

急性胰腺炎腺泡细胞损伤机制的研究进展

吴丽, 蔡宝昌

吴丽, 蔡宝昌, 南京中医药大学药学院 江苏省南京市 210046
吴丽, 讲师, 主要从事中药消化药理学研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81073022
江苏省中医药局科技基金资助项目, No. LZ11190
南京中医药大学中药学一级学科开放课题基金资助项目, No. 2011ZYX4-006
作者贡献分布: 本文综述由吴丽完成; 由蔡宝昌审校。
通讯作者: 蔡宝昌, 教授, 博士生导师, 210046, 江苏省南京市栖霞区仙林大学城仙林大道138号, 南京中医药大学药学院。
bccai@126.com
电话: 025-86798281
收稿日期: 2012-02-15 修回日期: 2012-03-22
接受日期: 2012-04-19 在线出版日期: 2012-05-28

Advances in understanding the pathogenesis of acute pancreatitis-associated acinar cell injury

Li Wu, Bao-Chang Cai

Li Wu, Bao-Chang Cai, College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81073022; the Science and Technology Foundation of Jiangsu Traditional Chinese Medicine Administration, No. LZ11190; and the Open Fund of National First-Class Key Discipline for Traditional Chinese Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine, No. 2011ZYX4-006
Correspondence to: Bao-Chang Cai, Professor, College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Road, Qixia District, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China. bccai@126.com
Received: 2012-02-15 Revised: 2012-03-22
Accepted: 2012-04-19 Published online: 2012-05-28

Abstract

Acute pancreatitis is a common severe disease involving a complicated cascade of events. The injury of pancreatic acinar cells is the trigger of local and systemic inflammation. Calcium overload, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial injury are closely associated with the injury of pancreatic acinar cells. This review aims to elucidate the pathogenesis of acute pancreatitis-associated acinar cell injury.

Key Words: Pancreatic acinar cell; Calcium overload; Endoplasmic reticulum stress; Mitochondrial injury

Wu L, Cai BC. Advances in understanding the pathogenesis of acute pancreatitis-associated acinar cells injury. *Shijie*

Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(15): 1307-1311

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症, 发病机制复杂, 其中, 胰腺腺泡细胞损伤、胰酶提前激活导致胰腺自身消化是胰腺炎的始发因素。因此, 探讨腺泡细胞损伤机制对阐明AP发病机制具有重要意义。近年来研究认为, 钙超载、内质网应激、线粒体损伤与胰腺腺泡细胞损伤关系密切, 本文就其研究进展作一综述。

关键词: 胰腺腺泡细胞; 钙超载; 内质网应激; 线粒体损伤

吴丽, 蔡宝昌. 急性胰腺炎腺泡细胞损伤机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(15): 1307-1311
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1307.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症, 大多数AP患者仅出现胰腺出血、水肿等病理改变^[1], 有25%的患者会发生重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 胰腺在出血、坏死的同时, 常伴发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 病死率可高达30%-40%^[2,3]。AP发病机制复杂, 目前有“胰酶自身消化”^[4]、“白细胞过度激活”^[5]、“微循环障碍”^[6]、“肠道细菌易位、内毒素血症及感染二次打击”^[7,8]等多种机制理论。其中, 胰腺腺泡细胞损伤, 胰酶提前激活导致胰腺自身消化进而引发胰腺炎的理论得到普遍认可^[9-11]。在疾病进展过程中, 酶的消化、组织坏死和炎症反应相互促进, 形成病理性交互式放大效应, 失去控制将发展为SIRS甚至MODS, 病情危笃。因此, 探讨腺泡细胞损伤机制对阐明AP发病机制具有重要意义。近年来, 随着细胞生物学及分子生物学等生命科学的迅速发展, 人们对腺泡细胞损

■背景资料

急性胰腺炎(AP)是胰酶提前激活引起胰腺自身消化导致的化学炎症性疾病。腺泡细胞损伤导致的胰酶提前激活是AP的始发因素, 而损伤腺泡细胞坏死触发明显的炎症级联反应, 是病情恶化的重要机制。探讨腺泡细胞损伤机制进而寻找保护腺泡细胞的有效途径一直是研究的热点。

■同行评议者

白雪巍, 副主任医师, 哈尔滨医科大学

■ 研发前沿

近年来,胰腺腺泡细胞损伤的细胞生物学机制取得较大进展,其中内质网应激、线粒体功能障碍等研究引起广泛关注。

伤机制的认识不断深入,本文就其研究进展作一综述。

1 钙超载

钙离子分布细胞浆、内质网、线粒体及细胞核内,线粒体、内质网(endoplasmic reticulum, ER)是细胞内钙库,与细胞浆不断进行 Ca^{2+} 交换,使胞浆内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 呈局限性振荡,其浓度变化对维持和调节细胞收缩、分泌、凋亡等生理过程起重要作用^[12]。腺泡细胞在静息状态下, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 稳定在150 nmol/L水平,在生理浓度的刺激剂作用下,钙库释放钙, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 可增加到280 nmol/L以上,此种钙振荡能够增加腺泡细胞ATP生成^[13-15],促使细胞内的微丝、微管收缩,向细胞膜运动,并融合与释放胰酶(原),随后, Ca^{2+} 被细胞质膜、内质网、线粒体膜上的 Ca^{2+} -ATP酶系统泵出细胞外或泵入钙库中储存,胞浆 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 很快恢复到刺激前水平。在反流胆汁酸、乙醇、超氧化物等异常刺激因素作用下,细胞内钙库释放 Ca^{2+} 和细胞外 Ca^{2+} 跨膜内流显著增加,聚集在细胞浆,导致细胞内钙超载^[16-18]。

目前相关研究认为,AP时胰腺腺泡细胞内钙超载的主要发生机制包括:(1)细胞外促分泌因子(乙酰胆碱、CCK)激活细胞膜表面G蛋白耦联受体后,进而激活磷脂酶C(phospholipase C, PLC),催化膜表面的磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)生成三磷酸肌醇(IP3),IP3与内质网表面的IP3受体结合^[19],促进ER在释放 Ca^{2+} 的同时,通过DG/PKC信号转导系统激活细胞膜上受体的钙通道(receptor-operated calcium channel, ROCC)开放,胞外内流的 Ca^{2+} 进一步激活ER膜上的受体,使钙库排钙,产生“以钙释钙”(calcium induced calcium release, CICR)效应^[20,21];(2)ER、线粒体、细胞核等膜性成分完整性破坏,其内贮存的 Ca^{2+} 外溢入胞浆,造成胞浆钙超载^[22];(3)线粒体功能障碍,ATP生成减少,细胞膜和ER表面的 Ca^{2+} -ATP酶活性下降,不能及时将细胞内过多的 Ca^{2+} 泵入细胞内钙库或泵出细胞外,胞浆内 Ca^{2+} 水平进一步增高。

胰腺腺泡细胞钙超载不仅是AP的发病环节之一,而且作为AP发病机制中的枢纽,通过影响其他诸多发病环节而促进AP病情进展:(1)胰酶提前激活^[23]:在正常情况下,新合成的胰酶绝大多数是无活性的酶原颗粒,与细胞质隔离,被运输到小肠后激活发挥生理活性。腺泡细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增高,与胰蛋白酶原结合形成大量的酶原

颗粒,积聚在细胞内的酶原颗粒可通过噬分泌作用与溶酶体融合,使溶酶体对胰蛋白酶原水解,导致胰酶于腺泡细胞内激活,引起胰腺自身消化^[24,25];(2)自由基生成增加:钙超载可使细胞内 Ca^{2+} 依赖性蛋白水解酶活性增加,促使黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶,催化次黄嘌呤而使组织中的氧自由基产生增多;线粒体内 Ca^{2+} 含量增加,使线粒体功能受损,细胞色素氧化酶系统功能失调,以致进入细胞内的氧经单电子还原而形成的氧自由基增多,造成细胞的氧化损伤^[26-28];(3)内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS):细胞质增高的 Ca^{2+} 通过CICR机制,促使内质网释放大量的钙离子,导致钙库耗竭及内质网功能紊乱,内质网内未折叠蛋白或错误折叠蛋白堆积,诱发ERS^[29];(4)线粒体功能障碍:细胞内 Ca^{2+} 持续上升导致线粒体通透转换微孔开放,持续去极化,能量代谢障碍和超微结构的改变,并产生过多的氧自由基激发细胞氧化损伤,继而发生坏死,诱发AP甚至SAP^[13,30]。

2 内质网应激

胰腺腺泡细胞具有丰富ER,以适应其合成消化酶的生理功能,各种新合成的消化酶被运送到ER,并与分子伴侣重链结合蛋白(heavy chain binding protein, BiP)结合,BiP具有ATP酶活性,借助其水解ATP的耗能过程促进蛋白质正确折叠、进行翻译后修饰,在高尔基体包装成酶原颗粒后分泌到细胞外。在异常促分泌因素(胆汁、缺氧、钙超载)作用下,细胞内蛋白质合成增加,导致蛋白质折叠需求与ER折叠能力失衡,蛋白质不能正确折叠、蛋白质糖基化形成障碍或蛋白质不能形成正常的二硫键,ER内未折叠蛋白或错误折叠蛋白堆积,引起ERS^[31],为了保护由ERS所引起的细胞损伤,BiP与蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)、肌醇酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)及活化转录因子6(the activating transcription factor 6, ATF6)等多种ER跨膜蛋白解离,与未折叠或折叠错误蛋白质结合。解离后的PERK、ATF6和IRE1活化并启动相应的信号传递,启动非折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[32]。减少蛋白质的合成,减轻未折叠蛋白的进一步积聚;诱导BiP表达,增加内质网蛋白质折叠的能力;激活泛素-蛋白酶体系统和自噬作用,加速非折叠蛋白的降解和清除。

总体来说,适当UPR是细胞一种适应性自

我保护机制,保护细胞抵抗应激,维持生存,但反应功能障碍或过度可引起细胞功能失常.近年来的研究已证实过度UPR参与了腺泡细胞的损伤及炎症反应,促进AP病情的发展. Kubisch等^[33]首先报道了L-精氨酸诱导的AP大鼠在造模早期就出现了明显的ERS病例改变,与ERS相关的蛋白PERK、eIF2、ATF6、Xbp1、BiP、CHOP及caspase-12表达. Lugea等^[34-37]考察了酒精对Xbp1^{+/-}基因敲除小鼠胰腺炎的影响,结果发现,Xbp1^{+/-}基因敲除小鼠较野生鼠对酒精诱导的ERS更为敏感,UPR通路显著激活,诱导生成ATF6、CHOP,并伴有胰腺炎的病理组织学改变:胰腺腺泡细胞内消化酶原颗粒减少,出现了大量的自噬体空泡,细胞死亡增加.这项结果进一步论证了UPR在酒精导致胰腺腺泡损伤、诱导AP中的作用.此外,UPR过程中可以通过多种机制促发炎症反应而影响细胞功能及疾病发展:(1)自由基生成增多:蛋白质折叠修饰是消耗能量的过程,伴随少量ROS的产生,当ER中折叠蛋白质增加同时必然伴随了ROS的产生和积聚,启动炎症反应;(2)核转录因子NF- κ B活性增强:研究证实内质网蛋白质折叠负荷增加导致NF- κ B的激活,目前认为,由于I κ B的半衰期显著小于NF- κ B,UPR过程中,细胞合成蛋白质过程被抑制,I κ B被代谢后释放出“多余”的NF- κ B入核,激活促炎细胞因子基因的转录,而促发炎症反应^[38,39].此外,UPR过程中,激活的IRE1 α 能够与接头蛋白分子TNF- α 受体相关因子2(TRAF2)结合,形成IRE1 α -TRAF2复合物,此复合物一方面募集活化蛋白激酶JNK,进而活化转录因子AP1,增加促炎症基因的表达^[40];另一方面募集I κ B激酶,降解I κ B,而激活NF- κ B,参与炎症反应^[41].

3 线粒体损伤

线粒体是真核细胞进行氧化代谢和钙代谢的主要场所,AP时腺泡细胞线粒体出现结构和功能的变化,并通过影响腺泡细胞的钙稳态、能量代谢紊乱及产生活性氧等途径促进疾病发展^[42].最近的一项研究表明^[43],线粒体功能紊乱较胰蛋白酶激活及NF- κ B升高更早出现,是L-精氨酸诱导的AP的早期事件,并直接影响细胞损伤的程度及病情的发展.

近年来,线粒体在诱导损伤细胞死亡方式中的作用引起科研工作者的广泛关注,在AP的病情发展过程中,损伤腺泡细胞凋亡可以减少胰酶释放,减轻炎症介质的瀑布样级联释放,被认

为是机体的保护机制,疾病将向轻症方向发展;反之,如果损伤细胞大量坏死,将触发明显的局部及全身性炎症反应,病情向重症化方向发展^[44].作为细胞凋亡的调控中心,在凋亡早期核染色体DNA还未改变之前,线粒体即已出现结构和功能变化,线粒体的渗透性转运孔(mitochondrion permeability transition pore, MPTP)打开,造成质子电化学梯度耗散,线粒体膜电位降低及膜通透性增加,促使细胞色素C大量释放到胞质中,启动caspase依赖或非caspase依赖的凋亡^[45].

与凋亡不同,坏死主要是由于细胞新陈代谢过程被破坏,ATP耗损而导致细胞被动性死亡,同样与线粒体关系密切^[46].目前研究认为,ROS积聚导致线粒体功能障碍、ATP生成受阻被认为是细胞坏死的直接原因^[13].线粒体是细胞内ATP的产生中心,正常情况下,通过电子传递链产生少量ROS以维持细胞氧化还原平衡,任何使电子传递过程效应下降的刺激均可增加ROS的生成,ROS通过诱发线粒体膜去极化和氧化磷酸化的解偶联,造成线粒体电子传递链功能障碍、三羧酸循环障碍、ATP生成不足、膜电位下降、MPTP开放和细胞色素C的释放,线粒体功能障碍;受损的线粒体进一步激发O²⁻、H₂O₂和OH⁻等ROS的产生,造成恶性循环.ROS与细胞膜结合,导致膜电位逆转,跨膜离子转运功能丧失,细胞肿胀、核溶解碎裂,同时伴有细胞浆酶和代谢产物泄漏,触发明显的炎症反应.

需要注意的是,AP病程进展过程中,往往同时存在上述两种细胞死亡模式,在各种不同刺激因素综合作用下,组织以何种死亡方式占据主导地位,仍然不明确^[47].虽然细胞坏死能促发炎症连锁反应,但也有研究表明,过度的细胞凋亡也会加重胰腺组织损伤及影响损伤后修复.有研究认为,两种细胞死亡模式在信号传导机制上存在一些共同点,他们的中心环节都是线粒体功能障碍;线粒体膜通透性改变,转运孔开放;线粒体膜间隙释出细胞死亡介质前物质.因此凋亡与坏死是同样的促发因素、同样的传导信号路径导致的不同结果,他们并不完全独立,凋亡与坏死以他们经典的形态特征代表着细胞死亡的两种极端表现^[3].在一定条件下,细胞凋亡可触发继发性细胞坏死、炎细胞浸润.但两者之间具体的调节机制仍不明确,有待深入研究.

4 结论

AP进展过程中,胰腺腺泡细胞损伤是一种由多

■ 相关报道

AP发病机制复杂,目前有“胰酶自身消化”、“白细胞过度激活”、“微循环障碍”、“肠道细菌易位、内毒素血症及感染二次打击”等多种机制理论.

■应用要点

深入研究胰腺腺泡细胞损伤病变发生发展中的启动因子和恶化因子以及他们之间的相互影响和制约关系, 可为临床治疗AP开辟一条新的治疗途径。

因素介导的复杂生物学过程, 最终导致细胞凋亡或坏死。随着研究的不断深入, 胰腺腺泡细胞损伤的新机制不断被阐释, 但由于目前仍缺少对腺泡细胞损伤机制的足够认识, 对于该病的防治还缺乏特效方法和策略。目前临床治疗仍以补液、营养支持、抗生素、手术等综合治疗为主。因此, 如能不断深入研究胰腺腺泡细胞损伤病变发生发展中的启动因子和恶化因子以及他们之间的相互影响和制约关系, 从其发病机制着手寻找保护胰腺确切有效的方法, 可为临床治疗AP开辟一条新的治疗途径, 这对AP的治疗有着重要的现实意义。

5 参考文献

- Sah RP, Saluja A. Molecular mechanisms of pancreatic injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 444-451
- Agapov MA, Khoreva MV, Gorski VA. [The systemic inflammatory response syndrome correction in acute destructive pancreatitis]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011; 18-23
- Gukovsky I, Pandol SJ, Gukovskaya AS. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 2699-2710
- 卢义展, 王湘英. 微循环障碍在重症急性胰腺炎发病机制中的地位. *中华胰腺病杂志* 2010; 10: 144-146
- Shrivastava P, Bhatia M. Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3995-4002
- Brisinda G, Vanella S, Crocco A, Mazzari A, Tomaiuolo P, Santullo F, Grossi U, Crucitti A. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 541-551
- 卢世云, 潘秀珍. 重症急性胰腺炎发病机制研究现状. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2421-2425
- Gregoric P, Sijacki A, Stankovic S, Radenkovic D, Ivancevic N, Karamarkovic A, Popovic N, Karadzic B, Stijak L, Stefanovic B, Milosevic Z, Bajec D. SIRS score on admission and initial concentration of IL-6 as severe acute pancreatitis outcome predictors. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 349-353
- Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima N, Yamamura K. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 2008; 181: 1065-1072
- Low JT, Shukla A, Thorn P. Pancreatic acinar cell: new insights into the control of secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 1586-1589
- Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Viskunov VG, Protsenko SI, Molodykh OP, Koldysheva EV. Ultrastructure of acinar cell injuries in experimental acute pancreatitis created by common bile duct ligation. *Bull Exp Biol Med* 2011; 150: 747-752
- Petersen OH, Gerasimenko OV, Tepikin AV, Gerasimenko JV. Aberrant Ca^{2+} signalling through acidic calcium stores in pancreatic acinar cells. *Cell Calcium* 2011; 50: 193-199
- Voronina SG, Barrow SL, Simpson AW, Gerasimenko OV, da Silva Xavier G, Rutter GA, Petersen OH, Tepikin AV. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 2010; 138: 1976-1987
- Petersen OH, Gerasimenko OV, Gerasimenko JV. Pathobiology of acute pancreatitis: focus on intracellular calcium and calmodulin. *F1000 Med Rep* 2011; 3: 15
- Booth DM, Mukherjee R, Sutton R, Criddle DN. Calcium and reactive oxygen species in acute pancreatitis: friend or foe? *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 2683-2698
- Voronina S, Sherwood M, Barrow S, Dolman N, Conant A, Tepikin A. Downstream from calcium signalling: mitochondria, vacuoles and pancreatic acinar cell damage. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 195: 161-169
- Cali T, Ottolini D, Brini M. Mitochondria, calcium, and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *Biofactors* 2011; 37: 228-240
- Rieusset J. Mitochondria and endoplasmic reticulum: mitochondria-endoplasmic reticulum interplay in type 2 diabetes pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 1257-1262
- Toker A. Phosphoinositide 3-kinases-a historical perspective. *Subcell Biochem* 2012; 58: 95-110
- Fischer L, Gukovskaya AS, Penninger JM, Mareninova OA, Friess H, Gukovsky I, Pandol SJ. Phosphatidylinositol 3-kinase facilitates bile acid-induced Ca^{2+} responses in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G875-G886
- Gerasimenko JV, Lur G, Sherwood MW, Ebisui E, Tepikin AV, Mikoshiba K, Gerasimenko OV, Petersen OH. Pancreatic protease activation by alcohol metabolite depends on Ca^{2+} release via acid store IP_3 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 10758-10763
- Fedirko N, Gerasimenko JV, Tepikin AV, Gerasimenko OV. Regulation of early response genes in pancreatic acinar cells: external calcium and nuclear calcium signalling aspects. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 195: 51-60
- Dawra R, Sah RP, Dudeja V, Rishi L, Talukdar R, Garg P, Saluja AK. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 2210-2217. e2
- Wittel UA, Wiech T, Chakraborty S, Boss B, Lauch R, Batra SK, Hopt UT. Taurocholate-induced pancreatitis: a model of severe necrotizing pancreatitis in mice. *Pancreas* 2008; 36: e9-e21
- Murphy JA, Criddle DN, Sherwood M, Chvanov M, Mukherjee R, McLaughlin E, Booth D, Gerasimenko JV, Raraty MG, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Gerasimenko OV, Tepikin AV, Green GM, Reeve JR, Petersen OH, Sutton R. Direct activation of cytosolic Ca^{2+} signaling and enzyme secretion by cholecystokinin in human pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 2008; 135: 632-641
- McClave SA. Drivers of oxidative stress in acute pancreatitis: the role of nutrition therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 24-35
- Baggaley EM, Elliott AC, Bruce JL. Oxidant-induced inhibition of the plasma membrane Ca^{2+} -ATPase in pancreatic acinar cells: role of the mitochondria. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295: C1247-C1260
- Booth DM, Murphy JA, Mukherjee R, Awais M, Neoptolemos JP, Gerasimenko OV, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R, Criddle DN. Reactive oxygen species induced by bile acid induce apoptosis and protect against necrosis in pancreatic acinar cells.

- Gastroenterology* 2011; 140: 2116-2125
- 29 Chen X, Sans MD, Strahler JR, Karnovsky A, Ernst SA, Michailidis G, Andrews PC, Williams JA. Quantitative organellar proteomics analysis of rough endoplasmic reticulum from normal and acute pancreatitis rat pancreas. *J Proteome Res* 2010; 9: 885-896
 - 30 Baumgartner HK, Gerasimenko JV, Thorne C, Ferdek P, Pozzan T, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R, Watson AJ, Gerasimenko OV. Calcium elevation in mitochondria is the main Ca^{2+} requirement for mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening. *J Biol Chem* 2009; 284: 20796-20803
 - 31 Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 89-102
 - 32 Hetz C, Martinon F, Rodriguez D, Glimcher LH. The unfolded protein response: integrating stress signals through the stress sensor IRE1 α . *Physiol Rev* 2011; 91: 1219-1243
 - 33 Kubisch CH, Sans MD, Arumugam T, Ernst SA, Williams JA, Logsdon CD. Early activation of endoplasmic reticulum stress is associated with arginine-induced acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G238-G245
 - 34 Lugea A, Tischler D, Nguyen J, Gong J, Gukovsky I, French SW, Gorelick FS, Pandol SJ. Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic damage. *Gastroenterology* 2011; 140: 987-997
 - 35 Lugea A, Waldron RT, French SW, Pandol SJ. Drinking and driving pancreatitis: links between endoplasmic reticulum stress and autophagy. *Autophagy* 2011; 7: 783-785
 - 36 Pandol SJ, Gorelick FS, Lugea A. Environmental and genetic stressors and the unfolded protein response in exocrine pancreatic function - a hypothesis. *Front Physiol* 2011; 2: 8
 - 37 Pandol SJ, Gorelick FS, Gerloff A, Lugea A. Alcohol abuse, endoplasmic reticulum stress and pancreatitis. *Dig Dis* 2010; 28: 776-782
 - 38 裴红红, 秦兆寅, 杨正安, 封英群. 大鼠急性坏死性胰腺炎时核因子 κ B 表达的意义. *中华普通外科杂志* 2002; 17: 752
 - 39 Kitamura M. Biphasic, bidirectional regulation of NF-kappaB by endoplasmic reticulum stress. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2353-2364
 - 40 Rakonczay Z, Hegyi P, Takács T, McCarroll J, Saluja AK. The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 259-267
 - 41 Hetz C, Glimcher LH. Fine-tuning of the unfolded protein response: Assembling the IRE1alpha interactome. *Mol Cell* 2009; 35: 551-561
 - 42 Mukherjee R, Criddle DN, Gukovskaya A, Pandol S, Petersen OH, Sutton R. Mitochondrial injury in pancreatitis. *Cell Calcium* 2008; 44: 14-23
 - 43 Biczó G, Hegyi P, Dósa S, Shalbuyeva N, Berczi S, Sinervirta R, Hracskó Z, Siska A, Kukor Z, Jármay K, Venglovecz V, Varga IS, Iványi B, Alhonen L, Wittmann T, Gukovskaya A, Takács T, Rakonczay Z. The crucial role of early mitochondrial injury in L-lysine-induced acute pancreatitis. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 2669-2681
 - 44 Lemasters JJ. Dying a thousand deaths: redundant pathways from different organelles to apoptosis and necrosis. *Gastroenterology* 2005; 129: 351-360
 - 45 Odinkova IV, Sung KF, Mareninova OA, Hermann K, Evtodienko Y, Andreyev A, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Mechanisms regulating cytochrome c release in pancreatic mitochondria. *Gut* 2009; 58: 431-442
 - 46 Gukovskaya AS, Gukovsky I. Which way to die: the regulation of acinar cell death in pancreatitis by mitochondria, calcium, and reactive oxygen species. *Gastroenterology* 2011; 140: 1876-1880
 - 47 Mareninova OA, Sung KF, Hong P, Lugea A, Pandol SJ, Gukovsky I, Gukovskaya AS. Cell death in pancreatitis: caspases protect from necrotizing pancreatitis. *J Biol Chem* 2006; 281: 3370-3381

■同行评价

本文详细总结了AP腺泡细胞损伤机制中的钙离子超载、内质网应激、线粒体损伤等前沿机制, 具有较好的学术价值。

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)