

自噬相关的调控性ncRNAs在急性胰腺炎中的研究进展

卢世豪^{1,2#} 王琼^{1#} 汪湛东¹ 贺泽宁¹ 张钰¹ 连源¹ 刘馨鸿³ 汪永锋^{1,4*} 董鹏程^{1,2,5*}

(¹甘肃中医药大学, 兰州 730000; ²甘肃省实验动物科学数据中心, 兰州 730050; ³甘肃农业大学, 兰州 730000; ⁴甘肃医学院, 平凉 744000; ⁵中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 兰州 730050)

摘要 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见的胃肠道炎症性疾病,目前尚无有效且特异性的治疗手段。近年来,大量研究证据表明,自噬功能失调与急性胰腺炎的发病机制及疾病进展密切相关,并显著影响其病情严重程度和临床预后。在AP的发展过程中,非编码RNA(ncRNA)已被证实是调控自噬过程的关键分子。现有研究表明,自噬相关的调控性ncRNA可通过调节自噬活性与效率,在疾病早期阶段深度参与胰腺组织的炎症反应及细胞损伤过程,并在基因表达调控和炎症细胞因子生成中发挥重要作用。尽管已取得一定进展,但自噬相关ncRNA在急性胰腺炎中的具体作用机制仍有待进一步阐明,亟需深入研究以明确潜在的治疗靶点,为急性胰腺炎的干预策略提供新的理论依据。

关键词 自噬;急性胰腺炎;非编码RNA;miRNA;circRNA;lncRNA

Research Progress of Autophagy-Related Regulatory Non-Coding RNAs in Acute Pancreatitis

LU Shihao^{1,2#}, WANG Qiong^{1#}, WANG Zhandong¹, HE Zening¹, ZHANG Yu¹, LIAN Yuan¹, LIU Xinhong³, WANG Yongfeng^{1,4*}, DONG Pengcheng^{1,2,5*}

(¹Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Gansu Scientific Data Center for Laboratory Animals, Lanzhou 730050, China; ³Gansu Agricultural University, Lanzhou 730000, China; ⁴Gansu Medical College, Pingliang 744000, China; ⁵Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Lanzhou 730050, China)

Abstract AP (acute pancreatitis) is a prevalent inflammatory disorder of the gastrointestinal system for which, at present, no effective or specific therapeutic intervention is available. In recent years, accumulating evidences have indicated that dysregulated autophagy is closely associated with the pathogenesis and progression of AP, significantly influencing disease severity and clinical outcomes. During the development of AP, ncRNAs (non-coding RNAs) have emerged as critical regulators of autophagy. Current studies demonstrate that autophagy-related regulatory ncRNAs are deeply involved in the modulation of pancreatic tissue inflammation and cellular injury during the early stages of AP by regulating autophagic activity and efficiency. These ncRNAs play pivotal roles

收稿日期: 2025-10-24 接受日期: 2026-04-03

国家自然科学基金(批准号: 82160871、82360898)、教育厅产业支撑项目(批准号: 2024CYZC-42)、甘肃省自然科学基金(批准号: 22JR5RA591)、甘肃省中医药科研立项课题(批准号: GZKZ-2021-10)、甘肃省中医药研究中心开放课题(批准号: zyx-2024-zx17)和甘肃省重点研发计划-国际合作领域(批准号: 24YFWA005)资助的课题

#共同第一作者

*通信作者。Tel: 18993190969, E-mail: wyf@gszy.edu.cn; Tel: 0931-2115012, E-mail: dongpengcheng@caas.cn

Received: October 24, 2025 Accepted: April 3, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82160871, 82360898), the Education Department Industry Support Project (Grant No.2024CYZC-42), the Natural Science Foundation of Gansu Province (Grant No.22JR5RA591), the Research Projects on Traditional Chinese Medicine in Gansu Province (Grant No.GZKZ-2021-10), the Open Research Project of Gansu Provincial Center for Traditional Chinese Medicine Research (Grant No.zyx-2024-zx17), and the Gansu Provincial Key Research and Development Program-International Cooperation (Grant No.24YFWA005)

#These authors contributed equally to this work

*Corresponding authors. Tel: +86-18993190969, E-mail: wyf@gszy.edu.cn; Tel: +86-931-2115012, E-mail: dongpengcheng@caas.cn

in controlling gene expression and the production of inflammatory cytokines. Despite these advances, the precise molecular mechanisms underlying the function of autophagy-related ncRNAs in AP remain to be fully elucidated, necessitating further investigation to identify novel therapeutic targets and strategies for AP management.

Keywords autophagy; acute pancreatitis; non-coding RNA; miRNA; circRNA; lncRNA

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种发生于胰腺组织的炎症性疾病, 可导致内分泌和外分泌功能受损^[1], 其年发病率为每 10 万人中 34 例, 近年来在全球范围内呈现出上升趋势^[2]。15%~20% 的 AP 患者会发展为严重急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)^[3]。在 SAP 的早期阶段, 过度的促炎反应可能会引发全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 以及随后的多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。在 SAP 的后期阶段, 临床表现通常以抗炎反应为主, 包括组织感染性坏死和败血症^[4]。AP 的发病机制主要与胰蛋白酶原的过早激活有关。自噬功能紊乱, 可能导致异常蛋白质在胰腺腺泡细胞内蓄积, 从而引发细胞死亡和炎症级联反应^[5]。自噬是一种依赖溶酶体的降解途径, 它在维持细胞内稳态方面发挥适应性的保护作用, 确保人体免受感染性、炎症性疾病的侵害^[6]。在此过程中, 细胞质中受损的细胞器和多余的大分子会被有选择地送至溶酶体进行降解, 而由此产生的分解产物随后会被回收利用, 以维持细胞的代谢和功能^[7]。根据细胞内底物运输至溶酶体的不同途径, 自噬可分为三种类型: 微自噬 (microautophagy)、分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) 和巨自噬 (macroautophagy), 其中巨自噬是细胞自噬的主要形式^[8]。

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一类由基因组转录生成的 RNA 分子, 不具有蛋白质编码功能。这类分子在多种生理过程 (包括信号转导、蛋白质合成以及基因表达调控) 中发挥重要的调控作用。ncRNA 的异常表达与多种疾病的发病机制密切相关^[9]。在 AP 中, ncRNA 参与了多种病理过程, 其中对自噬的调控是其重要的生物学功能之一。因此, ncRNA 在 AP 的发生、发展及调控过程中具有重要作用^[10]。miRNA (microRNA) 是一类内源性表达的小分子 ncRNA, 长度约为 21 个核苷酸, 可通过介导靶基因 mRNA 的降解或翻译抑制, 在转录后水平调控基因表达, 进而影响细胞凋亡、分化、增殖及代谢等多种生物学过程^[11]。此外, 部分长链非编码

RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 可作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 或分子海绵, 通过结合 miRNA, 解除 miRNA 对目标 mRNA 的抑制作用, 从而影响自噬相关基因的表达^[12]。本综述旨在系统总结与自噬相关的 ncRNA 在 AP 中的作用, 为开发该疾病的潜在治疗策略提供理论依据。

1 自噬和急性胰腺炎

巨自噬起始于细胞质中含特定序列的蛋白质与溶酶体膜上的受体分子相结合, 该过程可介导待降解物质的选择性隔离, 并促进自噬体的形成。这些自噬体来源于多种细胞内膜性结构, 包括内质网、高尔基体和质膜。自噬体与晚期内体融合, 最终与溶酶体结合, 形成单膜结构的自噬溶酶体。在此结构内部, 隔离着的待降解物质被引入溶酶体腔内, 并被相应的酶降解^[13]。通过自噬体与溶酶体的融合, 自噬过程利用溶酶体水解酶降解受损或衰老的细胞器及错误折叠蛋白, 从而维持细胞内蛋白质稳态, 缓解内质网应激, 并实现细胞保护的功能^[14]。在生理状态下, 功能障碍的线粒体可通过选择性自噬被转运至溶酶体降解, 以此维持细胞稳态。AP 的显著病理特征之一是胰腺腺泡细胞内出现大空泡的积聚^[15]。胰腺腺泡细胞的主要生理功能是合成并分泌消化酶。在 AP 早期阶段, 这些细胞的自噬活动显著增强, 表现为自噬相关蛋白表达水平的改变^[16]。该自噬活动的增强可能是一种针对损伤的保护性细胞反应, 旨在通过清除受损细胞器和异常堆积的蛋白质来实现细胞质量控制。然而, 自噬过程的失调也可能加重胰腺腺泡细胞损伤^[17]。越来越多的证据表明, 在 AP 发生时, 自噬功能受损, 同时伴有溶酶体功能障碍, 导致受损线粒体堆积, 腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 合成效率降低^[18-19]。溶酶体和线粒体的共同功能障碍构成了恶性循环, 持续损害自噬功能并加剧线粒体降解, 最终阻碍 AP 的恢复^[20]。因此自噬受损在 AP 的发展过程中发挥了重要作用 (图 1)。

AP 中的自噬活动可通过多种方法进行评估。微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light

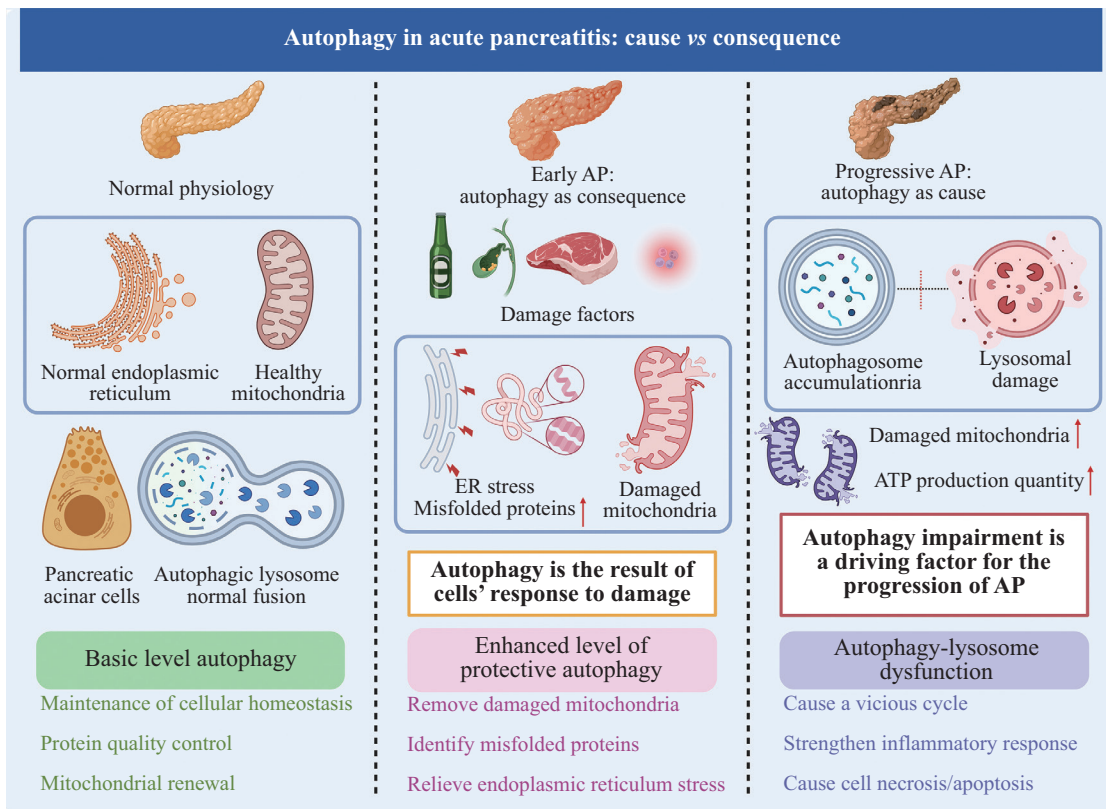


图1 自噬在急性胰腺炎中的调控机制示意图(通过BioRender平台绘制)

Fig.1 Schematic diagram of the regulatory mechanism of autophagy in acute pancreatitis (created by BioRender)

chain 3, LC3)是自噬过程中的关键标志物, 其在自噬体膜上的定位被广泛用作衡量自噬活性的指标。此外, 液泡膜蛋白1(vacuole membrane protein 1, VMP1)通过其C-端的Atg结构域与关键自噬相关蛋白Beclin-1的BH3结构域相互作用, 从而促进自噬体的形成^[21]。自噬体与溶酶体的融合是自噬过程的关键环节; 然而, 在大鼠AP模型中, 该过程受到损害。利用电子显微镜观察自噬体和溶酶体的融合情况, 可评估自噬功能是否受损^[22]。核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号轴的激活可刺激AP期间的自噬; 检测LC3和Beclin-1的表达情况, 有助于评估自噬活动^[23]。血清中选择性自噬接头蛋白SQSTM1/p62(sequestosome 1)的表达水平与AP的严重程度和预后相关, p62是一种与自噬过程密切相关的蛋白质, 监测其血清表达水平可能为胰腺炎患者的病情和预后评估提供依据^[24]。综上所述, 自噬相关蛋白的表达变化与AP的发生密切相关。

2 急性胰腺炎腺泡细胞自噬相关的非编码RNA

ncRNA构成的复杂调控网络可实现多层次靶

点调控, 继而驱动特定的细胞生物学反应并主导细胞命运决定; ncRNA的异常表达与多种疾病的发病机制密切相关^[9]。按核苷酸长度, ncRNA可划分成两类: 长度小于200个核苷酸的短ncRNA, 包括miRNA、小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)、piwi相互作用RNA(piwi-interacting RNA, piRNA)、小核仁RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)和小核RNA(small nuclear RNA, snRNA); 长度超过200个核苷酸的ncRNA, 被称为lncRNA。此外, 环状RNA(circular RNA, circRNA)能够在自身的3'和5'端之间形成共价键, 对核酸外切酶具有抗性, 从分子量大小而言属于lncRNA范畴^[25-26]。自噬在AP中具有双重作用: 适度自噬有助于清除损伤的细胞器和蛋白质, 维持细胞内稳态; 但过度自噬可能导致细胞自噬性死亡, 加重损伤^[27]。ncRNA参与了急性胰腺炎腺泡细胞自噬(表1), 目前聚焦于miRNA和lncRNA。

2.1 AP中自噬相关的miRNA

miRNA是一类非编码的小分子RNA, 可靶向mRNA调控基因表达。miRNA通常结合到靶基因的3'非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR), 来调控

表1 调控性ncRNA调控自噬对AP的影响

Table 1 The influences of regulatory non-coding RNA-regulated autophagy on AP

ncRNA种类 Species of ncRNA	目标/通路 Target/pathway	功能 Function	参考文献 References
miR-155	By targeting Rictor to inhibit the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway	Promote autophagy in AP	[32]
miR-30b-5p	Overexpression of ATG7-induced autophagy impairment promotes necrosis of acinar cells in AP through affecting the miR-30b-5p/CAMKII pathway	Inhibit autophagy in AP	[40]
miR-141	Inhibition of AP autophagosome formation through the HMGB1/Beclin-1 pathway	Inhibit autophagy in AP	[41]
miR-146a-5p	Regulating inflammation and autophagy by inhibiting the IRAK1/TRAF6/NF- κ B signaling pathway	Inhibit autophagy in AP	[42]
miR-375	Inhibiting autophagy by targeting and regulating <i>ATG7</i>	Inhibit autophagy in AP	[43]
miR-20b-5p	By targeting <i>AKT3</i> to influence autophagy and regulate inflammation and apoptosis	Inhibit autophagy in AP	[44]
miR-148a	The inhibitory effect on autophagy is mediated by downregulation of the IL-6/STAT3 signaling pathway	Inhibit autophagy in AP	[46]
miR-148b-3p	By directly suppressing <i>ATG12</i> and <i>SQSTM1</i>	Inhibit autophagy in AP	[48]
miR-352	Regulating the expression of lysosome-associated membrane proteins LAMP2 and CTSL1 affects the function of autolysosomes	Inhibit autophagy in AP	[49]
lncRNA TCONS_00021785	Competitive binding with miR-21-5p upregulates Trim33, regulates <i>VMP1</i> expression and initiates autophagy	Participate in regulating autophagy in AP and affect trypsinogen activation	[51]
lncRNA NONRATT022624 and NONRATT031002	It interacts with miR-214-3p and miR-764-5p to regulate the expression of the transcription factor Egr1	Promote trypsinogen activation	[52]
lncRNA FENDRR	Combining with PRC2 inhibits the expression of <i>ATG7</i>	Induce aberrant autophagy and exacerbating AP	[53]
lncRNA PVT1	Combining miR-30a-5p, up-regulating the expression of Beclin-1 and LC3-II	Induce aberrant autophagy and exacerbating SAP	[54]
lncRNA H19	Targeting miR-30a-5p affects apoptosis, inflammatory factor secretion and autophagy of pancreatic acinar cells	Influence apoptosis, inflammatory response and autophagy in AP, and improve AP	[38]
lncRNA PVT1, lncRNA Meg3, lncRNA AW112010	Modulation of autophagy through the m ⁶ A modification-associated lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network	Participate in the pathological processes of AP	[61]
circ_UTRN	Modulation of the miR-320-3p/PTK2 axis	Reduce inflammation, promoting apoptosis, and ameliorating AP	[68]
circ_0000284	Modulation of the miR-10a-5p/Wnt/ β -catenin signaling pathway	Facilitate the progression of AP	[68]

其表达水平, 从而影响自噬过程^[28]。miRNA参与了自噬的各个阶段, 包括起始、囊泡成核、自噬体成熟及融合等, 并且具有双向调控自噬的作用, 即可促进或抑制自噬^[29]。研究表明, 通过调节自噬相关信号通路, 如激活 AMPK/SIRT1 信号通路, miRNA 能够恢复受损的自噬并抑制炎症反应, 进而抑制 AP 的进展^[30]。在 AP 中, miRNA 的表达水平与疾病的严重程度和预后相关。研究 miRNA 调控自噬的机

制, 有助于深入理解 AP 的发病机制, 并为建立靶向 ncRNA 的精准治疗策略提供可能。

2.1.1 AP 中促进自噬的 miRNA 研究证实, miR-155 能够正向调控 AP 的自噬活性。血液循环中的 miR-21 和 miR-155 能够促进 AP 的发展, 可用于评估 AP 的风险等级, 有望成为未来 AP 诊断和治疗的有效指标^[31]。ZHANG 等^[32]在雨蛙素诱导的 AP 细胞模型中发现, miR-155 通过靶向抑制雷帕霉素不

敏感mTOR伴侣蛋白(rapamycin-insensitive companion of mTOR, Rictor), 阻断雷帕霉素复合体2(mTOR complex 2, mTORC2)的形成与活化, 进而降低PI3K/AKT/mTOR通路中关键蛋白的磷酸化水平。mTORC2功能受抑后, 其对自噬起始的负向调控作用减弱, 导致Beclin-1表达上调、LC3-II积累量增加, 自噬体大量堆积, 最终加剧腺泡细胞自噬功能紊乱与胰蛋白酶原激活, 加重AP损伤。抑制miR-155可恢复Rictor表达与mTORC2活性, 重新激活PI3K/AKT/mTOR通路, 促进自噬流畅通, 减少自噬体堆积及抑制胰蛋白酶原激活, 从而减轻AP损伤。临床样本分析显示, AP患者血液中miR-155水平显著升高, 并且miR-155的过表达与SAP相关^[33]。WAN等^[34]的研究发现, miR-155的沉默通过靶向TGF- β 激活激酶1结合蛋白2(TGF-beta activated kinase 1 binding protein 2, *TAB2*)以及阻止与溶酶体融合的自噬体积累, 减轻AP小鼠的胰腺和肺损伤。自噬早期抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)可减少自噬体的异常积累, 从而减轻因miR-155水平升高而加重的胰腺损伤。这些发现表明, 抑制miR-155表达可能限制胰腺炎的发展。

2.1.2 AP中抑制自噬的miRNA 自噬过程在多个阶段受miRNA调节: miR-216a、miR-376b、miR-30b和miR-17-5p通过抑制*BECN1*表达抑制自噬体的成核过程^[35-36]; miR-204则通过影响LC3表达抑制自噬体伸长; 研究表明, miR-101、miR-34a、miR-24-3p及miR-376b可调控自噬相关基因4(*autophagy-related gene 4, ATG4*)的表达^[37]。也有研究发现, miR-30b-5p、miR-141、miR-146a-5p、miR-375、miR-20b-5p、miR-148a、miR-148b-3p和miR-352在AP中具有抑制自噬的作用^[40-44,46,48-49]。

细胞应激反应和炎症刺激等因素可导致miR-30a-5p上调, 其通过多种机制调节细胞功能, 对AP的病理过程有重要影响。miR-30a-5p能够抑制细胞凋亡。细胞凋亡是AP中常见的损伤机制, 可能导致细胞死亡和组织功能障碍。miR-30a-5p通过靶向凋亡相关基因或信号通路, 减少细胞凋亡, 维持细胞存活和组织完整性。此外, miR-30a-5p可抑制炎症因子分泌。炎症因子过度分泌会加剧AP中的炎症反应和组织损伤。miR-30a-5p通过靶向炎症因子相关基因或其上游调控因子, 降低炎症因子水平, 从而减轻

炎症反应。更为关键的是, miR-30a-5p通过直接靶向*BECN1*、*ATG5*等自噬相关基因, 抑制自噬过度激活, 从而防止细胞因过度自噬而受损^[38]。因此, miR-30a-5p在AP相关细胞模型中的上调通过抑制自噬, 调控细胞凋亡和炎症因子分泌, 减轻细胞损伤和炎症反应^[39]。自噬相关基因7(*autophagy-related gene 7, ATG7*)过表达导致的自噬受损, 通过影响miR-30b-5p/CAMKII途径, 促进AP中腺泡细胞的坏死^[40]。

miR-141通过HMGB1/Beclin-1途径抑制AP自噬体形成, 有望成为基因治疗的潜在靶点。ZHU等^[41]研究发现, miR-141处理后自噬体及自噬溶酶体数量减少, LC3-II和Beclin-1表达水平降低, 而p62表达水平增加, 说明自噬过程受抑制可显著减轻AP小鼠胰腺损伤。miR-146a-5p在AP中可能通过抑制IRAK1/TRAF6/NF- κ B信号通路调控炎症反应与自噬水平, 从而减轻胰腺组织损伤并延缓疾病进展。miR-146a-5p过表达可显著降低炎症因子, 如肿瘤坏死因子- α (*tumor necrosis factor-alpha, TNF- α*)、白细胞介素-6(*interleukin-6, IL-6*)水平, 并改善自噬功能, 表现为LC3-II/I值升高以及p62表达水平降低^[42]。ZHAO等^[43]研究发现, 在SAP中, miR-375在细胞和胰腺组织中的表达水平均显著增加。结果显示, miR-375能够通过靶向调控*ATG7*来抑制自噬过程, 进而促进AP腺泡细胞的炎症反应和凋亡, 从而加快SAP的病理进程。TANG等^[44]发现, miR-20b-5p在SAP中通过靶向*AKT3*影响自噬作用, 并调节炎症、凋亡以及血管生成。具体而言, 在SAP模型中miR-20b-5p的表达水平相对较低, 而其过表达则能够有效减轻自噬, 进而抑制雨蛙素联合脂多糖处理后的胰腺腺泡细胞中的炎症和凋亡反应。miR-148/152家族, 包含miR-148a、miR-148b和miR-152等多个成员, 是一组在进化上高度保守的miRNA。它们通过与目标mRNA进行碱基配对, 在转录后水平上实现对基因表达的精细调控。在多种疾病(如炎症疾病、自身免疫性疾病以及癌症等)的发病过程中, miR-148/152家族均发挥着重要的作用^[45]。MIAO等^[46]研究发现, miR-148a通过下调IL-6/STAT3信号通路相关蛋白表达抑制自噬。AP患者血清外泌体中富集的miR-148a与miR-551b-5p以拮抗方式调控胰腺腺泡细胞自噬流: miR-148a通过阻断IL-6/STAT3轴抑制LC3-I向LC3-II的转化, 防止过度自噬; miR-551b-5p则直

接靶向含杆状病毒 IAP 重复序列蛋白 6 (baculoviral IAP repeat containing protein 6, BIRC6) 编码基因的 3'UTR, 通过增强自噬, 促进 IL-1 β 、IL-18 活化。两者构成的 miRNA-自噬双向调控网络与 AP 的炎症程度及坏死程度密切相关^[47]。GAO 等^[48]研究发现, miR-148b-3p 可能通过直接抑制自噬相关基因 12 (autophagy-related gene 12, *ATG12*) 和 *SQSTM1* 而在胰腺自噬中发挥重要作用。此外, miR-352 在胰腺腺泡细胞中通过影响自噬溶酶体功能参与胰蛋白酶原活性的调节, 其主要通过调节溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosomal associated membrane protein 2, LAMP2) 和组织蛋白酶 L1 (cathepsin L1, CTSL1) 的表达来激活胰蛋白酶原^[49]。

2.2 AP 中自噬相关的 lncRNA

2.2.1 AP 中促进自噬的 lncRNA 最近研究表明, lncRNA 可通过与 miRNA 结合, 在 AP 不同阶段参与自噬调控^[50]。当腺泡细胞受外部刺激损伤时, lncRNA TCONS_00021785 竞争性结合 miR-21-5p, 上调 Trim33 (tripartite motif-containing 33) 蛋白的表达; Trim33 作为转录共激活因子促进 *VMP1* 表达并启动自噬^[51]。另一项研究显示, lncRNA NONRATT022624 和 NONRATT031002 可通过结合 miR-214-3p 和 miR-764-5p, 调节转录因子早期生长反应蛋白 1 (early growth response 1, Egr1) 的表达, 导致胰蛋白酶原活性增加^[52]。此外, lncRNA FENDRR (FOXF1 adjacent non-coding developmental regulatory RNA) 可通过与 RNA 结合蛋白 PRC2 (polycomb repressive complex 2) 相互作用抑制 *ATG7* 表达, 从而诱导异常自噬, 加重腺泡细胞损伤^[53]。在 SAP 中, lncRNA PVT1 (plasmacytoma variant translocation 1) 显著上调并与 miR-30a-5p 结合, 上调 Beclin-1 和 LC3-II 的表达引发异常自噬, 表明 lncRNA PVT1 通过激活 miR-30a-5p/Beclin-1 轴加重 SAP^[54]。在 AP 中, lncRNA MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) 与 TUG1 (taurine up-regulated gene 1) 均被证实可通过不同信号轴维持促炎微环境并间接增强自噬活性^[55]。血浆外泌体中高表达的 MALAT1 通过“miR-181a-5p/TLR4/NF- κ B/HMGB1”以及“miR-194/YAP1”双重环路持续激活 NF- κ B 信号, 不仅加剧巨噬细胞 M1 极化, 还可提高 Beclin-1、ATG5 等自噬核心蛋白水平, 从而放

大腺泡细胞自噬流并加重胰腺损伤^[56-57]。与之相似, 外泌体 lncRNA TUG1 在 AP 模型中显著上调, 其通过抑制 Treg 分化、解除免疫负调控, 进一步提高炎症因子诱导的自噬阈值, 导致腺泡细胞过度自噬与凋亡, 并形成恶性正反馈^[58]。因此, MALAT1 与 TUG1 构成 AP 中两条不同的促损伤途径, 二者均通过 lncRNA 介导自噬与炎症的协同调控, 为 AP 中自噬失衡的干预提供了潜在分子靶点。

2.2.2 AP 中抑制自噬的 lncRNA 另一项研究发现, lncRNA H19 通过靶向 miR-30a-5p, 影响胰腺腺泡细胞的凋亡、炎症因子分泌和自噬^[38]。lncRNA H19 低表达可抑制细胞凋亡, 减少炎症因子分泌和自噬活动, 同时使 LC3-I 蛋白表达水平降低, LC3-II 蛋白表达水平升高, 表明 lncRNA H19 可能通过调节自噬影响 AP。此外还有研究发现, lncRNA H19 还可通过 miR-138-5p/PTK2/FAK 和 miR-141-3p/ β -catenin 两条途径, 增强间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 在 SAP 大鼠模型中的治疗效果, 这一发现为利用 lncRNA H19 调控 MSCs 治疗 AP 提供了新思路^[59]。

2.2.3 m⁶A 修饰 lncRNA 调控自噬 在“RNA 表观遗传学”这一新兴且蓬勃发展的领域中, N⁶-甲基腺苷 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 作为一种转录后修饰的关键标记, 已被广泛识别为存在于多种 RNA 中的重要修饰, 同时也是真核细胞中最常见的 RNA 内部修饰之一^[60]。LI 等^[61]通过构建 lncRNA 介导的 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络, 深入探讨了 m⁶A 修饰如何通过调控自噬影响 AP 的病理过程。研究发现, 9 种 m⁶A 相关 lncRNA 在 AP 中呈现差异表达, 同时识别出 21 个与自噬相关的候选基因, 这些基因的核心调控网络主要富集于 PI3K/AKT 信号通路, 并受叉头框 O (forkhead box O, FoxO) 信号通路的调控。特定的 lncRNA, 如 lncRNA PVT1、lncRNA 母源表达基因 3 (maternally expressed gene 3, Meg3) 及 lncRNA AW112010 等, 可能通过调控 PI3K/AKT 信号通路与 FoxOs 家族构成的基因调控网络影响自噬过程, 进而参与 AP 的发生与发展。

综上所述, 与自噬相关的 lncRNA 可能通过调控自噬过程中的关键信号通路, 影响 AP 的病理进展。适度自噬可清除受损细胞器、抑制胰蛋白酶原激活, 从而减轻 AP 的炎症反应与组织损伤; 若自噬过度或受阻, 则会加剧腺泡细胞死亡和加快疾病恶化速度 (图 2)。

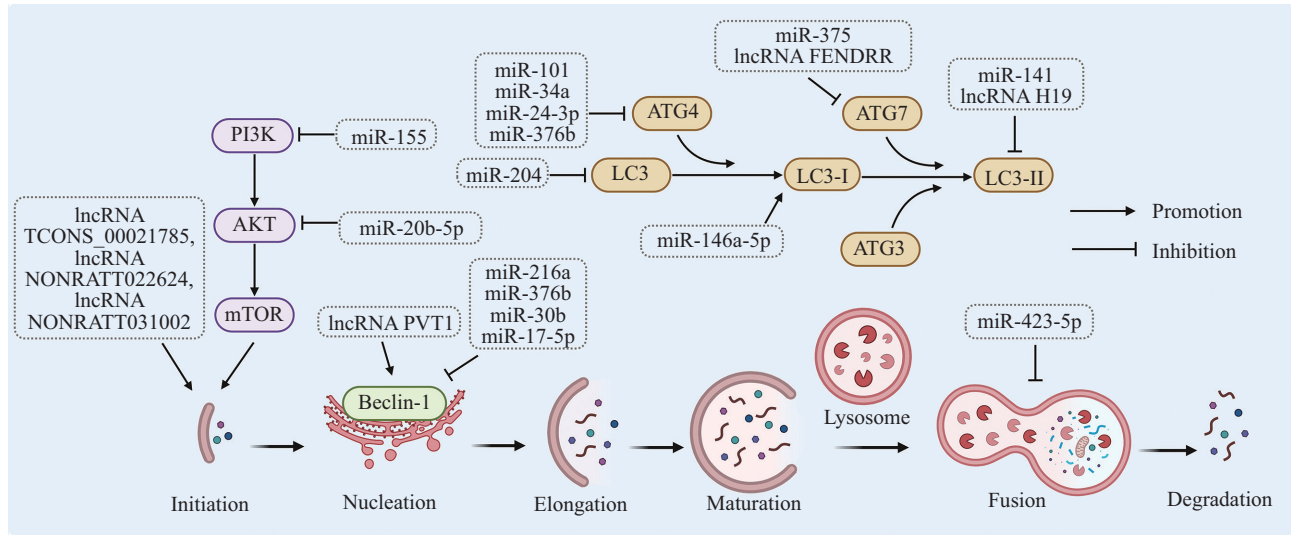


图2 调控性ncRNA与急性胰腺炎自噬(通过BioRender平台绘制)

Fig.2 Regulatory ncRNA and autophagy in acute pancreatitis (created by BioRender)

2.3 circRNA与急性胰腺炎腺泡细胞自噬

circRNA是一类特殊的非编码RNA分子,在基因表达调控^[62]及细胞信号转导^[63]等生理过程中发挥重要作用。circRNA能够作为miRNA的分子海绵,通过竞争性结合特定miRNA,解除miRNA对靶基因的抑制作用,进而影响靶基因的表达与功能^[64]。鉴于circRNA的“miRNA分子海绵”特性^[65],它们可能通过两条互补途径参与AP:一方面直接调控炎症/凋亡信号轴,另一方面间接干预自噬进程——通过竞争性吸附与自噬相关的miRNA,解除后者对*BECN1*、*ATG5*、*LC3*等关键基因或通路相关蛋白的抑制,从而决定胰腺腺泡细胞的死亡模式及炎症程度。

研究人员运用甲基化RNA免疫共沉淀测序(MeRIP-seq)技术,成功鉴定了57个差异表达的m⁶A修饰circRNA,其中32个上调、25个下调。功能分析显示,这些circRNA参与了自噬调节、蛋白质消化等与SAP发病相关的多个途径^[66]。进一步研究发现,特定circRNA(*circ_101015*、*circ_101211*和*circ_103470*)在人类血浆中的表达水平与AP的严重程度呈正相关,表明它们有潜力作为AP早期诊断的新型生物标志物^[67]。在机制研究方面,*circ_UTRN*通过miR-320-3p/PTK2轴减轻炎症反应并促进凋亡,从而对AP起到改善作用;而*circ_0000284*则通过调节miR-10a-5p/Wnt/ β -catenin信号通路,促进AP的疾病进展。这些发现揭示了circRNA在AP发生发展中的复杂作用机制,为未来基于circRNA的AP诊断和治疗策略开发提供了重要依据^[68]。

3 结论与展望

随着自噬相关调控性ncRNA在AP中的研究不断深入,其调控网络、作用靶点及临床潜能已被逐层阐明。尽管目前对AP的发病机制有了一定的认识,但自噬、ncRNA与AP之间的复杂关系仍需进一步研究。深入明确自噬相关ncRNA在AP中的作用,有助于发现AP诊疗的新靶点。本综述系统梳理了miR-30a-5p、miR-141、miR-146a-5p、miR-375、miR-20b-5p、miR-148a/b、miR-352等抑制自噬过度激活的miRNA。miRNA在急性胰腺炎腺泡细胞自噬的调控中涉及多种途径。lncRNA H19和TCONS_00021785通过miRNA海绵作用恢复自噬稳态,是参与该过程的关键lncRNA。*circ_UTRN*、*circ_0000284*等circRNA作为miRNA分子海绵通过调控自噬相关基因的表达,进而参与AP的病理进程,均有望成为干预AP进展的潜在分子靶点。因此,阐明上述自噬相关ncRNA的调控网络、作用靶点及临床潜能,既有助于揭示AP的分子机制,也可为开发靶向自噬的药物奠定基础。

参考文献 (References)

- [1] BOXHOORN L, VOERMANS R P, BOUWENSE S A, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-34.
- [2] SUBRAMANI S S, BERG A C, KRAL L A, et al. Analgesia for the treatment of acute pancreatitis: a protocol for a systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(5): e081971.
- [3] TAYIER D, WANG K L, YUAN Y F, et al. Research status on the effects of obesity on acute pancreatitis [J]. *Obes Rev*, 2026,

- 27(1): 1-9.
- [4] ZEREM E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13879-92.
- [5] LEE P J, PAPACHRISTOU G I. New insights into acute pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16: 479-96.
- [6] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [7] MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in human diseases [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383: 1564-76.
- [8] PARZYCH K R, KLIONSKY D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2014, 20: 460-73.
- [9] ANASTASIADOU E, JACOB L S, SLACK F J. Non-coding RNA networks in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1): 5-18.
- [10] ZHU X D, LIU K R, TANG X P, et al. A bibliometric analysis of non-coding RNA studies in acute pancreatitis [J]. *Medicine*, 2024, 103(12): e37486.
- [11] WANG A X, LANDÉN N X, MEISGEN F, et al. MicroRNA-31 is overexpressed in cutaneous squamous cell carcinoma and regulates cell motility and colony formation ability of tumor cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103206.
- [12] 涂玥, 万毅刚, 顾一煌, 等. 非编码RNA调控自噬的分子机制及中药的干预作用[J]. *中国中药杂志*(TU Y, WAN Y G, GU Y H, et al. Molecular mechanisms of non-coding RNA in regulating autophagy and the intervention effects of traditional Chinese medicine [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*), 2019, 44(21): 4545-51.
- [13] SEDLACKOVA L, KELLY G, KOROLCHUK V I. The pROS of autophagy in neuronal health [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(8): 2546-59.
- [14] 周佳, 莫梦军, 刘苏来, 等. 自噬在急性胰腺炎中的研究新进展 [J]. *中国普通外科杂志*(ZHOU J, MO M J, LIU S L, et al. New advances in autophagy research in acute pancreatitis [J]. *Chinese Journal of General Surgery*), 2020, 29(9): 1134-40.
- [15] GUKOVSKAYA A S, GUKOVSKY I, ALGÜL H, et al. Autophagy, inflammation, and immune dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5): 1212-26.
- [16] 张玲, 张海丹, 赵婧, 等. 自噬在急性胰腺炎中作用机制的研究进展[J]. *医学综述*(ZHANG L, ZHANG H D, ZHAO J, et al. Research progress on the mechanism of autophagy in acute pancreatitis [J]. *Medical Recapitulate*), 2019, 25(16): 3170-4.
- [17] 李春云, 刘瑞霞, 阴赓宏. 自噬在急性胰腺炎发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*(LI C Y, LIU R X, YIN C H. The role of autophagy in the occurrence and development of acute pancreatitis [J]. *Journal of Clinical Hepatology and Biliary Diseases*), 2019, 35(5): 1157-60.
- [18] MARENINOVA O A, HERMANN K, FRENCH S W, et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3340-55.
- [19] GUKOVSKY I, GUKOVSKAYA A S. Impaired autophagy underlies key pathological responses of acute pancreatitis [J]. *Autophagy*, 2010, 6(3): 428-9.
- [20] GUKOVSKAYA A S, GORELICK F S, GROBLEWSKI G E, et al. Recent insights into the pathogenic mechanism of pancreatitis: role of acinar cell organelle disorders [J]. *Pancreas*, 2019, 48(4): 459-70.
- [21] ROPOLO A, GRASSO D, PARDO R, et al. The pancreatitis-induced vacuole membrane protein 1 triggers autophagy in mammalian cells [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(51): 37124-33.
- [22] FORTUNATO F, KROEMER G. Impaired autophagosome-lysosome fusion in the pathogenesis of pancreatitis [J]. *Autophagy*, 2009, 5(6): 850-3.
- [23] YANG S L, BING M, CHEN F M, et al. Autophagy regulation by the nuclear factor κ B signal axis in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2012, 41(3): 367-73.
- [24] LUO Y L, FAN L, HUANG L X, et al. Expression of serum autophagy-related protein P62 in patients with severe pancreatitis and its correlation with prognosis [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(2): 1376-83.
- [25] JECK W R, SORRENTINO J A, WANG K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA*, 2013, 19(2): 141-57.
- [26] SALZMAN J, GAWAD C, WANG P L, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30733.
- [27] ZENG H J, WU T H, LUO S, et al. MiRNA-loaded MSC exosomes restore autophagy flux for acute pancreatitis therapy [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1613716.
- [28] SCHUSTER S L, HSIEH A C. The untranslated regions of mRNAs in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(4): 245-62.
- [29] YAN L, QUAN Z, SUN T T, et al. Autophagy signaling mediated by non-coding RNAs: impact on breast cancer progression and treatment [J]. *Mol Aspects Med*, 2025, 103: 101365.
- [30] 王小蝶. AMPK调控SIRT1在急性胰腺炎中的作用及机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [31] LI L, ZHANG Q, FENG Y, et al. A novel serum exosomal microRNA signature in the early prediction of persistent organ failure in patients with acute pancreatitis [J]. *Ann Surg*, 2025, 282(1): 93-9.
- [32] ZHANG X M, CHU J T, SUN H J, et al. MiR-155 aggravates impaired autophagy of pancreatic acinar cells through targeting Rictor [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2020, 52(2): 192-9.
- [33] WANG D Y, TANG M C, ZONG P F, et al. MiRNA-155 regulates the Th17/Treg ratio by targeting SOCS1 in severe acute pancreatitis [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 686.
- [34] WAN J H, YANG X Y, REN Y P, et al. Inhibition of miR-155 reduces impaired autophagy and improves prognosis in an experimental pancreatitis mouse model [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 303.
- [35] YUAN X H, WU J, GUO X, et al. Autophagy in acute pancreatitis: organelle interaction and microRNA regulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8811935.
- [36] ZHU H X, HE L. Beclin 1 biology and its role in heart disease [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2015, 11(3): 229-37.
- [37] CHEN C, PONNUSAMY M, LIU C Y, et al. MicroRNA as a therapeutic target in cardiac remodeling [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1278436.
- [38] YANG J C, RAO S Y, CAO R, et al. miR-30a-5p suppresses lung squamous cell carcinoma via ATG5-mediated autophagy [J]. *Ageing*, 2021, 13(13): 17462-72.
- [39] 王春晖, 潘卓, 唐忠明. lncRNA H19靶向miR-30a-5p对雨蛙肽诱导的急性胰腺炎细胞凋亡、炎症因子分泌和自噬的影响[J]. *世界华人消化杂志*(WANG C H, PAN Z, TANG Z M. Effects of

- lncRNA H19 targeting miR-30a-5p on apoptosis, inflammatory factor secretion and autophagy of cells in cerulein-induced acute pancreatitis [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2022, 30(22): 997-1003.
- [40] JI L, WANG Z H, ZHANG Y H, et al. ATG7-enhanced impaired autophagy exacerbates acute pancreatitis by promoting regulated necrosis via the miR-30b-5p/CAMKII pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 211.
- [41] ZHU H W, HUANG L H, ZHU S H, et al. Regulation of autophagy by systemic admission of microRNA-141 to target HMGB1 in l-arginine-induced acute pancreatitis *in vivo* [J]. *Pancreatol*, 2016, 16(3): 337-46.
- [42] ZHENG C M, JI Z, XU Z P, et al. Overexpression of miR-146a-5p ameliorates inflammation and autophagy in TLCs-induced AR42J cell model of acute pancreatitis by inhibiting IRAK1/TRAF6/NF- κ B pathway [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(3): 416-25.
- [43] ZHAO S P, YU C, XIANG K M, et al. miR-375 inhibits autophagy and further promotes inflammation and apoptosis of acinar cells by targeting ATG7 [J]. *Pancreas*, 2020, 49(4): 543-51.
- [44] TANG G X, YANG M S, XIANG K M, et al. MiR-20b-5p modulates inflammation, apoptosis and angiogenesis in severe acute pancreatitis through autophagy by targeting AKT3 [J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(7): 460-70.
- [45] FRIEDRICH M, PRACTH K, MASHREGHI M F, et al. The role of the miR-148/-152 family in physiology and disease [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(12): 2026-38.
- [46] MIAO B, QI W J, ZHANG S W, et al. miR-148a suppresses autophagy by down-regulation of IL-6/STAT3 signaling in cerulein-induced acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2019, 19(4): 557-65.
- [47] WEI H, ZHAO H, CHENG D, et al. miR-148a and miR-551b-5p regulate inflammatory responses via regulating autophagy in acute pancreatitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111438.
- [48] GAO B, WANG D P, SUN W, et al. Differentially expressed microRNA identification and target gene function analysis in starvation-induced autophagy of AR42J pancreatic acinar cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 590-8.
- [49] SONG Z G, HUANG Y M, 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): 10868-79.
- [50] DENG J, SONG Z Y, LI X L, et al. Role of lncRNAs in acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis, and therapy [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1257552.
- [51] WANG Q, YU J J, GAO W Q, et al. The lncRNA TCONS_00021785/miR-21-5p/Trim33 axis regulates VMP1-mediated zymophagy, reduces the activation of trypsinogen, and promotes acinar cell recovery [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 65.
- [52] GAO B, ZHANG X M, XUE D B, et al. Effects of Egr1 on pancreatic acinar intracellular trypsinogen activation and the associated ceRNA network [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 2496-506.
- [53] ZHAO S P, YU C, YANG M S, et al. Long Non-coding RNA FENRR modulates autophagy through epigenetic suppression of ATG7 via binding PRC2 in acute pancreatitis [J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 999-1013.
- [54] HU F L, TAO X F, ZHAO L, et al. LncRNA-PVT1 aggravates severe acute pancreatitis by promoting autophagy via the miR-30a-5p/Beclin-1 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(9): 5551-62.
- [55] 连源, 白敏, 汪湛东, 等. 外泌体影响急性胰腺炎多脏器损伤的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*(LIAN Y, BAI M, WANG Z D, et al. Research progress on the influence of exosomes on multiple organ injury in acute pancreatitis [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2024, 46(8): 1580-8.
- [56] LIU J, NIU Z Q, ZHANG R, et al. MALAT1 shuttled by extracellular vesicles promotes M1 polarization of macrophages to induce acute pancreatitis via miR-181a-5p/HMGB1 axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19): 9241-54.
- [57] GU L N, LIU J Y, XU D, et al. Reciprocal feedback loop of the MALAT1-microRNA-194-YAP1 pathway regulates progression of acute pancreatitis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 6894-904.
- [58] WEN X M, HE B H, TANG X, et al. Emodin inhibits the progression of acute pancreatitis via regulation of lncRNA TUG1 and exosomal lncRNA TUG1 [J]. *Mol Med Rep*, 2021, doi: 10.3892/mmr.2021.12425.
- [59] SONG G D, ZHOU J, SONG R M, et al. Long noncoding RNA H19 regulates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in rats with severe acute pancreatitis by sponging miR-138-5p and miR-141-3p [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 420.
- [60] HE L E, LI H Y, WU A Q, et al. Functions of N^6 -methyladenosine and its role in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 176.
- [61] LI X, QIN H, ANWAR A, et al. Molecular mechanism analysis of m⁶A modification-related lncRNA-miRNA-mRNA network in regulating autophagy in acute pancreatitis [J]. *Islets*, 2022, 14(1): 184-99.
- [62] ZANG J K, LU D, XU A D. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1): 87-97.
- [63] 朱丽丽, 李冰, 薛静, 等. circRNA通过Wnt/ β -catenin信号通路发挥生物学作用及其机制的研究进展[J]. *医学研究生学报*(ZHU L L, LI B, XUE J, et al. Research progress on the biological role and mechanism of circRNA via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Journal of Medical Postgraduates*), 2022, 35(6): 651-5.
- [64] HAN B, CHAO J, YAO H H. Circular RNA and its mechanisms in disease: from the bench to the clinic [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 31-44.
- [65] CHEN J, CHEN X L, HE F. Circular RNAs at the crossroads of acute pancreatitis: bridging molecular mechanisms to diagnostic and therapeutic innovations [J]. *Front Genet*, 2025, 16: 1650363.
- [66] WU J, YUAN X H, JIANG W, et al. Genome-wide map of N^6 -methyladenosine circular RNAs identified in mice model of severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(43): 7530-45.
- [67] LIU C, ZHU X, NIU X, et al. Elevated hsa_circRNA_101015, hsa_circRNA_101211, and hsa_circRNA_103470 in the human blood: novel biomarkers to early diagnose acute pancreatitis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2419163.
- [68] HUANG H L, CHEN W J, LU J F, et al. Circ_0000284 promoted acute pancreatitis progression through the regulation of miR-10a-5p/Wnt/ β -Catenin pathway [J]. *Chem Biodivers*, 2022, 19(6): e202101006.