

• 综述 •

坏死性凋亡在急性胰腺炎作用机制中的研究进展

林钰洁¹ 肖继红² 刘鑫¹ 马向丽¹ 焦超泽¹ 李培武¹¹兰州大学第二医院急救中心,甘肃兰州 730030; ²兰州大学第二医院健康管理中心,甘肃兰州 730030

通信作者:李培武, Email: lipei@lzu.edu.cn

【摘要】 急性胰腺炎(AP)是一种常见的、具有潜在威胁性的胰腺疾病,且有部分患者最终发展为重型急性胰腺炎(SAP)。目前针对AP的治疗方法仍以补液、抗感染等对症支持治疗为主,这种缺乏特异性的治疗方式是AP,尤其是SAP患者病死率居高不下的主要原因。胰蛋白酶原过早活化是AP发病机制中最重要的病理性细胞事件。胰蛋白酶在释放后,会引起腺泡细胞内外的自我消化,尤其是组织蛋白酶B的释放还会引起一种与天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)无关的调节性细胞死亡(RCD),即坏死性凋亡,其与AP的病程进展及预后密切相关。因此,未来有必要进一步研究坏死性凋亡在AP发生发展过程中的作用机制。本文对坏死性凋亡的机制以及与AP相关的研究进展进行综述,旨在为AP的发病机制和治疗提供新的认识,促进靶向性更好的药物开发。

【关键词】 急性胰腺炎; 调节性细胞死亡; 坏死性凋亡; 自噬; 铁死亡**基金项目:** 国家临床重点专科(2014-1)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211125-01783

Research progress in mechanism of necroptosis in acute pancreatitisLin Yujie¹, Xiao Jihong², Liu Xin¹, Ma Xiangli¹, Jiao Chaoze¹, Li Peiwu¹¹Department of Emergency, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China; ²Health Management Center, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: Li Peiwu, Email: lipei@lzu.edu.cn

【Abstract】 Acute pancreatitis (AP) is a common and potentially threatening disease of the pancreas, and some patients eventually develop to severe acute pancreatitis (SAP). Symptomatic support therapies such as rehydration therapy and anti-infection are still the main treatments. Lacking specific therapies is the main reason for the high mortality of AP patients, especially those with SAP. Premature trypsinogen activation is the most important pathologic cellular event in the pathogenesis of AP. The release of trypsin can cause self-digestion inside and outside of acinar cells, especially the release of cathepsin B can also cause a caspase-unrelated regulatory cell death (RCD) known as necroptosis, which is closely related to the development and prognosis of AP. Therefore, it is necessary to further study the mechanism of necroptosis in the occurrence and development of AP. This article reviews the mechanism of necroptosis and the research progress related to AP, in an attempt to provide a new understanding of the pathogenesis and treatment of AP, and promote the better target drug development.

【Key words】 Acute pancreatitis; Regulated cell death; Necroptosis; Autophagy; Ferroptosis**Fund program:** National Key Clinical Speciality (2014-1)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211125-01783

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是指多种病因(我国以胆源性疾病、高脂血症、酗酒因素最常见)^[1]引起的胰腺病理性细胞通路和细胞器功能障碍,最终导致胰腺腺泡细胞死亡。病情严重时,AP患者可继发局部及全身炎症反应综合征(system inflammatory reaction syndrome, SIRS)和(或)多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)等严重并发症^[2-3]。AP起病急、病情重、并发症多,且发病率呈逐年升高趋势^[4]。一项研究表明,全球每年AP发病率为34/10万^[5],总病死率约为5%,其中重型急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者的病死率可接近20%。截至目前,临床上还没有针对性治疗AP的特效药。胰蛋白酶原过早活化最终导致腺泡细胞损伤和死亡是AP最主要的病理反应,

而随着研究的深入,发现坏死性凋亡作为调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)的形式之一,在AP所致腺泡细胞死亡机制及胰蛋白酶过早活化中扮演着非常重要的角色^[6]。

腺泡细胞内蛋白酶过早激活导致细胞损伤和死亡,而腺泡细胞死亡的类型(包括坏死、凋亡、自噬、坏死性凋亡及焦亡等)决定了疾病的严重程度^[7]。最初,细胞凋亡被认为是RCD的唯一形式,而坏死被认为是一种非调节性细胞意外死亡(accidental cell death, ACD)的过程。但近年的研究表明,坏死不一定是随意或自发的,也可以是被严格控制的,这些可被调节的坏死形式包括坏死性凋亡、铁死亡、自噬、线粒体通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT)依赖性坏死、焦亡等,其中坏死性凋亡是最典型的调

节性坏死形式之一^[8]。坏死性凋亡涉及受体相互作用蛋白激酶 1/受体相互作用蛋白激酶 3/混合谱系激酶结构域 (receptor interacting protein kinase/receptor interacting protein kinase/mixed lineage kinase like, RIPK1/RIPK3/MLKL) 通路的激活,具有坏死和凋亡的共同特征,也就是说坏死性凋亡受到多个基因的积极调控,通过激活特定的死亡信号通路有序、有规律地完成。因此,对于 AP 等典型的坏死相关疾病,坏死性凋亡的发现可能为有效调控炎性病变、改善疾病预后提供一个潜在的靶点。

1 坏死性凋亡的概述

坏死性凋亡是一种受调控、促炎症、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 非依赖的坏死细胞死亡形式,其启动可由多种刺激因素触发,但大多数需要细胞死亡受体和配体的相互作用。目前已知的坏死性凋亡配体包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、凋亡相关蛋白因子配体 (factor associated suicide ligand, FasL) 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL),这些配体对应的激活受体是肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR)、凋亡相关蛋白因子 (factor of associated suicide, Fas) 和 TRAIL 受体 (TRAIL receptor, TRAILR)^[9]。坏死性凋亡的关键介质包含 RIPK1、RIPK3 和 MLKL,其中 RIPK1 是死亡受体信号转导的关键,RIPK3 是 MLKL 的激活剂,MLKL 是坏死信号通路的终末介质。这些蛋白质协调不同的多蛋白复合物的形成来执行细胞死亡。在自磷酸化后,RIPK3 与假激酶 MLKL 结合并使其磷酸化^[10]。活化的 MLKL 聚集并运输到细胞质膜,并在此诱导细胞质膜通透性改变和细胞死亡^[11]。

2 坏死性凋亡的重要介质及相关通路

基于 TNFR 介导的信号通路对坏死性凋亡进行了广泛的研究。TNF 与 TNFR1 结合可招募 RIPK1、1 型相关死亡域 (type 1 associated death domain, TRADD)、TNF 受体相关因子 2 (TNF receptor associated factor 2, TRAF2) 和细胞凋亡抑制因子 1/2 (cellular inhibitors of apoptosis 1/2, c-IAP1/2) 等多个蛋白形成受体相关复合物 (复合物 I)^[12],促进包括 RIPK1 在内的相关蛋白质泛素化,从而导致线性泛素链组装复合物 (linear ubiquitin chain assembly complex, LUBAC) 的募集和线性泛素链的添加^[13]。不同泛素链作为激酶复合物的平台可激活核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路以及丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路。这些信号事件诱导促生存和促炎症基因的表达。泛素水解酶和去泛素酶通过从蛋白质中去除不同的泛素链来限制信号转导,以对抗这些影响^[14]。一旦去泛素化,RIPK1 被释放到细胞质中,通过自磷酸化而自动激活^[15]。有趣的是,在小鼠细胞中,TNF 介导的坏死性凋亡的激活可以刺激已经存在于 TNFR1 复合体中的 RIPK1 自磷酸化^[16]。然而,一种由死亡结构域相关蛋白 (Fas associated via death domain protein, FADD)、caspase-8 和细胞型 Fas 相关死亡域样白细胞介素-1 β 转换酶抑制蛋白 (cellular

FADD-like interleukin-1 β converting enzyme inhibitory protein, c-FLIP) 组成的蛋白复合物可以结合 RIPK1,并通过 caspase-8 介导的 RIPK1 在 D324 位点的切割来调节 RIPK1 的坏死和凋亡潜能^[17]。只有当 caspase-8 被抑制、耗尽或未充分激活时,坏死性凋亡信号才能被激活,随后 RIPK1 与 RIPK3 结合,RIPK3 发生自磷酸化^[18],抑制磷酸化可以限制 RIPK1 的自动激活和细胞死亡诱导^[19]。

坏死性凋亡的第 2 个关键介质是 RIPK3,RIPK3 是该细胞死亡形式信号通路的基石之一,其磷酸化位点 S227 在 MLKL 结合、激活和坏死性凋亡执行中起关键作用^[20]。RIPK3 是活性磷酸化 RIPK1 的主要伙伴,这两种蛋白都通过 RIP 同型相互作用基序 (RIP homotypic interaction motif, RHIM) 结构域相互作用,形成淀粉样蛋白结构,并最终组装成复合物 II c (坏死小体)^[21]。敲入 RIPK1 突变基因使 RHIM 相互作用失活,可抑制 RIPK3 激活并且阻碍坏死性凋亡进展^[22]。RIPK1 和 RIPK3 磷酸化后获得激酶活性,并进一步磷酸化 MLKL,使其获得活性。有研究指出,RIPK3 实际在细胞核中激活 MLKL,随后 RIPK3-MLKL 复合物转移到细胞质中^[23]。另外,相关研究表明,RIPK3 具有两种与细胞死亡相关的功能:① 通过 MLKL 靶向激酶活性诱导坏死性凋亡;② 通过预防以 RHIM 为基础的 RIPK1 依赖性细胞凋亡 (RIPK1-dependent apoptosis, RDA) 而产生抗凋亡作用^[24]。已有研究证实,坏死凋亡抑制剂-1 (necrostatin-1, Nec-1) 可通过抑制 RIPK3 蛋白表达改善脑细胞程序性坏死^[25]。期待之后能够发现新的抑制剂以同时抑制坏死性凋亡和凋亡。

MLKL 是坏死性凋亡机制信号通路的终末阶段以及不可或缺的元素。作为坏死小体的一部分,MLKL 是活性磷酸化 RIPK3 的下游底物。如上所述,RIPK3 激活 MLKL 这一过程可能主要发生在细胞核中,随后磷酸化的 RIPK3-MLKL 复合物输出到细胞质中形成坏死小体。坏死小体在胞质重新组装后,活性 MLKL 形成淀粉样低聚体并移动到细胞质膜,导致细胞质膜破损,通透性改变,细胞内外离子失衡,内容物漏出,形成了细胞死亡的终末阶段^[23]。一项观察性研究显示,磷酸化的 MLKL 可被外泌体隔离,由此从细胞中清除^[26]。这一新发现可有助于解释在树突状细胞中观察到的现象,即 RIPK3 激活和 MLKL 磷酸化导致炎症变化和白细胞介素 (interleukin, IL) 释放,而没有显著的细胞死亡。胞外小泡中磷酸化 MLKL 的释放是该蛋白的坏死性凋亡活性自我限制的一种机制^[27],故该机制可被认为是预防 MLKL 介导的坏死性凋亡的一种手段,但这一推测需要进一步研究证实。

近年来研究显示,在坏死性凋亡过程中,细胞膜完整性丧失之前,质膜外侧出现了依赖于 MLKL 的钙内流和磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 的暴露。作为此过程的一部分,质膜碎片 (“气泡”) 从细胞表面释放出来^[28]。这一过程与内吞体分选转运复合体 (endosomal sorting complex for transport, ESCRT) 蛋白的功能有关,ESCRT 蛋白是内体运输和多囊体形成所必需的。ESCRT 蛋白活性可以维持质膜结

构的完整性,从而阻止膜通透性改变,避免发生坏死性凋亡。似乎 ESCRT 活性能够使发生坏死性凋亡的细胞复苏^[29-30]。因此,精确调控上述坏死性凋亡的重要介质(RIPK1、RIPK3、MLKL 和 ESCRT)对于维持细胞存活、制衡凋亡以及坏死性凋亡至关重要。

3 坏死性凋亡与 AP 的关系

AP 发病机制中的核心细胞事件包括病理性钙信号、线粒体功能障碍、腺泡细胞和巨噬细胞中胰蛋白酶原的过早激活、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)、未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)和自噬受损^[6]。通常认为,AP 起源于过早激活的消化蛋白酶引起的腺泡细胞损伤或死亡。在最初的损伤后,炎症细胞常被招募到胰腺,可导致机体发生 SIRS 和 MOF。当 AP 发生时,常规干预手段主要集中在治疗腺泡细胞坏死后相关并发症,而不是直接调节坏死,因为传统观念认为腺泡细胞坏死是一种不受调控的急性死亡过程。但随着研究的深入及 RCD 概念的出现,研究人员发现如果在腺泡细胞死亡发生的上游部位进行及时、有效、根本的抑制,可以大大减轻胰腺局部和全身炎症,从源头上避免腺泡细胞死亡后许多下游因素对 AP 病程的干扰,将产生立竿见影的效果。相关研究表明,坏死性凋亡是实验性重症胰腺炎小鼠腺泡细胞体外最主要的死亡形式^[31],因此,它可能是有效调控胰腺炎症损伤的潜在靶点。He 等^[18]利用蛙皮素在 RIPK3 敲除小鼠中诱导 AP 模型,发现与野生型 AP 模型小鼠相比,基因敲除小鼠胰腺组织未出现明显组织学改变,血清淀粉酶水平明显降低,这表明 AP 小鼠中发生了 RIPK3 依赖的腺泡细胞坏死性凋亡。Wu 等^[32]的研究表明,与野生型 AP 模型小鼠相比,MLKL 基因敲除的 AP 模型小鼠的坏死胰腺腺泡细胞数量明显减少,提示由 MLKL 参与的胰腺腺泡细胞坏死性凋亡可能提供了治疗 AP 的新靶点。然而,在近期的实验中,Boonchan 等^[33]对 RIPK3 或 MLKL 缺陷小鼠(分别是 RIPK3^{-/-}或 MLKL^{-/-}小鼠)注射雨蛙素,并评估了坏死性凋亡在 AP 中的作用,发现与对照组相比,RIPK3^{-/-}和 MLKL^{-/-}小鼠的胰腺水肿与炎症细胞浸润程度更明显。上述结果提示,RIPK3 和 MLKL 介导的坏死性凋亡对 AP 有保护作用。

目前的研究结果更倾向于抑制坏死性凋亡能为 AP 带来有益的影响,未来需要更多的研究来确定该结论是否正确。总之,AP 早期存在大量通过坏死性凋亡形式死亡的腺泡细胞,无论坏死性凋亡促进还是抑制 AP 的进展,靶向调控坏死性凋亡都可能有效减轻胰腺炎症损伤及坏死程度。

4 AP 中坏死性凋亡与其他 RCD

腺泡细胞死亡仅是 AP 早期的组织学改变,但其对 AP 发病及进展的影响尚不清楚。AP 中坏死性凋亡和其他经典致病机制可能相互影响和制约。

4.1 凋亡:凋亡是程序性细胞死亡的“干净形式”,通过一系列事件激活 caspases,进而消化多种底物,导致细胞活力丧失。凋亡细胞将死亡信息传达给环境,并在其表面暴露出“吃我”的信号,使凋亡小体被吞噬,确保凋亡细胞死亡

不会引起炎症反应^[34-35]。细胞凋亡主要分为 2 种途径:① 外部途径:由 TNFR 或 Fas 受体等死亡受体激活引发,由 caspase-8 介导,最终激活 caspase-3;② 内在途径:由多种微环境干扰引起,包括(但不限于)生长因子的退出、DNA 损伤、ERS、活性氧(reactive oxygen species, ROS)超载、复制应激、微管改变或有丝分裂缺陷,最终改变线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)^[35-36]。caspase-8 最初被认为参与了外源性凋亡的发生,随后的研究表明,caspase-8 也被发现参与了坏死性凋亡的途径,caspase-8 可以通过抑制坏死、凋亡途径来拯救细胞死亡^[36]。

4.2 自噬:自噬也是 RCD 的一种,自噬是细胞清除受损、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所需要的主要分解代谢过程。自噬的解除与许多疾病的发病机制有关,包括神经退行性疾病和炎症性疾病以及癌症。自噬主要有巨噬、微噬和伴侣介导自噬 3 种类型^[35,37]。自噬相关蛋白(autophagy-related proteins, ATGs) ATG16L1 是自噬的关键蛋白之一,其可以通过调节含有 RHIM 的蛋白,特别是 Z-DNA 结合蛋白 1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)的周转来限制坏死性凋亡信号的传导。ATG16L1 已被证明在多种体内外系统中对 TNF 介导的细胞死亡信号的调控起关键作用^[38]。

4.3 铁死亡:铁死亡是一种铁和脂毒性依赖的 RCD,最初在 2003 年被观察到,使用 Erastin(一种来自高含量筛选的细胞通透性化合物)选择性地杀死具有致癌 RAS 基因突变的基因工程细胞,而不是正常细胞。2012 年, Brent Stockwell 正式使用“铁死亡”一词来描述由 Erastin 诱导的一种铁依赖形式的非凋亡性 RCD^[39]。铁死亡的发生与 caspase、坏死成分以及自噬的机制无关,其主要表现为坏死形态,主要是线粒体改变,包括收缩、电子致密超微结构、嵴减少或消失以及线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)破裂,并且可能与损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)有关^[35,39]。研究显示,铁死亡和坏死性凋亡与 AP 所致的肾脏损伤有关,抑制铁死亡和坏死性凋亡在小鼠的 AP 模型中显示出保护作用^[40]。

5 总结

AP 是临床常见的急腹症,具有潜在的致命性和治疗难度。触发 AP 的一个中心机制是胰蛋白酶原的过早激活,并由此而导致的胰腺腺泡细胞损伤和坏死,其中坏死性凋亡是腺泡细胞死亡形式的重要机制之一。目前,坏死性凋亡正逐渐成为炎症性疾病领域的一个重要课题,现有研究仅探讨了 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路对 AP 腺泡细胞坏死性凋亡的影响,而 RIPK 非依赖性通路调控也参与了坏死性凋亡,但其机制尚不清楚。因此,坏死性凋亡可能是 AP 干预治疗的潜在靶点,但坏死性凋亡在 AP 中具体的作用机制仍需进一步阐明。除坏死性凋亡外,其他类型的 RCD 形式,包括铁死亡、MPT 介导的调控坏死和焦亡等,也通过不同的信号通路和靶点在调控细胞死亡中发挥重要作用,而且其之间相互交错形成了一个错综复杂的关系网,具体机制还需要进一步深入

研究。总之,将坏死性凋亡作为切入点,对AP细胞死亡的初始层面进行有效、靶向性强的调控,具有直接、明确、完整等优点。坏死性凋亡的发现为丰富AP的分子机制和生化途径、开发更多靶向性治疗方式的研究建立了新的平台,具有重要的临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张娜,张海燕,郭晓红,等.中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的Meta分析[J/OL].中华消化病与影像杂志(电子版),2016,6(2):71-75. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2016.02.006.
- [2] Lugea A, Waldron RT, Mareninova OA, et al. Human pancreatic acinar cells: proteomic characterization, physiologic responses, and organellar disorders *in vivo* pancreatitis [J]. Am J Pathol, 2017, 187(12): 2726-2743. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.017.
- [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.
- [4] 王映珍,蒙雁飞,马莉,等.胰腺炎相关ARDS的诊治进展[J].中华危重病急救医学,2021,33(9):1149-1152. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210201-00188.
- [5] Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(3): 175-184. DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5.
- [6] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis [J]. The Lancet, 2020, 396(10252): 726-734.
- [7] Sandler M, Mayerle J, Lerch MM. Necrosis, apoptosis, necroptosis, pyroptosis: it matters how acinar cells die during pancreatitis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2016, 2(4): 407-408. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.007.
- [8] Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation [J]. Nature, 2015, 517(7534): 311-320. DOI: 10.1038/nature14191.
- [9] Wang G, Qu FZ, Li L, et al. Necroptosis: a potential, promising target and switch in acute pancreatitis [J]. Apoptosis, 2016, 21(2): 121-129. DOI: 10.1007/s10495-015-1192-3.
- [10] Murphy JM, Czabotar PE, Hildebrand JM, et al. The pseudokinase MLKL mediates necroptosis via a molecular switch mechanism [J]. Immunity, 2013, 39(3): 443-453. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.06.018.
- [11] Samson AL, Zhang Y, Geoghegan ND, et al. MLKL trafficking and accumulation at the plasma membrane control the kinetics and threshold for necroptosis [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3151. DOI: 10.1038/s41467-020-16887-1.
- [12] Khan I, Yousif A, Chesnokov M, et al. A decade of cell death studies: breathing new life into necroptosis [J]. Pharmacol Ther, 2021, 220: 107717. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107717.
- [13] Haas TL, Emmerich CH, Gerlach B, et al. Recruitment of the linear ubiquitin chain assembly complex stabilizes the TNF-R1 signaling complex and is required for TNF-mediated gene induction [J]. Mol Cell, 2009, 36(5): 831-844. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.10.013.
- [14] Lork M, Verhelst K, Beyaert R. CYLD, A20 and OTULIN deubiquitinases in NF- κ B signaling and cell death: so similar, yet so different [J]. Cell Death Differ, 2017, 24(7): 1172-1183. DOI: 10.1038/cdd.2017.46.
- [15] Kist M, Vucic D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications [J]. EMBO J, 2021, 40(5): e106700. DOI: 10.15252/embj.2020106700.
- [16] Newton K, Wickliffe KE, Maltzman A, et al. RIPK1 inhibits ZBP1-driven necroptosis during development [J]. Nature, 2016, 540(7631): 129-133. DOI: 10.1038/nature20559.
- [17] Lalaoui N, Boyden SE, Oda H, et al. Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease [J]. Nature, 2020, 577(7788): 103-108. DOI: 10.1038/s41586-019-1828-5.
- [18] He SD, Wang L, Miao L, et al. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α [J]. Cell, 2009, 137(6): 1100-1111. DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.021.
- [19] Delanghe T, Dondelinger Y, Bertrand MJM. RIPK1 Kinase-dependent death: a symphony of phosphorylation events [J]. Trends Cell Biol, 2020, 30(3): 189-200. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.12.009.
- [20] Sun LM, Wang HY, Wang ZG, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase [J]. Cell, 2012, 148(1-2): 213-227. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.031.
- [21] Orozco S, Yatim N, Werner MR, et al. RIPK1 both positively and negatively regulates RIPK3 oligomerization and necroptosis [J]. Cell Death Differ, 2014, 21(10): 1511-1521. DOI: 10.1038/cdd.2014.76.
- [22] Lin J, Kumari S, Kim C, et al. RIPK1 counteracts ZBP1-mediated necroptosis to inhibit inflammation [J]. Nature, 2016, 540(7631): 124-128. DOI: 10.1038/nature20558.
- [23] Weber K, Roelandt R, Bruggeman I, et al. Nuclear RIPK3 and MLKL contribute to cytosolic necrosome formation and necroptosis [J]. Commun Biol, 2018, 1: 6. DOI: 10.1038/s42003-017-0007-1.
- [24] Mandal P, Berger SB, Pillay S, et al. RIP3 induces apoptosis independent of pro-necrotic kinase activity [J]. Mol Cell, 2014, 56(4): 481-495. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.10.021.
- [25] 许佳俊,陈文桐,姚建立.程序性坏死特异性抑制剂-1可抑制心搏骤停后大鼠脑细胞程序性坏死并改善脑损伤[J].中华危重病急救医学,2021,33(1):74-78. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200710-00509.
- [26] Yoon S, Kovalenko A, Bogdanov K, et al. MLKL, the protein that mediates necroptosis, also regulates endosomal trafficking and extracellular vesicle generation [J]. Immunity, 2017, 47(1): 51-65. e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.001.
- [27] Conos SA, Chen KW, De Nardo D, et al. Active MLKL triggers the NLRP3 inflammasome in a cell-intrinsic manner [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(6): E961-E969. DOI: 10.1073/pnas.1613305114.
- [28] Gong YN, Guy C, Olauson H, et al. ESCRT-III acts downstream of MLKL to regulate necroptotic cell death and its consequences [J]. Cell, 2017, 169(2): 286-300. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.020.
- [29] Itakura A, McCarty OJ. Pivotal role for the mTOR pathway in the formation of neutrophil extracellular traps via regulation of autophagy [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 305(3): C348-C354. DOI: 10.1152/ajpcell.00108.2013.
- [30] Shlomovitz I, Speir M, Gerlic M. Flipping the dogma-phosphatidylserine in non-apoptotic cell death [J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 139. DOI: 10.1186/s12964-019-0437-0.
- [31] Louhimo J, Steer ML, Perides G. Necroptosis is an important severity determinant and potential therapeutic target in experimental severe pancreatitis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2016, 2(4): 519-535. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.04.002.
- [32] Wu JF, Huang Z, Ren JM, et al. Mkl1 knockout mice demonstrate the indispensable role of Mkl1 in necroptosis [J]. Cell Res, 2013, 23(8): 994-1006. DOI: 10.1038/cr.2013.91.
- [33] Boonchan M, Arimochi H, Otsuka K, et al. Necroptosis protects against exacerbation of acute pancreatitis [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6): 601. DOI: 10.1038/s41419-021-03847-w.
- [34] Rosazza T, Warner J, Sollberger C. NET formation - mechanisms and how they relate to other cell death pathways [J]. FEBS J, 2021, 288(11): 3334-3350. DOI: 10.1111/febs.15589.
- [35] 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.
- [36] Kist M, Vucic D. Cell death pathways: intricate connections and disease implications [J]. EMBO J, 2021, 40(5): e106700. DOI: 10.15252/embj.2020106700.
- [37] 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.
- [38] Lim J, Park H, Heisler J, et al. Autophagy regulates inflammatory programmed cell death via turnover of RHIM-domain proteins [J]. Elife, 2019, 8: e44452. DOI: 10.7554/eLife.44452.
- [39] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. Cell Res, 2019, 29(5): 347-364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.
- [40] Mayerle J, Sandler M, Hegyi E, et al. Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 1951-1968. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.081.

(收稿日期: 2021-11-25)