury, while excessive autophagy can cause apoptosis-related autophagic cell death and aggravate the pancreatic injury. In sepsis, activated nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) has a promoting effect on autophagy, and lysosome associated membrane protein (LAMP) degradation can result in impaired autophagy flux and aggravate pancreatic injury. The exploration of the mechanism of autophagy in pancreatic injury of sepsis will help to restore the normal autophagy function, so as to find a new target for the treatment of pancreatic injury of sepsis.

**【Key words】** Autophagy; Sepsis; Pancreatic injury; Nuclear factor- $\kappa$ B; Lysosome associated membrane protein

**Fund program:** Shenyang Science and Technology Plan Project of Liaoning Province of China (17-230-9-45)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191021-00063

脓毒症是由于宿主对感染反应失调引起的一种危及生命的全身炎症反应综合征(SIRS), 最终导致脓毒性休克和多器官功能衰竭<sup>[1]</sup>, 被认为是重症感染死亡的主要原因。脓毒症患者的发病率不断增加<sup>[2]</sup>, 每年用于脓毒症治疗的医疗费用占到医院相关费用的5.2%<sup>[3]</sup>。尽管抗菌药物在不断升级, 重症监护技术和设备在不断进步, 但脓毒症病死率仍高于30%<sup>[4]</sup>。目前常见的脓毒症器官功能障碍研究主要涉及肺、肾和肝等器官, 但是在脓毒症患者和脓毒症模型动物中胰腺损伤亦很常见<sup>[5-6]</sup>, 且其损伤程度与死亡速度和死亡率呈正相关<sup>[5]</sup>。提示胰腺损伤是脓毒症的重要病理学改变, 其严重程度可作为判断脓毒症预后的指标, 治疗脓毒症引起的胰腺损伤可能对改善预后、降低病死率具有重要意义。

自噬是指在细胞内形成双层膜包被待降解内容物(如受损的线粒体、过氧化物酶体、蛋白质聚集体和无法通

过其他降解方式有效处理的细胞质大片等)的自噬体, 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体降解内容物, 以完成细胞内物质循环和能量代谢的过程<sup>[7]</sup>, 在多种病理生理条件下发挥重要作用。近年研究显示, 自噬可能参与了对脓毒症胰腺损伤的调节<sup>[8]</sup>, 并在其中发挥双重作用, 现就脓毒症胰腺损伤中自噬的相关作用进行综述, 从而为治疗脓毒症胰腺损伤寻找新的靶点。

### 1 脓毒症胰腺损伤

在动物实验中, 盲肠结扎穿孔术(CLP)<sup>[6]</sup>和内毒素即脂多糖(LPS)注射<sup>[8-9]</sup>为构建脓毒症胰腺损伤模型的两种常用方法, 且LPS亦常用于构建胰腺炎模型<sup>[10-11]</sup>, 见表1, 提示脓毒症胰腺损伤与胰腺炎性损伤相似。其中CLP可较好地模拟临床脓毒症症状, 但由于盲肠结扎比例、穿孔孔大小和数量、挤压入腹腔的肠液细菌数量及手术操作技巧等不

表1 CLP和LPS两种脓毒症胰腺损伤制模方法的研究

制模方式	作者	动物/细胞	具体方法	效应	信号通路	关键分子
CLP/LPS	Liu 等 <sup>[6]</sup>	C57B/L 小鼠	距盲肠远端 1.3 cm 处结扎, 22 号针穿刺 2 个孔, 挤压肠液 1 mm <sup>3</sup> /LPS 5 mg/L 培养	血清淀粉酶 ↑、Bcl-2 ↓、caspase-3 ↑、IL-6 ↑、TNF-α ↑	p-IκB/NF-κB p65 ↑	SP-D ↓
LPS	陈胜利等 <sup>[8]</sup>	SD 大鼠	LPS 10 mg/kg 单次 i.p.	6 h 血清淀粉酶 ↑、12 h 血清淀粉酶 ↓、ROS ↑	未研究	LC3-II ↑
LPS	陆志峰等 <sup>[9]</sup>	SD 大鼠	LPS 15 mg/kg 单次 i.p.	血清淀粉酶 ↑、Bcl-2 ↓、caspase-3 ↑、Bax ↑、Cyt C ↑、TNF-α ↑	未研究	未研究
LPS	Gupta 等 <sup>[10]</sup>	Swiss 小鼠	100 μg/kg biw × 4 周 i.p.	胰岛素 ↓、血清淀粉酶 ↑、IL-6 ↑、TNF-α ↑、ROS ↑、Bcl-2 ↓、caspase-3 ↑、Bax ↑、	TLR4/p-IκB/NF-κB ↑、SAPK/JNK ↑	未研究
LPS	Zhao 等 <sup>[11]</sup>	AR42J 细胞	LPS 10 mg/L + 雨蛙素 10 nmol/L 培养	未研究	p-JNK ↑、p-p65 ↑、p-IκB α ↑	IRE-1 α ↑

注: CLP 为盲肠结扎穿孔术, LPS 为内毒素即脂多糖, AR42J 细胞为胰腺腺泡细胞, i.p. 为腹腔注射, biw 为每周 2 次, caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3, IL-6 为白细胞介素-6, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, ROS 为活性氧, Cyt C 为细胞色素 C, p-IκB α 为磷酸化的核转录因子-κB(NF-κB)抑制因子, TLR4 为 Toll 样受体 4, SAPK 为应激活化蛋白激酶, JNK 为 c-Jun 氨基末端激酶, p-JNK 为磷酸化的 JNK, p-p65 为磷酸化的 p65, SP-D 为表面活性蛋白 D, LC3-II 为微管相关轻链 3-II, IRE-1 α 为肌醇需要酶 1 α

同,对脓毒症的严重程度难以控制。LPS 注射虽常存在剂量和给药途径的变化,但因其具有简便可重复、诱发反应为急性、高度受控和标准化的优点而在脓毒症的研究中更受欢迎。LPS 是革兰阴性(G<sup>-</sup>)细菌细胞壁的组成成分,只有当细菌死亡时会通过破坏、溶解细胞从细胞壁脱落,并作用于动物细胞而发挥其毒性作用。

**1.1 LPS 导致胰腺组织结构异常和外分泌功能障碍:** LPS 诱导的脓毒症可导致胰腺组织结构异常,表现为腺泡细胞破坏,呈明显空泡化、线粒体嵴肿胀模糊、内质网扩张、胰岛稀疏化、胰腺水肿出血、炎性细胞浸润和坏死<sup>[8-10, 12]</sup>,且根据改良 Schmidt 评分标准对其进行的量化评分明显升高<sup>[9]</sup>,提示 LPS 的确可造成严重的胰腺炎性损伤。

此外, LPS 可诱导胰腺的内分泌和外分泌功能异常。胰腺是人体重要的消化腺,由内分泌腺和外分泌腺组成。内分泌腺含有大小不同的胰岛细胞团,分泌胰岛素,与胰高血糖素共同调节体内糖代谢过程;外分泌腺由胰腺导管和腺泡组成,分泌胰液,包括胰淀粉酶、胰蛋白酶和胰脂肪酶等。其中血清淀粉酶和血清脂肪酶常被作为诊断急性胰腺炎的重要标志物。有研究显示, LPS 可导致大鼠胰岛素分泌减少<sup>[10, 13-14]</sup>,可能与 LPS 导致了胰岛细胞的凋亡有关,其机制为改变了抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax 的表达比例、上调了凋亡终末剪切酶天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的表达<sup>[13-14]</sup>。亦有研究证实, LPS 可导致血脂酶和血淀粉酶增加<sup>[8-9]</sup>;且有临床研究表明,脓毒症继发胰腺损伤患者血中炎性因子水平与血淀粉酶和脂肪酶显著相关<sup>[15]</sup>,且血淀粉酶越高,其恢复至正常的时间越长,预后越差<sup>[5]</sup>。故可认为 LPS 诱导的脓毒症胰腺损伤中存在内分泌和外分泌功能障碍,且外分泌障碍程度与预后相关。

**1.2 LPS 使胰腺炎症反应活化和凋亡增加:** Toll 样受体 4/核转录因子-κB(TLR4/NF-κB)途径活化,导致血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎性因子水平升

高是 LPS 诱导胰腺损伤的重要发病机制<sup>[6, 10-11]</sup>,见表 1;且 TNF-α 可通过正反馈作用激活更多的 NF-κB,造成炎症反应的“瀑布样”级联放大。LPS 通过特异性载体蛋白,即脂多糖结合蛋白(LBP)在血液转运,细菌感染促进 LBP 的产生, LBP 将 LPS 转运至细胞膜上,在此 LPS-LBP 复合物与 CD14 受体结合, CD14 受体活化最终导致 TLR4/NF-κB 途径激活<sup>[16]</sup>。现已证实,在胰腺腺泡细胞、胰岛和血管系统中均存在 TLR4 受体<sup>[17]</sup>,且 TLR4 亦与急性胰腺炎胰腺细胞凋亡有关<sup>[18-19]</sup>。有研究表明,在 LPS 诱导胰腺损伤大鼠中,胰腺细胞凋亡数增加,细胞色素 C(Cyt C)、Bax、caspase-3 表达增加, Bcl-2 表达下降(表 1),且可通过逆转这些因子的表达启动抗凋亡程序,从而发挥对胰腺的保护作用<sup>[9-10]</sup>。

## 2 自噬

自噬主要分为微自噬、伴侣介导的自噬和巨自噬 3 种<sup>[20]</sup>。其中巨自噬是自噬的主要形式,即通常所说的“自噬”,且通过对酵母菌自噬机制的研究构建出了一个主要由 35 个自噬相关基因(Atg)组成的自噬分子调节机制网络<sup>[21]</sup>。

自噬是动态途径,即自噬流,可被分解为一系列的步骤,包括诱导成核、扩展延长、闭合形成自噬体、Atg 蛋白循环、自噬体与溶酶体融合和自噬溶酶体内容物降解循环再利用<sup>[22]</sup>。首先,在应激条件下激活哺乳动物雷帕霉素靶点复合物 1(mTORC1),导致 Atg13 的低磷酸化,然后在 Atg17 的帮助下与 Atg1(哺乳动物 Ulk1 同源物)结合,形成 Atg1-Atg13-Atg17 诱导成核,并在 Atg9 和 III 类磷酸肌醇 3 激酶如泡状分选蛋白 34(Vps34),与 Beclin-1(酵母 Atg6 的哺乳动物同源物)相互作用形成 Beclin-1-Vps34 复合物的作用下协助成核<sup>[22]</sup>。Beclin-1-Vps34 复合物可使其他 Atg 蛋白重新定位于吞噬泡,从而促进自噬的形成,同时也作为一个平台招募其依赖的自噬激活因子和抑制因子。激活因子有 Beclin-1 相关自噬活化因子 1(Ambra-1)、紫外辐射抗性相关基因(UVRAG)、Bax 相互作用因子-1(Bif-1)<sup>[23]</sup>; Bcl-2 则为

抑制因子。接下来两个泛素样缀合系统 Atg12-Atg5-Atg16 复合物和 Atg8/ 微管相关轻链 3- 磷脂酰乙醇胺 (LC3-PE) 复合物促进吞噬泡被膜的形成与延长,其中 LC3-II (即 LC3-PE) 介导吞噬泡闭合形成自噬体,且 LC3-II 也是自噬测定的指标<sup>[24]</sup>。随后自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,并在溶酶体中酸性水解酶的作用下降解包被物质,溶酶体相关膜蛋白 (LAMP) 在其中发挥重要作用。

对自噬的调节主要分为 3 个方面:① 对 Atg 体系上游信号转导通路,即终止于 mTORC1 的调节;② 对自噬体形成过程中相关自噬因子相互作用的调节;③ 对自噬体与溶酶体融合和自噬溶酶体降解内容物过程的调节。

### 3 脓毒症胰腺损伤和自噬

**3.1 适量自噬减轻脓毒症胰腺损伤:**有研究显示, LPS 诱导脓毒症胰腺损伤大鼠 LC3-II 表达增加,而给予自噬抑制剂渥曼青霉素后未见 LC3-II 表达,同时血清淀粉酶、活性氧 (ROS) 含量较对照组明显升高,且动物 12 h 死亡率升高<sup>[8]</sup>。提示自噬可减轻脓毒症胰腺损伤大鼠的外分泌功能障碍,且对降低死亡率有益。胰蛋白酶原的异常激活一直被认为是胰腺炎发生的重要起始机制。研究显示,在给予 LPS 后,胰腺中 LC3-II 的表达随时间的延长而增加,但至 6 h 时不再增加,而此时血清淀粉酶含量不断上升<sup>[8]</sup>,说明早期自噬保护胰腺外分泌功能的机制可能是通过降解提前活化的胰蛋白酶原。同时,有对胰腺特异性自噬损伤小鼠的研究表明,自噬损伤可导致胰腺腺泡细胞内酶原颗粒的异常积累、血清脂肪酶升高、胰腺水肿、腺泡细胞死亡加速,从而导致胰腺炎<sup>[25]</sup>,这从反面印证了自噬可通过抑制胰蛋白酶原的异常激活从而发挥对胰腺的保护作用。同样,在 Atg5 基因敲除<sup>[26]</sup>和 LAMP-2 基因敲除<sup>[27]</sup>诱导胰腺腺泡细胞自噬抑制的小鼠亦发生了慢性胰腺炎样改变。以上研究提示,在正常的胰腺组织中存在基础自噬而维持胰腺的正常生理功能,在 LPS 诱导脓毒症时自噬激活对胰腺发挥保护作用,适量的自噬是胰腺的保护机制。

**3.2 过度自噬导致胰腺损伤:**基础自噬和适量的自噬可以在应激条件下对组织发挥保护作用,但是过度自噬可以诱导细胞程序性死亡。细胞死亡可分为 3 种: I 型细胞死亡为细胞凋亡, II 型细胞死亡为自噬性细胞死亡, III 型细胞死亡为细胞坏死。有研究显示, Atg1 过表达诱导细胞过度自噬可造成细胞自噬性死亡,且出现凋亡标志性特征,即 DNA 片段和 caspase 活性增加;而 caspase 抑制剂可推迟死亡时间,提示过度自噬可导致与凋亡相关的自噬性细胞死亡<sup>[28]</sup>。另外,凋亡必需的转录因子 E2F1 激活也参与自噬途径相关的基因表达,自噬性细胞死亡期间 Atg5 表达增加。Wan 等<sup>[29]</sup>研究发现,在重症急性胰腺炎 (SAP) 中自噬泡增多、Beclin-1 和 LC3-II 表达增加,同时伴随 p62 增加是自噬过度 and 自噬受损的标志;给予自噬抑制剂 3- 甲基嘌呤 (3-MA) 能抑制自噬泡生成,且改善 SAP。所以,在 SAP 中存在自噬的过表达,过度的自噬可能诱发与凋亡相关的自噬性细胞死亡而损伤胰腺,通过抑制过度自噬可减轻胰腺损伤。

**3.3 NF- $\kappa$ B 对胰腺自噬的调节作用:**经上述已知,在脓毒症胰腺损伤中 NF- $\kappa$ B 活化。NF- $\kappa$ B 是序列特异性转录因子,参与炎症反应和免疫反应,通常以二聚体的形式与 NF- $\kappa$ B 抑制因子 (I $\kappa$ B) 蛋白或 DNA 结合的方式存在。只有当细胞受到各种胞外刺激后, I $\kappa$ B 激酶被激活,导致 I $\kappa$ B 蛋白磷酸化、泛素化,然后被降解, NF- $\kappa$ B 才能被释放发挥作用。既往认为 NF- $\kappa$ B 是一种抗自噬因子,自噬可降解 I $\kappa$ B 从而活化 NF- $\kappa$ B 来抑制自噬,阻止自噬“爆发”和自噬性细胞死亡。但是研究表明,在急性坏死性胰腺炎中, NF- $\kappa$ B 活化增强可促进自噬<sup>[30]</sup>。其机制可能为降低 I $\kappa$ B $\alpha$  的表达,抑制自噬可使 NF- $\kappa$ B 表达下降<sup>[29]</sup>。所以,在脓毒症中 NF- $\kappa$ B 活化促进过度自噬介导细胞自噬性死亡可能是胰腺损伤的机制之一。

**3.4 LAMP 缺乏与胰腺损伤:**自噬体的形成、自噬体与溶酶体融合、自噬溶酶体对内容物的降解组成了完整的自噬环节,其中任何一个环节受损,都会导致自噬无法完成。Wan 等<sup>[29]</sup>在 LPS 和雨蛙素诱导胰腺损伤的研究中发现吞噬泡过度积累且与 p62、LC3-II 共存,提示可能是自噬体和溶酶体融合或自噬溶酶体对内容物的降解障碍导致了自噬流受损。

LAMP 是高度糖基化的蛋白质,由较大的位于膜外的高度糖基化的 N 端结构域、跨膜结构域和较短的膜内的 C 端结构域组成。LAMP 可保护溶酶体膜和胞质不受酸性水解酶的作用,并调控溶酶体与自噬体的融合、溶酶体蛋白水解酶的活性和吞噬作用<sup>[31]</sup>,然而,其跨膜区域边界附近的糖基化程度低在病理条件下易发生蛋白水解酶裂解。Mareninova 等<sup>[27]</sup>研究发现,在酒精性和非酒精性胰腺炎动物模型以及人类胰腺炎中 LAMP-1 和 LAMP-2 均明显降低;Zhu 等<sup>[32]</sup>的研究同样证实胰腺炎动物模型胰腺组织中 LAMP-2 减少。但是胰腺炎并不触发 LAMP 的去糖基化,而是通过组织蛋白酶 B (CatB) 介导的其在腔和跨膜区域边界附近的裂解而降解的,药物抑制或基因敲除 CatB 可减轻胰腺炎症状;另外, LAMP-2 敲除可造成自噬受损、腺泡细胞液化,最终发展至与胰腺炎特征相似的胰腺损伤<sup>[27]</sup>;通过艾塞那肽可下调 LAMP-2 抑制自噬,从而诱导胰腺外分泌细胞 (AR42J 细胞) 凋亡;而 LAMP-2 过表达可拮抗艾塞那肽的细胞毒性<sup>[33]</sup>,然而艾塞那肽并不改变 CatB 活性<sup>[33]</sup>,微小 RNA-352 (miR-352) 从基因水平亦可下调 LAMP-2,损伤自噬<sup>[34]</sup>。

因此, LAMP-2 下调介导的自噬受损可能是各类胰腺损伤的重要机制,其下调可能与 CatB 对其的异常降解有关,但这并不是导致 LAMP-2 下调的唯一因素;上调 LAMP-2 可能改善胰腺损伤。

### 4 结语与展望

脓毒症会导致胰腺发生严重分泌障碍和炎症性病理改变。基础自噬对维持胰腺的正常功能发挥重要作用。在脓毒症导致的胰腺损伤中,适量自噬可保护胰腺,然而过度自噬会造成腺泡细胞发生与凋亡相似的自噬性细胞死亡而加重胰腺损伤。过度自噬可能与 NF- $\kappa$ B 活化和 LAMP-2 减少相关。因此,自噬对脓毒症胰腺损伤的调节发挥着重要作用,恢复正常的自噬流可能是未来治疗脓毒症胰腺损伤、降

低脓毒症病死率的关键机制。然而,由于自噬的调节网络复杂,还有许多机制尚未阐明,例如:LAMP降解除CatB之外的其他机制、自噬溶酶体降解障碍与溶酶体的pH值是否有关;液泡三磷酸腺苷酶(v-ATP)和AAA三磷酸腺苷酶(AAA ATP)是否在其中发生病理变化;自噬受损与自噬性细胞死亡的关系如何;Bcl-2等与自噬和凋亡双相关的分子在自噬性细胞死亡中的调节作用如何等,均有待进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [3] Kempker JA, Martin GS. The changing epidemiology and definitions of sepsis [J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37 (2): 165-179. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.002.
- [4] Lyle NH, Pena OM, Boyd JH, et al. Barriers to the effective treatment of sepsis: antimicrobial agents, sepsis definitions, and host-directed therapies [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1323: 101-114. DOI: 10.1111/nyas.12444.
- [5] 胡限, 祝益民, 陈卫坚, 等. 脓毒症与非脓毒症死亡患儿胰腺功能的病理特征分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23 (2): 157-162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.02.010.  
Hu X, Zhu YM, Chen WJ, et al. Pancreatic function in non-survival patients with sepsis and non-sepsis [J]. *Chin J Emerg Med*, 2014, 23 (2): 157-162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.02.010.
- [6] Liu Z, Shi Q, Liu J, et al. Innate immune molecule surfactant protein D attenuates sepsis-induced acute pancreatic injury through modulating apoptosis and NF- $\kappa$ B-mediated inflammation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17798. DOI: 10.1038/srep17798.
- [7] McEwan DG. Host-pathogen interactions and subversion of autophagy [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61 (6): 687-697. DOI: 10.1042/EBC20170058.
- [8] 陈胜利, 黄锦达, 曾其毅, 等. 自噬和线粒体辅酶Q对急性脓毒症大鼠胰腺外分泌功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (2): 86-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.002.  
Chen SL, Huang JD, Zeng QY, et al. Effect of autophagy and mitochondrial coenzyme Q on exocrine function of pancreas in rats with acute sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (2): 86-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.002.
- [9] 陆志峰, 赵丽, 王胜, 乌司他丁对脓毒症大鼠胰腺外分泌功能的保护作用及机制研究 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2018, 39 (2): 51-55. DOI: 10.16118/j.1008-0392.2018.02.010.  
Lu ZF, Zhao L, Wang S. Protective effect of ulinastatin on pancreatic exocrine function in rats with sepsis and related mechanisms [J]. *J Tongji Univ (Medical Science)*, 2018, 39 (2): 51-55. DOI: 10.16118/j.1008-0392.2018.02.010.
- [10] Gupta P, Choudhury S, Ghosh S, et al. Dietary pomegranate supplement alleviates murine pancreatitis by modulating Nrf2-p21 interaction and controlling apoptosis to survival switch [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 66: 17-28. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.12.009.
- [11] Zhao Q, Tang X, Huang J, et al. Melatonin attenuates endoplasmic reticulum stress in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2018, 47 (7): 884-891. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001082.
- [12] Tribl B, Filipp D, Bodeker H, et al. Pseudomonas pneumonia-mediated sepsis induces expression of pancreatitis-associated protein-1 in rat pancreas [J]. *Pancreas*, 2004, 29 (1): 33-40. DOI: 10.1097/00006676-200407000-00053.
- [13] Wang X, Ge QM, Bian F, et al. Inhibition of TLR4 protects rat islets against lipopolysaccharide-induced dysfunction [J]. *Mol Med Res*, 2017, 15 (2): 805-812. DOI: 10.3892/mmr.2016.6097.
- [14] DU SC, Ge QM, Lin N, et al. ROS-mediated lipopolysaccharide-induced apoptosis in INS-1 cells by modulation of Bcl-2 and Bax [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2012, 58 Suppl: OL1654-1659.
- [15] 唐育鹏, 莫武桂, 黄维真, 等. 脓毒症患儿血清炎症因子水平变化及其与胰腺功能指标的相关性研究 [J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45 (8): 105-107. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.08.037.  
Tang YP, Mo WG, Huang WZ, et al. Changes of serum inflammatory factors in children with sepsis and their correlation with pancreatic function indexes [J]. *Chin Clin Dr*, 2017, 45 (8): 105-107. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.08.037.
- [16] Jaworek J, Tudek B, Kowalczyk P, et al. Effect of endotoxemia in suckling rats on pancreatic integrity and exocrine function in adults: a review report [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 6915059. DOI: 10.1155/2018/6915059.
- [17] Li Y, Zhou ZG, Xia QJ, et al. Toll-like receptor 4 detected in exocrine pancreas and the change of expression in cerulein-induced pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2005, 30 (4): 375-381. DOI: 10.1097/01.mpa.0000160959.21580.41.
- [18] Ding SQ, Li Y, Zhou ZG, et al. Toll-like receptor 4-mediated apoptosis of pancreatic cells in cerulein-induced acute pancreatitis in mice [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9 (6): 645-650.
- [19] Pan LF, Yu L, Wang LM, et al. Augmenter of liver regeneration (ALR) regulates acute pancreatitis via inhibiting HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10 (2): 402-410.
- [20] Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms [J]. *J Pathol*, 2010, 221 (1): 3-12. DOI: 10.1002/path.2697.
- [21] Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 107-132. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154005.
- [22] 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.
- [23] Mukhopadhyay S, Panda PK, Sinha N, et al. Autophagy and apoptosis: where do they meet? [J]. *Apoptosis*, 2014, 19 (4): 555-566. DOI: 10.1007/s10495-014-0967-2.
- [24] Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (1): 1-222. DOI: 10.1080/15548627.2015.1100356.
- [25] Iwahashi K, Hikita H, Makino Y, et al. Autophagy impairment in pancreatic acinar cells causes zymogen granule accumulation and pancreatitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503 (4): 2576-2582. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.018.
- [26] Diakopoulos KN, 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.003.
- [27] Mareninova OA, Sandler 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. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.07.006.
- [28] Scott RC, Juhász G, Neufeld TP. Direct induction of autophagy by Atg1 inhibits cell growth and induces apoptotic cell death [J]. *Curr Biol*, 2007, 17 (1): 1-11. DOI: 10.1016/j.cub.2006.10.053.
- [29] Wan J, Chen J, Wu D, et al. Regulation of autophagy affects the prognosis of mice with severe acute pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63 (10): 2639-2650. DOI: 10.1007/s10620-018-5053-0.
- [30] Yang S, Bing M, Chen F, et al. Autophagy regulation by the nuclear factor  $\kappa$ B signal axis in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2012, 41 (3): 367-373. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31822a9b05.
- [31] Eskelinen EL. Roles of LAMP-1 and LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy [J]. *Mol Aspects Med*, 2006, 27 (5-6): 495-502. DOI: 10.1016/j.mam.2006.08.005.
- [32] Zhu H, Yu X, Zhu S, et al. The fusion of autophagosome with lysosome is impaired in L-arginine-induced acute pancreatitis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (9): 11164-11170.
- [33] Li Z, Zhu S, Huang L, et al. Exendin-4 impairs the autophagic flux to induce apoptosis in pancreatic acinar AR42J cells by down-regulating LAMP-2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496 (2): 294-301. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.037.
- [34] Song Z, Huang Y, Liu C, et al. miR-352 participates in the regulation of trypsinogen activation in pancreatic acinar cells by influencing the function of autophagic lysosomes [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (13): 10868-10879. DOI: 10.18632/oncotarget.24220.

(收稿日期: 2019-10-21)