

急性胰腺炎中程序性细胞死亡的研究进展

何天阳¹, 信立霞², 张佃良^{3*}

¹大连医科大学研究生院, 辽宁 大连

²滨州医学院烟台附属医院肾内科, 山东 烟台

³青岛市市立医院胃肠外科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年4月20日; 发布日期: 2024年5月11日

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)作为一种自限性腹部疾病, 未能及时有效地治疗或将发展成为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 往往导致毁灭性的炎症反应及器官障碍。在此过程中, 涉及紧密的信号通路和分子效应机制, 精准地调控程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD), 包括凋亡、自噬、程序性坏死、焦亡、铁死亡及铜死亡。针对PCD的探究, 了解其内在相互交错的级联通路, 有助于进一步探寻AP的发病机制, 为临床治疗找寻新的方向。

关键词

急性胰腺炎, 程序性细胞死亡, 铁死亡

Research Progress on Programmed Cell Death in Acute Pancreatitis

Tianyang He¹, Lixia Xin², Dianliang Zhang^{3*}

¹Graduate School of Dalian Medical University, Dalian Liaoning

²Department of Nephrology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

³Department of Gastrointestinal Surgery, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: Apr. 20th, 2024; published: May 11th, 2024

Abstract

Acute pancreatitis (AP) as a self-limiting abdominal disease, if not treated promptly and effectively, can develop into severe acute pancreatitis (SAP), often leading to destructive inflammatory

*通讯作者。

文章引用: 何天阳, 信立霞, 张佃良. 急性胰腺炎中程序性细胞死亡的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 503-511. DOI: 10.12677/acm.2024.1451455

reactions and organ dysfunction. In this process, closely linked signaling pathways and molecular effect mechanisms precisely regulate programmed cell death (PCD), including apoptosis, autophagy, programmed necrosis, necroptosis, ferroptosis, and cuproptosis. Exploring PCD and understanding its intrinsic interwoven cascade pathways can help further explore the pathogenesis of AP and seek new directions for clinical treatment.

Keywords

Acute Pancreatitis, Programmed Cell Death, Ferroptosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

AP 是临床常见的一种急腹症，常以胰腺组织水肿为主要特征，20%~30%的患者未及时治疗则会发展为胰腺继发性坏死甚至多器官衰竭，成为死亡率 30% 以上的 SAP [1]。当出现胰腺导管阻塞时，胰管内压力骤增，导致胰液排出不畅，周围富含消化酶的腺泡细胞受损，促使胰蛋白酶原异常释放，触发其他消化酶、激肽系统和补体的激活，导致胰腺自我消化[2]。在此过程中，诸如钙信号超载、线粒体功能障碍、胰蛋白酶原过早激活、内质网应激、未折叠蛋白反应等一系列机制相互交错，参与相关细胞死亡途径，最终导致 AP 早期胰腺损伤[3]。除此之外，胰液作为腹腔器官中强有力的分泌液，一旦与其他脏器直接接触，早期分泌的巨噬细胞在促炎趋势下与坏死组织区域反应形成大量炎性因子，导致全身性炎症反应综合征(SIRS) [4]，晚期当大量坏死性物质出现，最终触发一系列联级效应，导致继发性胰腺坏死、严重的败血症甚至感染性休克等[5]。1972 年研究者在电子显微镜中观察到一种细胞受调控的死亡方式 [6]，自此细胞死亡根据其整个生命周期中是否能受到程序介导的调控分为意外性细胞死亡(ACD)和 PCD。随着近年来对细胞死亡机制的研究，更多新的死亡模式被发现，而 PCD 中子程序在发生细胞死亡时相互关联[7]，不断平衡细胞内外的损伤刺激，通过程序调控和诱导相关应激信号，促使膜结合蛋白和胞质蛋白相互作用，引发转录变化和翻译后蛋白修饰[8]。而在炎症研究中，不论是代表细胞沉默表达的凋亡，还是代表细胞剧烈应对的焦亡和程序性坏死，以及后来发现的铁死亡和铜死亡等，针对这些细胞死亡方式的调控都对整个细胞乃至机体的稳态起到决定性作用[9]。因此，笔者就 AP 发生发展中相关联的细胞死亡途径及部分相关通路进行探讨总结，为后续实验研究、临床疾病干预提供新思路。

2. 凋亡

细胞凋亡最早是由 Kerr 等人，为描述不同条件下观察到的受控细胞死亡的过程所提出[10]。作为多细胞生物体的一种防御机制，为确保自身正常发育及维持内环境稳态，出现以核固缩、细胞皱缩、质膜出泡和脱氧核糖核酸断裂的方式的一种程序性死亡方式[11]。在发生细胞凋亡机制中，有多种途径参与其中。B 细胞淋巴瘤(Bcl-2)家族蛋白所介导的线粒体途径中，其中抑制凋亡的成员(如 Bcl-2、Bcl-XL)和促进凋亡的成员(如 Bax、Bak)发挥关键作用[12]，平衡这些蛋白的表达和活性决定了线粒体膜通透性的改变，一旦线粒体膜电位丧失，释放细胞内储存的细胞色素 C 等蛋白质，触发酶活性改变，最终导致细胞凋亡。有研究者发现，在 SAP 患者发生胰性脑病的模型中，通过下调 Bax 表达和上调 Bcl-2 表达，经信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)信号通路，可抑制 SAP 所导致的脑微血管内皮细胞凋亡[13]。死亡受体

途径中,配体与相应的死亡受体结合,激活受体内的死亡结构域,从而形成死亡诱导信号复合物(DISC),激活半胱氨酸蛋白酶家族(caspase),导致凋亡效应蛋白如 caspase-8 的活化[14],最终引发执行阶段的 caspase-3 和 caspase-7,促使细胞凋亡。近期有研究发现, Nimbolide 通过调节 NF- κ B/SIRT1 信号通路,下调 caspase-3 和 bax,同时上调 Bcl-2 的表达可以有效的抑制胰腺细胞凋亡,改善胰腺炎症[15]。内质网途径中,未折叠蛋白和错误折叠蛋白在内质网内积聚,引起过度的内质网应激反应[16],激活信号传导分子,包括特异性表达的转录因子,如内质网膜激酶-1 (IRE1)、蛋白激酶 RNA 样内切酶激活激酶(PERK)、CHOP 通路等。研究显示[17],针对消化酶羧基酯脂肪酶进行特定的 CEL 基因编码,通过蛋白质错误折叠依赖性途径增加胰腺炎的风险。此外,细胞周期调控中 p53 通路对细胞周期和发生 DNA 损伤时的调节至关重要,其活性增加可导致细胞周期停滞和凋亡的启动。研究显示, p53 基因敲除显著抑制 SAP 模型中腺泡凋亡和损伤,而通过上调内质网膜上的关键传感器蛋白激活转录因子 6 (ATF6)可显著增加 P53/AIFM2 通路的表达,加重细胞凋亡[18]。脂质信号分子途径中,通过脂质代谢和死亡受体的生成,同样参与调控细胞凋亡过程。前期研究显示,神经酰胺-1 磷酸转运蛋白(CPTP)生成保护肠粘膜免受损伤,防止肠道屏障功能障碍,并降低肠道通透性,从而预防 SAP 导致的肠道菌群易位[19]。可见在 AP 过程中,不论是早期炎症的出现或是晚期器官损伤中,细胞凋亡相关信号通路之间相互交叉和调控,形成了一个复杂而严密的网络,针对凋亡我们能不断探寻 SAP 新的治疗思路。

3. 自噬

自噬最早是由 De Duve [20]在 1963 年观察大鼠肝脏细胞中,为描述线粒体及其他细胞器在溶酶体内出现降解的现象所首次提出。该过程是包括对真核细胞中受损或老化的细胞器、细胞质、变性的蛋白、降解的大分子进行清除及循环再利用。围绕细胞自噬的发生发展,涉及自噬小泡的形成,包括启动阶段、ULK1 复合体的形成、自噬小泡的扩张和封闭,以及最终自噬小泡的融合和降解[21]。在启动阶段,细胞感应到外界信号,如营养限制、氧气供应不足或其他细胞应激情况时,会通过抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路[22]、激活蛋白激酶(AMPK) [23]或其他信号通路的调节来实现。研究表明在 SAP 中,增强 AKT/mTOR 的自噬通量能够抑制黄腐酚(Xn)带来的有益之处[24]。还发现肥胖小鼠胰腺中 p-AMPK 表达受到抑制,而 AICAR (AMPK 激动剂),通过上调 AMPK 表达发现其可预防胰腺损伤,并减轻 SAP 炎症反应[25]。ULK1 复合体的形成是自噬小泡起始的关键步骤,在自噬的早期阶段发挥着引导作用[26]。而自噬小泡的扩张和封闭涉及 Beclin-1 复合体的形成,促使自噬小泡的膜逐渐扩张,并最终形成封闭结构,使其内部环境与胞质隔离[27]。下调部分非编码 RNA (lncRNA)-PVT1 表达水平,可靶向调控 miR-30a-5p/Beclin-1 介导的自噬信号传导途径,以改善 SAP [28]。在自噬小泡的融合和降解阶段,自噬小泡与溶酶体融合,形成自噬体结构,被封闭的细胞成分受到酶的降解,产生小分子代谢产物可被细胞重新利用,例如氨基酸等[29]。早期的研究也证明[30], AP 所致的内毒素血症导致了腺泡细胞自噬过程的抑制,最终细胞发生空泡化,可见溶酶体蛋白的消耗在 AP 的早期发病中起着至关重要的作用。细胞自噬对于清除受损或过时的细胞器,提供细胞内新陈代谢产物,以及维持细胞内环境的稳态具有重要的生物学功能,而当下对于自噬在治疗 SAP 中的道路上需要我们进一步去探寻。

4. 程序性坏死

2005 年 Degterev 团队发现在未激活 caspase 家族的情况下,存在一条可选择性的非凋亡性细胞死亡途径,且区别于传统观念上不受控的细胞坏死途径,首次将此过程定义为程序性坏死[31]。而蛋白激酶 (RIPK1/RIPK3)通路在细胞程序性坏死中扮演着至关重要的角色。当细胞表面的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)受体被激活时, RIPK1 和 RIPK3 迅速形成一个复合体,即细胞内坏死复合体(necrosome)。并随后激活混

合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)致使其迁移到细胞膜上,通过形成孔道导致细胞膜破裂,最终表现出核碎裂、细胞器肿胀和质膜破裂等具有坏死形态特征的细胞死亡方式[32]。研究发现,雷公藤提取物(celastrol)通过抑制 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 的磷酸化及坏死体形成,减弱了线粒体产生的活性氧化物质(mtROS),改善线粒体失衡的膜电位,降低了蓝藻素诱导的小鼠 AP 模型[33]。与此类似,缺失特异性的 RIPK1 和 Fas 相关死亡区域(FADD)肠上皮细胞会表现出由 RIPK3 调控的严重性炎症病变[34]。同时 MLKL 含有可被 RIPK3 磷酸化的氨基酸残基,此时由支架结构域介导磷酸化的 MLKL 易位至质膜,经历结构域翻转过程后得以稳定其结构[35],而这一机制可能与分子伴侣热休克蛋白家族有关[36]。有研究表明,肠上皮细胞间连接处磷酸化 MLKL 的聚集可破坏质膜,同时与紧密连接相关蛋白(ZO-1)共同运输到细胞外周,加速毗邻细胞发生程序性坏死,这可作为炎症肠病和其他相关肠损伤的治疗靶点[37]。肠道是机体在应激或疾病状态下容易导致缺血的器官,研究已证实在大鼠 SAP 模型中程序性坏死特异性抑制剂 NEC-1 可减轻肠屏障损伤以及改善肠缺血/再灌注所致的胰腺损伤[38]。钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II)是一种异构体丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,不仅参与再灌注损伤、心肌梗死等病理过程,Zhu 等人还在小鼠 AP 模型中验证,抑制 CaMK II 的激活,同样可减少 RIP3 和 p-MLKL 的表达,减轻腺泡细胞程序性坏死来预防 AP 的发生[39]。细胞程序性坏死与凋亡之间存在复杂的相互作用,而且这两种细胞死亡方式并不完全独立。调控细胞程序性坏死的分子机制仍在不断研究中,了解这些信号通路有助于深入理解细胞死亡的多样性及其在生理和病理条件下的作用。

5. 焦亡

早在 1996 年就有报道,药物抑制 Caspase-1 或缺乏该部分基因的啮齿类动物可增强自身抗感染能力。后续不断研究发现,焦亡作为不同于生理性自杀的细胞死亡方式,是依赖于 caspase 的高度特异性激活反应,细胞膜孔隙的形成及细胞促炎因子的释放而引发的一系列固有炎症过程[40]。在发生细胞焦亡过程中,炎性小体的组装激活被认为是最关键的物质,主要由核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLR)、凋亡相关的斑点样蛋白(ASC)和 caspase-1 前体组成[41]。识别外界病原体及损伤刺激信号,激活 caspases 家族促进白介素等大量炎症因子释放,最终导致细胞死亡[42]。细胞焦亡途径可分两种,一种是 caspase-1 介导的经典途径,通过炎症小体活化,形成含有 caspase-1 四聚体,放大炎症反应,与此同时氨基酸的裂解可导致质膜形成孔隙,共同成为抵抗感染的防御机制[43];另一种是 caspase-4/5/11 介导的非经典途径,Caspase-11 直接识别脂多糖,寡聚和活化后引起焦毒素 D (GSDMD)释放活性 N 端结构域,诱导细胞焦亡[44],同时 NLRP3 炎症小体的形成也受到 Caspase-11 间接参与,激活前体 Caspase-1,最终导致白介素(IL-1 β 、IL-18)的释放[45]。在小鼠 SAP 模型中,给予不同浓度梯度的芬布芬可以观察到 caspase-1 和 caspase-11 的活化受到不同程度的抑制,同时降低 IL-1 β 、IL-18 和 GSDMD 的水平,显著减轻焦亡作用[46]。在建立反复腹腔注射雨蛙素引起的小鼠 AP 模型中,NLRP3 和 GSDMD 蛋白在不同时间点均显著上调,而条件性敲除该基因对腺泡细胞死亡激活、胰腺坏死和全身炎症具有显著保护作用[47],可见针对 NLRP3 炎症体和临床 AP 的 GSDMD 的新分子将成为未来研究的新方向。IL-1 β 、IL-18 和高迁移率组蛋白 1 (HMGB1)是诱导炎症因子释放、促进炎症级联反应的关键环节,HMGB1 通过下调 NF- κ B 通路和 NLRP3 激活,减轻 AP 所致肠道细胞发生焦亡,达到维持肠道稳态[48]。细胞焦亡是一种特定的细胞死亡方式,与免疫调节和炎症反应密切相关,将为我们进一步研究 SAP 带来新的方向。

6. 铁死亡

2012 年以前,研究者们发现存在着一种特殊且并不能被包括自噬、凋亡等在内的,改善细胞死亡特异性抑制剂所逆转的细胞死亡方式,而通过应用铁螯剂或抗氧化剂可以将其改善,随着不断研究,直到

Dixon 等人才正式将这种铁依赖性的脂质活性氧化产物蓄积导致的新型调节性细胞死亡形式命名为铁死亡[49]。铁死亡形态学上主要表现在细胞核完整情况下,出现线粒体萎缩、线粒体嵴减少或缺如以及双层膜密度改变。在这一过程中,主要以铁离子代谢紊乱,胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白 Xc-系统的抑制,细胞内谷胱甘肽(GSH)耗竭,谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)活性降低等为特点,同时受多种基因表达和特定信号通路控制[50]。在生物体内,铁的摄取、转运和储存都会到严密的调控,血液循环中的 Fe^{3+} 与转铁蛋白结合形成复合物,通过与细胞膜上的转铁蛋白受体 1 (TFR1)结合进入细胞内,当铁代谢紊乱或铁超载时,游离的 Fe^{2+} 通过芬顿反应和脂质过氧化途径,产生过量破坏性的 ROS,引起铁死亡[51]。其中,铁蛋白作为细胞内铁储存的形式表达,在触发铁超载时会受到抑制,通过调控铁反应元件结合蛋白 2 (IREB2),可显著增加铁蛋白轻链(FTL)和铁蛋白重链 1 (FTH1)的表达,以减轻 erastin 诱发的铁死亡[52]。相反,IREB2 的蛋白水平升高破坏了铁的体内平衡,导致铁池的失衡和脂质过氧化的积累,加剧铁死亡[53]。ROS 在 AP 的发病机制中起着至关重要的作用,当受损的腺泡细胞大量释放氧自由基,此时伴随丙二醛(MDA)的增加,超氧化物歧化酶(SOD)和 GSH 总水平的降低,说明抗氧化剂的使用能减少腺泡细胞坏死达到保护胰腺组织的目的[54]。系统 Xc-由轻链亚基(SLC7A11)和重链亚基(SLC3A2)通过二硫键连接形成,是细胞中重要的抗氧化系统,受 GSH 合成影响,同时 GSH 作为一种含有半胱氨酸的三肽,是 GPX4 的辅因子,而 GPX4 作为介导脂质过氧化物还原反应的关键酶,负性调控着铁死亡[55]。研究发现,特异性铁死亡诱导剂 RSL3 能直接抑制系统 XC-来降低 GSH 水平,间接降低 GPX4 活性,增加 SAP 中铁死亡所导致的急性肾损伤程度[56]。胰腺富含 GSH,尽管系统 XC-连接酶活性较低,但在正常状态下,通过跨硫途径和 GSH 合成表现出活跃性,而 GSH 缺乏是 AP 早期迹象,甚至可能导致发展为 SAP。同时伴随着线粒体 ROS 的产生,引发脂质过氧化和铁代谢紊乱,加剧启动炎症过程[57]。可见抑制系统 Xc-、GSH 耗竭和 GPX4 失活成为诱导腺泡细胞发生铁死亡的关键环节。多不饱和脂肪酸(PUFA)在铁死亡通路中依赖着酰基辅酶 A 合成酶长链 4 (ACSL4)参与,形成不稳定的碳碳双键,极易脂质过氧化,在敲除该相关基因时,铁死亡的发生与发展受到抑制[58],相反,选择性上调 ACSL4 的表达,依赖性铁死亡的 PUFA 的产生,会发生剧烈铁死亡[59]。多不饱和脂肪酸的含量和定位将影响细胞内发生脂质过氧化的程度,成为未来研究调控多不饱和脂肪酸以达到控制铁死亡进程的新方向。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)是一种内源性抗氧化通路的关键因子,其丰度与铁死亡敏感性有关。血红素氧合酶-1 (HO-1)是一种 II 相解毒酶,在维持铁平衡、调控炎症等方面发挥多重作用[60]。同时,铁死亡相关基因受 Nrf2 转录调控,研究发现,Keap1/Nrf2 通路的激活在 AP 的发生发展中紧密相联,增加该通路蛋白表达或抑制促炎免疫细胞的募集可减轻炎症反应[61]。由此笔者认为,探究 Nrf2/HO-1 信号轴在铁死亡相关的氧化应激反应中的机制,可对未来深入了解和治疗 SAP 提供新的思路与方向。

7. 铜死亡

铜是一种具有氧化活性的金属元素,在生物体内参与多种酶的合成,同时维持着细胞正常的生理功能,细胞外主要以 Cu^{2+} 形式存在,够调控生长因子与细胞膜受体的相互作用;细胞内则主要以 Cu^+ 状态参与诱导细胞膜上磷酸酶发挥结构修饰和(或)氧化还原作用,改变生长因子的膜受体应答状态;而细胞质中 Cu^+ 通过对酶的结构修饰,直接调节激酶活性;细胞核内 Cu^+ 通过结合转录因子,调节基因表达和蛋白质合成,当受到某些因素导致铜代谢紊乱时,则可出现机体能量调控、线粒体转运电子的失衡及氧化应激的发生[62]。Tsvetkov 等人首次提出,将这种铜依赖性的,且受控于线粒体呼吸但与已知细胞死亡不同的调节性细胞死亡方式命名为“铜死亡”[63]。其中,铜离子(包括 Cu^{2+} 和 Cu^+)直接与线粒体呼吸链过程中的三羧酸循环的脂酰化组分结合,引发脂酰化蛋白的聚集。这一过程中,硫辛酰化蛋白的聚集受到四种蛋白翻译后修饰的影响,其中包括二氢硫辛酰胺分支链转酰酶、甘氨酸断裂系统蛋白、二氢硫辛酸琥

珀酰转移酶和二氢硫辛酸转乙酰基酶。硫辛酸附着于调控线粒体代谢的蛋白质[64]，同时，铁硫簇蛋白的表达受到抑制，由此导致蛋白质毒性应激的发生，最终诱发细胞死亡。炎症作为机体对有害刺激作出的一系列复杂的病理生理过程，它涉及到免疫系统对病损的应答和清除。炎性巨噬细胞的线粒体内存在一个具有化学活性的铜(II)池。这个池中的铜(II)可激活过氧化氢，进而促使 NADH 氧化以维持 NAD⁺池的平衡。研究者们针对这一过程设计了一种靶向线粒体铜(II)的二甲双胍二聚体(LCC-12)，通过调节诱导 NAD(H)池减少的机制，启动代谢和表观遗传的重新编程，有效减缓炎症细胞状态。这种策略在急性炎症模型中(例如脂多糖诱导的内毒素血症、盲肠结扎穿孔)，显著提高了小鼠的存活率[65]，近期有研究显示，在脓毒症所致的肾脏损伤中，提示预后良好的铜死亡相关基因的表达明显下降，进一步说明铜死亡参与该炎症损伤[66]。而在对脓毒症引起心脏毒性相关研究中发现，与铜死亡密切相关的基因包括 CD274、CP、VEGFA、COX11、CCL8 等出现显著性差异[67]，足可见铜的含量在正常情况下维持着稳定，当机体出现铜代谢异常或者铜诱导相关的病理过程时，则会出现如神经退行性疾病、肥胖症、心血管疾病及肿瘤的发生与发展[68]。尽管现在未有明确证据显示 AP 与铜死亡有关，但通过近期炎症模型研究进展可见，炎症发生发展存在多个途径与联系，这将为我们在 SAP 中深入研究铜死亡相关机制提供新的思路。

8. 结论与展望

AP 是一种涉及异常活化的蛋白酶和脂肪酶从腺泡逃逸到胰腺间质，导致胰腺组织自身消化的疾病。其中细胞死亡途径相互关联，形成复杂的调控网络，如 GPX4 是铁死亡的关键调控因子，其缺乏可导致细胞敏感性增加，但同时又通过增加 ROS 诱导氧化应激，连接不同的细胞死亡方式[69]。Nrf2 作为一条多作用的抗氧化应激通路的关键因子，参与到铁死亡中，在多种细胞死亡相关的动物模型中显示出保护作用，可为后续探究 AP 相关的细胞死亡方式的调控作用带来新的见解。而在 AP 临床治疗中，包括及时的禁饮食、合理的液体管理、处理原发病灶以及必要时行手术干预等都可作为不同时期疾病进程的对症治疗手段，药物的使用更是贯穿始终，如镇痛药吗啡、抗生素用于感染管理、胰酶抑制剂、质子泵抑制剂、奥美拉唑和营养支持剂等。因此笔者认为在炎症早期，合理应用相关药物可减轻炎症损伤，同一药物的不同机制也可抑制细胞死亡途径的相互转化，改善其炎症放大效应和器官免疫障碍，这也突显了细胞死亡网络在疾病发展中的复杂性。通过针对不同细胞死亡途径的干预和常见药物的深入研究，对未来明确 AP 与细胞死亡途径之间的分子机制提供新的方向，有望为 SAP 的治疗带来新的思路。

参考文献

- [1] Boxhoorn, L., Voermans, R.P., Bouwense, S.A., *et al.* (2020) Acute Pancreatitis. *The Lancet*, **396**, 726-734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31310-6)
- [2] Mederos, M.A., Reber, H.A. and Girgis, M.D. (2021) Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*, **325**, 382-390. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317>
- [3] Lee, P.J. and Papachristou, G.I. (2019) New Insights into Acute Pancreatitis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 479-496. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>
- [4] Wiley, M.B., Mehrotra, K., Bauer, J., *et al.* (2023) Acute Pancreatitis: Current Clinical Approaches, Molecular Pathophysiology, and Potential Therapeutics. *Pancreas*, **52**, e335-e343. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000002259>
- [5] Forsmark, C.E., Vege, S.S. and Wilcox, C.M. (2016) Acute Pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1972-1981. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505202>
- [6] Tang, D., Kang, R., Berghe, T.V., *et al.* (2019) The Molecular Machinery of Regulated Cell Death. *Cell Research*, **29**, 347-364. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
- [7] Kist, M. and Vucic, D. (2021) Cell Death Pathways: Intricate Connections and Disease Implications. *The EMBO Journal*, **40**, e106700. <https://doi.org/10.15252/emboj.2020106700>
- [8] Peng, F., Liao, M., Qin, R., *et al.* (2022) Regulated Cell Death (RCD) in Cancer: Key Pathways and Targeted Thera-

- pies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 286. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01110-y>
- [9] Hadian, K. and Stockwell, B.R. (2023) The Therapeutic Potential of Targeting Regulated Non-Apoptotic Cell Death. *Nature Reviews. Drug Discovery*, **22**, 723-742. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00749-8>
- [10] Nössing, C. and Ryan, K.M. (2023) 50 Years on and Still Very Much Alive: Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer*, **128**, 426-431. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02020-0>
- [11] Bedoui, S., Herold, M.J. and Strasser, A. (2020) Emerging Connectivity of Programmed Cell Death Pathways and Its Physiological Implications. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **21**, 678-695. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0270-8>
- [12] Galluzzi, L., Blomgren, K. and Kroemer, G. (2009) Mitochondrial Membrane Permeabilization in Neuronal Injury. *Nature Reviews. Neuroscience*, **10**, 481-494. <https://doi.org/10.1038/nrn2665>
- [13] Lin, R., Chen, F., Wen, S., *et al.* (2018) Interleukin-10 Attenuates Impairment of the Blood-Brain Barrier in a Severe Acute Pancreatitis Rat Model. *Journal of Inflammation*, **15**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0180-0>
- [14] Lavrik, I.N. and Krammer, P.H. (2012) Regulation of CD95/Fas Signaling at the DISC. *Cell Death and Differentiation*, **19**, 36-41. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.155>
- [15] Bansod, S. and Godugu, C. (2021) Nimbolide Ameliorates Pancreatic Inflammation and Apoptosis by Modulating NF- κ B/SIRT1 and Apoptosis Signaling in Acute Pancreatitis Model. *International Immunopharmacology*, **90**, Article 107246. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107246>
- [16] Mochida, K. and Nakatogawa, H. (2022) ER-Phagy: Selective Autophagy of the Endoplasmic Reticulum. *EMBO Reports*, **23**, e55192. <https://doi.org/10.15252/embr.202255192>
- [17] Fjeld, K., Gravdal, A., Brekke, R.S., *et al.* (2022) The Genetic Risk Factor CEL-HYB1 Causes Proteotoxicity and Chronic Pancreatitis in Mice. *Pancreatology*, **22**, 1099-1111. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.11.003>
- [18] Tan, J.-H., Cao, R.-C., Zhou, L., *et al.* (2020) ATF6 Aggravates Acinar Cell Apoptosis and Injury by Regulating p53/AIFM2 Transcription in Severe Acute Pancreatitis. *Theranostics*, **10**, 8298-8314. <https://doi.org/10.7150/thno.46934>
- [19] Wang, J., Li, C., Jiang, Y., *et al.* (2017) Effect of Ceramide-1-Phosphate Transfer Protein on Intestinal Bacterial Translocation in Severe Acute Pancreatitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **41**, 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.08.003>
- [20] De Duve, C. (1963) The Lysosome. *Scientific American*, **208**, 64-72. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0563-64>
- [21] Gao, W., Wang, X., Zhou, Y., *et al.* (2022) Autophagy, Ferroptosis, Pyroptosis, and Necroptosis in Tumor Immunotherapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01046-3>
- [22] Liu, G.Y. and Sabatini, D.M. (2020) mTOR at the Nexus of Nutrition, Growth, Ageing and Disease. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **21**, 183-203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>
- [23] Hardie, D.G. (2015) AMPK: Positive and Negative Regulation, and Its Role in Whole-Body Energy Homeostasis. *Current Opinion in Cell Biology*, **33**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2014.09.004>
- [24] Huangfu, Y., Yu, X., Wan, C., *et al.* (2023) Xanthohumol Alleviates Oxidative Stress and Impaired Autophagy in Experimental Severe Acute Pancreatitis through Inhibition of AKT/mTOR. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1105726. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1105726>
- [25] Wang, K., Zhao, A., Tayier, D., *et al.* (2023) Activation of AMPK Ameliorates Acute Severe Pancreatitis by Suppressing Pancreatic Acinar Cell Necroptosis in Obese Mice Models. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 363. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01655-z>
- [26] Ganley, I.G., Lam, D.H., Wang, J., *et al.* (2009) ULK1.ATG13.FIP200 Complex Mediates mTOR Signaling and Is Essential for Autophagy. *The Journal of Biological Chemistry*, **284**, 12297-12305. <https://doi.org/10.1074/jbc.M900573200>
- [27] Levine, B., Liu, R., Dong, X., *et al.* (2015) Beclin Orthologs: Integrative Hubs of Cell Signaling, Membrane Trafficking, and Physiology. *Trends in Cell Biology*, **25**, 533-544. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.05.004>
- [28] Hu, F., Tao, X., Zhao, L., *et al.* (2020) LncRNA-PVT1 Aggravates Severe Acute Pancreatitis by Promoting Autophagy via the miR-30a-5p/Beclin-1 Axis. *American Journal of Translational Research*, **12**, 5551-5562.
- [29] Biczó, G., Vegh, E.T., Shalbueva, N., *et al.* (2018) Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*, **154**, 689-703. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.012>
- [30] Fortunato, F., Bürgers, H., Bergmann, F., *et al.* (2009) Impaired Autolysosome Formation Correlates with Lamp-2 Depletion: Role of Apoptosis, Autophagy, and Necrosis in Pancreatitis. *Gastroenterology*, **137**, 350-360.

- <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.003>
- [31] Degtarev, A., Huang, Z., Boyce, M., *et al.* (2005) Chemical Inhibitor of Nonapoptotic Cell Death with Therapeutic Potential for Ischemic Brain Injury. *Nature Chemical Biology*, **1**, 112-119. <https://doi.org/10.1038/nchembio711>
- [32] Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhuet, S., *et al.* (2014) Regulated Necrosis: The Expanding Network of Non-Apoptotic Cell Death Pathways. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **15**, 135-147. <https://doi.org/10.1038/nrm3737>
- [33] Liang, Q.-Q., Shi, Z.-J., Yuan, T., *et al.* (2023) Celastrol Inhibits Necroptosis by Attenuating the RIPK1/RIPK3/MLKL Pathway and Confers Protection against Acute Pancreatitis in Mice. *International Immunopharmacology*, **117**, Article 109974. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109974>
- [34] Song, X., Zhu, S., Xie, Y., *et al.* (2018) JTC801 Induces pH-Dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice. *Gastroenterology*, **154**, 1480-1493. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.004>
- [35] Quarato, G., Guy, C.S., Grace, C.R., *et al.* (2016) Sequential Engagement of Distinct MLKL Phosphatidylinositol-Binding Sites Executes Necroptosis. *Molecular Cell*, **61**, 589-601. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.011>
- [36] Zhao, X.M., Chen, Z., Zhao, J.B., *et al.* (2016) Hsp90 Modulates the Stability of MLKL and Is Required for TNF-Induced Necroptosis. *Cell Death & Disease*, **7**, e2089. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.390>
- [37] Samson, A.L., Zhang, Y., Geoghegan, N.D., *et al.* (2020) MLKL Trafficking and Accumulation at the Plasma Membrane Control the Kinetics and Threshold for Necroptosis. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3151. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16887-1>
- [38] Cui, Q.-R., Ling, Y.-H., Wen, S.-H., *et al.* (2019) Gut Barrier Dysfunction Induced by Aggressive Fluid Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis is Alleviated by Necroptosis Inhibition in Rats. *Shock*, **52**, e107-e116. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001304>
- [39] Zhu, Q., Hao, L., Shen, Q., *et al.* (2021) CaMK II Inhibition Attenuates ROS Dependent Necroptosis in Acinar Cells and Protects against Acute Pancreatitis in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 4187398. <https://doi.org/10.1155/2021/4187398>
- [40] Fink, S.L. and Cookson, B.T. (2006) Caspase-1-Dependent Pore Formation during Pyroptosis Leads to Osmotic Lysis of Infected Host Macrophages. *Cellular Microbiology*, **8**, 1812-1825. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00751.x>
- [41] Zhang, L., Liu, H., Jia, L., *et al.* (2019) Exosomes Mediate Hippocampal and Cortical Neuronal Injury Induced by Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury through Activating Pyroptosis in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 3753485. <https://doi.org/10.1155/2019/3753485>
- [42] Saadi, M., Karkhah, A., Pourabdolhossein, F., *et al.* (2020) Involvement of NLR4 Inflammasome through Caspase-1 and IL-1 β Augments Neuroinflammation and Contributes to Memory Impairment in an Experimental Model of Alzheimer's Like Disease. *Brain Research Bulletin*, **154**, 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.10.010>
- [43] Cai, S.-Y., Ge, M., Mennone, A., *et al.* (2020) Inflammasome Is Activated in the Liver of Cholestatic Patients and Aggravates Hepatic Injury in Bile Duct-Ligated Mouse. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 679-688. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.12.008>
- [44] Lu, Y., Meng, R., Wang, X., *et al.* (2019) Caspase-11 Signaling Enhances Graft-versus-Host Disease. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4044. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11895-2>
- [45] Lacey, C.A., Mitchell, W.J., Dadelahi, A.S., *et al.* (2018) Caspase-1 and Caspase-11 Mediate Pyroptosis, Inflammation, and Control of *Brucella* Joint Infection. *Infection and Immunity*, **86**, e00361-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00361-18>
- [46] Shen, S., Xiao, W., Jiang, W., *et al.* (2024) Fenbufen Alleviates Severe Acute Pancreatitis by Suppressing Caspase-1/Caspase-11-Mediated Pyroptosis in Mice. *Current Molecular Pharmacology*, **17**, e110523216783. <https://doi.org/10.2174/1874467217666230511095540>
- [47] Gao, L., Dong, X., Gong, W., *et al.* (2021) Acinar Cell NLRP3 Inflammasome and Gasdermin D (GSDMD) Activation Mediates Pyroptosis and Systemic Inflammation in Acute Pancreatitis. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 3533-3552. <https://doi.org/10.1111/bph.15499>
- [48] Pan, X., Fang, X., Wang, F., *et al.* (2019) Butyrate Ameliorates Caerulein-Induced Acute Pancreatitis and Associated Intestinal Injury by Tissue-Specific Mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, **176**, 4446-4461. <https://doi.org/10.1111/bph.14806>
- [49] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [50] Li, J., Cao, F., Yin, H.-L., *et al.* (2020) Ferroptosis: Past, Present and Future. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
- [51] Bogdan, A.R., Miyazawa, M., Hashimoto, K., *et al.* (2016) Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabol-

- ism, Cell Death, and Disease. *Trends in Biochemical Sciences*, **41**, 274-286. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.11.012>
- [52] Gammella, E., Recalcati, S., Rybinska, I., *et al.* (2015) Iron-Induced Damage in Cardiomyopathy: Oxidative-Dependent and Independent Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2015**, Article ID: 230182. <https://doi.org/10.1155/2015/230182>
- [53] Xia, H., Wu, Y., Zhao, J., *et al.* (2023) N6-Methyladenosine-Modified circSAV1 Triggers Ferroptosis in COPD through Recruiting YTHDF1 to Facilitate the Translation of IREB2. *Cell Death and Differentiation*, **30**, 1293-1304. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01138-9>
- [54] Sundar, V., Senthil Kumar, K.A., Manickam, V., *et al.* (2020) Current Trends in Pharmacological Approaches for Treatment and Management of Acute Pancreatitis—A Review. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **72**, 761-775. <https://doi.org/10.1111/jphp.13229>
- [55] Tao, J., Zhang, Y., Huang, Y., *et al.* (2023) The Role of Iron and Ferroptosis in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. *Journal of Histotechnology*, **46**, 184-193. <https://doi.org/10.1080/01478885.2023.2261093>
- [56] Ma, D., Li, C., Jiang, P., *et al.* (2021) Inhibition of Ferroptosis Attenuates Acute Kidney Injury in Rats with Severe Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **66**, 483-492. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06225-2>
- [57] Song, J., Sheng, J., Lei, J., *et al.* (2022) Mitochondrial Targeted Antioxidant SKQ1 Ameliorates Acute Kidney Injury by Inhibiting Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 2223957. <https://doi.org/10.1155/2022/2223957>
- [58] Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., *et al.* (2017) ACSL4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nature Chemical Biology*, **13**, 91-98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>
- [59] Yang, L., Ye, F., Liu, J., *et al.* (2023) Extracellular SQSTM1 Exacerbates Acute Pancreatitis by Activating Autophagy-Dependent Ferroptosis. *Autophagy*, **19**, 1733-1744. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2152209>
- [60] Loboda, A., Damulewicz, M., Pyza, E., *et al.* (2016) Role of Nrf2/HO-1 System in Development, Oxidative Stress Response and Diseases: An Evolutionarily Conserved Mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73**, 3221-3247. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2223-0>
- [61] Shan, Y., Li, J., Zhu, A., *et al.* (2022) Ginsenoside Rg3 Ameliorates Acute Pancreatitis by Activating the NRF2/HO-1-Mediated Ferroptosis Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **50**, Article No. 89. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5144>
- [62] Guo, H., Wang, Y., Cui, H., *et al.* (2022) Copper Induces Spleen Damage through Modulation of Oxidative Stress, Apoptosis, DNA Damage, and Inflammation. *Biological Trace Element Research*, **200**, 669-677. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02672-8>
- [63] Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., *et al.* (2022) Copper Induces Cell Death by Targeting Lipoylated TCA Cycle Proteins. *Science*, **375**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>
- [64] Cao, S., Wang, Q., Sun, Z., *et al.* (2023) Role of Cuproptosis in Understanding Diseases. *Human Cell*, **36**, 1244-1252. <https://doi.org/10.1007/s13577-023-00914-6>
- [65] Solier, S., Müller, S., Cañeque, T., *et al.* (2023) A Druggable Copper-Signalling Pathway That Drives Inflammation. *Nature*, **617**, 386-394. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06017-4>
- [66] Sun, Z., Zhao, Q., Zhang, J., *et al.* (2024) Bioinformatics Reveals Diagnostic Potential of Cuproptosis-Related Genes in the Pathogenesis of Sepsis. *Heliyon*, **10**, e22664. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22664>
- [67] Yan, J., Li, Z., Li, Y., *et al.* (2024) Sepsis Induced Cardiotoxicity by Promoting Cardiomyocyte Cuproptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **690**, Article 149245. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.149245>
- [68] Chen, L., Min, J. and Wang, F. (2022) Copper Homeostasis and Cuproptosis in Health and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 378. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01229-y>
- [69] Li, H., Wu, D., Zhang, H., *et al.* (2023) New Insights into Regulatory Cell Death and Acute Pancreatitis. *Heliyon*, **9**, e18036. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18036>