DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250302

组织蛋白酶B在胰腺炎中的作用机制研究进展

刘璇，许小凡，王元辰，王雷*，邹文斌*

（海军军医大学附属长海医院消化内科，上海市胰腺病研究所，上海 200433）

【摘要】组织蛋白酶B（CTSB）是一种定位于溶酶体的关键半胱氨酸蛋白酶，在胰腺炎的发病机制和疾病进展中具有关键作用。CTSB不仅可激活胰蛋白酶原诱导腺泡细胞“自我消化”，还可以增强巨噬细胞的促炎反应，协同导致胰腺组织损伤加重。本文对CTSB在胰腺炎中的作用机制研究进展进行综述，并探讨了其在酶功能调控、基因突变实验验证及靶向治疗策略中的潜在应用，为胰腺炎的机制研究和干预提供参考。

【关键词】胰腺炎；组织蛋白酶B；胰蛋白酶原激活；腺泡细胞

中图分类号：R576　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2025）03-0008-06

Research progress on the mechanisms of cathepsin B in pancreatitis

Liu Xuan, Xu Xiaofan, Wang Yuanchen, Wang Lei*, Zou Wenbin*

(Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai Institute of Pancreatic Diseases, Shanghai 200433, China)

【**Abstract**】Cathepsin B (CTSB) is a key lysosomal cysteine protease that plays a critical role in the pathogenesis and progression of pancreatitis. CTSB not only activates trypsinogen to induce acinar cell self-digestion, but also enhances the pro-inflammatory response of macrophages, synergistically leading to aggravated pancreatic tissue injury. This review summarizes recent advances in understanding the mechanisms of CTSB in pancreatitis and explores its potential applications in enzyme function regulation, experimental validation of gene mutation, and targeted therapeutic strategies, providing insights for future research and intervention.

【**Keywords**】Pancreatitis; Cathepsin B; Trypsinogen activation; Acinar cells

0　引言

胰腺炎是一种以中上腹部疼痛为主要临床表现的胰腺非感染性炎症性疾病，包括急性胰腺炎（Acute Pancreatitis，AP）与慢性胰腺炎（Chronic Pancreatitis，CP）。AP主要表现为腺泡细胞损伤和炎症，而CP则因反复损伤逐渐发展为纤维化和功能衰竭。两者的发病均涉及前哨急性胰腺炎事件（Sentinel Acute Pancreatitis Event，SAPE），即在胆管梗阻、酒精暴露等刺激下，腺泡细胞内发生胰酶异常激活，触发局部炎症反应。正常情况下，胰蛋白酶以无活性的酶原形式储存于腺泡细胞内，并随

收稿日期：2025-02-20；**修回日期**：2025-05-24

基金项目：国家自然科学基金项目（82170656）

通信作者：王　雷（1975-），男，浙江温州人，主任医师，主要从事消化内镜治疗及临床研究，E-mail: onerain@126.com；
邹文斌（1987-），男，湖南娄底人，副教授，副主任医师，主要从事慢性胰腺炎遗传机制与转化研究，
E-mail: Dr.wenbinzou@hotmail.com

胰液经导管进入十二指肠后被肠激酶激活，进而发挥消化食物以及酶级联反应[1]。然而，在病理状态下，胰蛋白酶原可能在腺泡细胞内过早激活，引发酶级联反应，导致胰腺自我消化和广泛的组织损伤[2]，这种异常胰蛋白酶原激活被认为是胰腺炎的核心发病机制。

尽管SAPE假说在阐释胰腺炎发病机制中具有重要意义，但也存在一定局限性。研究[3]发现，即使阻断胰蛋白酶原激活，仍可诱导组织损伤和炎症，提示酶原激活并非胰腺炎发生的唯一必需前提。因此，胰腺炎的发生机制可能比传统模型更为复杂，其上游始动因子尚不明确。组织蛋白酶B（Cathepsin B，CTSB）作为胰蛋白酶原激活的关键介质，在胰腺炎中发挥关键作用[4]。CTSB通过多种机制介导胰腺损伤。首先，在溶酶体与胰酶颗粒异常共定位的情况下，CTSB可直接切割胰蛋白酶原，生成活化的胰蛋白酶[5]；随后，活化的胰蛋白酶可增加细胞器通透性，导致CTSB从溶酶体渗漏至细胞质，加剧腺泡细胞死亡和炎症反应[6]；此外，CTSB还可通过调控溶酶体功能、自噬及炎症信号通路，进一步促进胰腺炎的发生与发展[7]。因此，CTSB在胰腺炎病理机制中的多重作用为其机制研究提供了重要方向，并可能成为潜在的治疗靶点。

1 CTSB的功能及定位

CTSB是一种存在于溶酶体中的半胱氨酸蛋白酶，属于木瓜蛋白酶家族，广泛分布于腺泡细胞、免疫细胞及肿瘤细胞等[8]。其由*CTSB*基因编码，位于人类染色体8p23.1，在胰腺、肝脏和脾脏中高表达，并受到氧化应激、炎症因子和肿瘤信号的调控。CTSB蛋白相对分子量约为37~44 kDa，由信号肽、前体肽和催化域组成。CTSB在转录翻译后以无活性的前体酶形式存在；信号肽在内质网被去除，生成无活性的酶原，直至转运至溶酶体后在酸性环境中被激活，形成成熟的活性CTSB[9]。活化的CTSB通过水解受损蛋白，维持细胞内稳态，在蛋白质降解、自噬调节及炎症反应中起关键作用。

CTSB功能异常与多种疾病密切相关，其功能缺失会导致细胞内蛋白质降解和自噬受损，造成受损蛋白质异常积累（如阿尔茨海默病中CTSB活性不足加速了β淀粉样蛋白的聚集[10]）；功能增强则参与肿瘤的发生发展、细胞外基质异常降解及炎症过度激活，如肝细胞癌中CTSB的上调促进了肿瘤细胞侵袭[9-11]。在胰腺炎病理中，CTSB可激活胰蛋白酶原，引发腺泡细胞的自我消化，并加重炎症和组织损伤[8]。

2 CTSB参与胰腺炎的机制

CTSB不仅在溶酶体与胰蛋白酶原颗粒“共定位”过程中直接切割胰蛋白酶原触发胰蛋白酶的早期活化[12-14]，还可通过与组织蛋白酶L（Cathepsin L，CTSL）之间的功能平衡调节胰腺的蛋白质、自噬、炎症稳态，加剧胰腺组织损伤和炎症反应[15]。CTSB在胰腺炎的多个环节中发挥重要调控作用，涉及酶原激活、自噬调控、溶酶体稳态维持及免疫炎症放大等多重机制，其作用机制概况见图1~2。

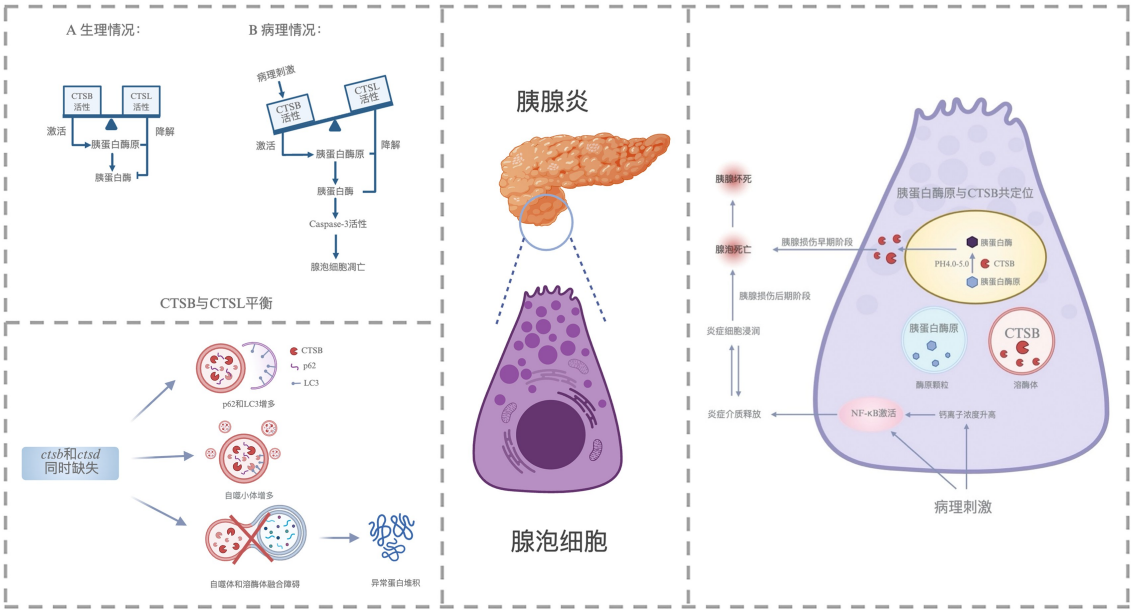
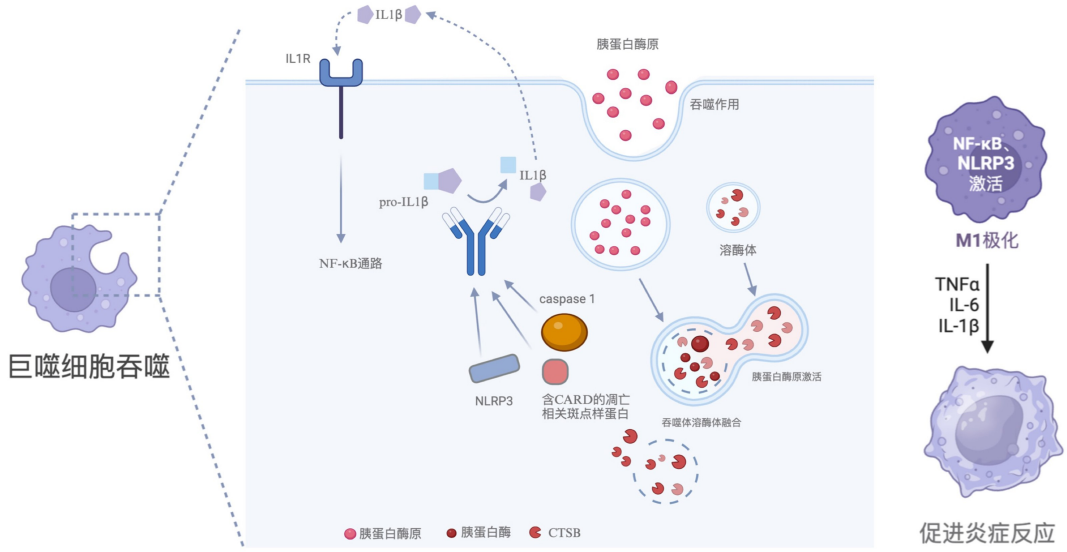


图1 CTSB在腺泡细胞中参与胰腺炎机制

Figure 1 Role of CTSB in acinar cell-mediated mechanisms of pancreatitis



IL-1β：白介素-1β，Interleukin-1 beta；IL-1R：白介素-1受体，Interleukin-1 Receptor；NF-κB：核因子κB，Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells；pro-IL-1β：白介素-1β前体，Pro-interleukin-1 beta；NLRP3：NOD样受体家族pyrin结构域蛋白3，NOD-like receptor family pyrin domain containing 3；CARD：半胱天冬酶招募结构域，Caspase Activation and Recruitment Domain；caspase 1：半胱天冬酶-1，Cysteine-aspartic protease-1；CTSB：胱天蛋白酶B，Cathepsin B；M1极化：M1型极化，M1 polarization；TNF-α：肿瘤坏死因子α，Tumor Necrosis Factor alpha；IL-6：白介素-6，Interleukin-6。

图2　CTSB在巨噬细胞中参与胰腺炎机制

Figure 2　Role of CTSB in macrophage-mediated mechanisms of pancreatitis

2.1　CTSB与酶原颗粒共定位

早期研究利用电子显微镜成像及亚细胞分离技术[16]，发现胰腺腺泡细胞在病理性刺激下，溶酶体酶和胰酶颗粒出现异常共定位。进一步研究提出“溶酶体酶与酶原颗粒共定位”假说[17]，认为在胰腺损伤的早期，在创伤、胰管阻塞或酒精等诱因下，腺泡细胞内的溶酶体和酶原颗粒膜发生破裂，导致两种内容物异常混合，形成CTSB与胰蛋白酶原的非生理性共定位结构，在该结构中CTSB可直接激活胰蛋白酶原，引发胰蛋白酶的异常活化，从而导致腺泡细胞损伤和胰腺炎[1,18]。利用选择性抑制剂CA-074Me抑制CTSB活性可显著减轻胰腺炎的严重程度，进一步证实其在胰腺炎发病中的关键作用[19]。然而，溶酶体与酶原颗粒的融合是否为CTSB激活胰蛋白酶的必要前提，目前仍存在争议。Zierke等[20]通过*Rab7*条件性敲除和GPN处理发现，即便干扰溶酶体功能，贮存于分泌颗粒中的内源性CTSB仍可诱导胰蛋白酶原活化并触发急性胰腺炎，提示CTSB可能在分泌颗粒中就发挥作用，引发疾病，而不是依赖于溶酶体的转运和融合。溶酶体的作用可能更多体现在疾病进展阶段，而非启动阶段。

为规避胰蛋白酶提前激活导致酶级联反应，Demcsák等[21]于2019年构建了阳离子胰蛋白酶原基因（*T7*）的*D22A*、*K24G*双突变型小鼠，其中*T7* ^{K24G}突变可消除了胰蛋白酶自激活能力，同时提高了CTSB的活化效率；*T7* ^{D22A}突变通过去除活化位点附近的负电荷残基，增强了CTSB的选择性激活效能；在该模型中，双突变在酸性环境（pH 4.0~5.0）中的CTSB依赖活性速率显著提高，达野生型的14倍。该模型不仅揭示了CTSB在胰腺炎中介导胰蛋白酶原异常激活的关键作用，也为发展靶向CTSB的治疗策略提供了实验依据。

CTSB的活性还受到病理性因素的调控：炎性因子和胞内钙离子水平的升高可破坏溶酶体膜，使CTSB释放至胞质，进一步增强其与胰蛋白酶原的共定位效应和激活效率[22]。

2.2　CTSB与组织蛋白酶L之间的平衡

CTSB和CTSL是溶酶体中的两种主要半胱氨酸蛋白酶，在多种生理与病理过程中发挥重要作用[23]。在胰腺炎的病理机制中，CTSB和CTSL功能相互对立。CTSB通过激活胰蛋白酶原，促进胰腺自我消化，加重炎症反应与组织损伤；而CTSL则通过降解胰蛋白酶原及已活化的胰蛋白酶，限制其过度活化，起到保护作用，避免胰腺进一步损伤[24]。

Wartmann等[23]研究表明，单独敲除*Ctsb*会显著降低胰蛋白酶活性，从而减轻胰腺损伤和炎症反应；而单独敲除*Ctsl*则增加胰蛋白酶活性，加重自

我消化和炎症反应。研究[24]发现，CTSL介导的胰蛋白酶降解显著强于CTSB介导的胰蛋白酶原激活能力。在双敲除*Ctsb*和*Ctsl*的小鼠中，胰蛋白酶活性显著升高，但急性胰腺炎的严重程度未见显著变化。可能与胰蛋白酶的自体激活或其他代偿性机制有关[25]。此外，CTSB和CTSL的平衡不仅影响胰蛋白酶的激活与降解过程，还通过调节溶酶体稳态对下游凋亡信号通路中的caspase-3活化起调控作用，以上结果提示CTSB和CTSL功能平衡对于维持胰腺生理状态至关重要。

2.3 CTSB与自噬通路

自噬是高度保守的细胞内降解代谢过程，通过降解受损细胞器、错误折叠的蛋白以及外来病原体维持细胞稳态与功能[26]。该过程在调节细胞能量平衡、应对内外部刺激及促进细胞存活方面发挥重要作用，其功能失调与癌症、神经退行性疾病及胰腺炎等病理状态密切相关[27-28]。在胰腺中，自噬对维持腺泡细胞的功能尤为重要，自噬失调可导致细胞功能障碍，并引发炎症反应和组织损伤[29-30]。

CTSB是调控自噬通量的关键环节[31]，自噬通量是指自噬体从形成到与溶酶体融合，并降解内容物的动态过程，对维持细胞稳态和代谢平衡至关重要。其在溶酶体中通过降解自噬体内包裹的受损细胞器和蛋白质，维持自噬正常进行。CTSB功能增强可通过维持自噬降解保护缺氧诱导的细胞损伤[32]，而功能缺失则阻碍自噬降解，导致异常蛋白积累并加重病理损伤[33]。在胰腺中，CTSB与酶组织蛋白酶D（Cathepsin D，CTSD）密切协作调控自噬。Iwama等[34]研究表明，*Ctsd*单纯敲除小鼠中可观察到腺泡细胞中自噬体和自噬溶酶体异常积累；在*Ctsb*和*Ctsd*双敲除小鼠中，自噬通量则进一步受损，伴随LC3和p62水平显著升高，自噬小体的数量显著增加，但多为未降解的囊泡，表明自噬障碍主要发生在自噬小体与溶酶体的融合及降解阶段，这种障碍破坏了蛋白稳态，导致代谢应激，进一步推动胰腺炎进展。单独敲除*Ctsb*小鼠虽有自噬功能变化，但不如*Ctsb*和*Ctsd*双敲除模型中自噬体积累明显，这表明CTSD通过协同参与CTSB的活化和功能，协同维持自噬的正常运作[34-35]。

2.4 CTSB介导巨噬细胞促炎症反应

巨噬细胞是AP中免疫反应的关键调节者，如图2所示，CTSB也存在于巨噬细胞内并在其中发挥重要的功能调控作用[36]，研究[37]表明，CTSB通过多种机制调控巨噬细胞的促炎反应，成为胰腺炎症放大的关键节点。

首先，CTSB通过溶酶体膜破裂释放到胞质，激活NLRP3炎性小体的组装与活化。在此过程中，NLRP3与含CARD的凋亡相关斑点样蛋白相互作用，募集并激活下游caspase-1。活化的caspase-1切割pro-IL-1β和pro-IL-18，生成成熟的IL-1β和IL-18，分泌至细胞外基质，驱动炎症反应。此外，caspase-1触发细胞焦亡，进一步释放炎症信号，形成放大环路。IL-1β、TNF-α等促炎因子不仅加剧局部炎症，还可通过血液循环扩散，引发系统性炎症，放大胰腺炎的炎症级联效应[19]。此外，巨噬细胞通过吞噬坏死腺泡细胞及其所含的胰蛋白酶原的颗粒，将胰蛋白酶原内化至胞内溶酶体样小室，在CTSB依赖的机制下活化为胰蛋白酶，活化的胰蛋白酶破坏溶酶体膜稳定性，推动NLRP3炎性小体的持续激活，加剧炎症反应[7,38]。

其次，巨噬细胞可吞噬胰腺炎组织中的腺泡细胞成分，包括含CTSB和酶原的囊泡。进而诱发胞内应激信号，激活细胞内NF-κB转位至细胞核，诱导巨噬细胞向促炎性M1表型转化。M1型巨噬细胞释放大量IL-6、TNF-α等促炎因子，进一步加剧局部炎症，并扩大系统性免疫反应[7]。实验研究证实，CTSB缺失可显著抑制巨噬细胞内胰蛋白酶和NLRP3炎性小体的激活，同时明显减轻胰腺炎症和组织损伤[7,39]。

综上所述，CTSB通过炎性小体激活、胰蛋白酶活化及NF-κB通路调控巨噬细胞促炎反应，形成胰腺炎症放大的关键环路[7]。

3 *CTSB*基因突变

*CTSB*基因突变是否与胰腺炎的发生相关，已成为研究热点。研究[40]发现，*CTSB*第26位氨基酸的p.Leu26Val突变显著增加了印度人群热带钙化性胰腺炎的风险（*OR*=2.2）。该突变位于*CTSB*前肽区域，尽管对其催化活性影响较小，但可能改变CTSB的亚细胞定位，导致其异常集聚于酶原颗粒的膜结合区域，从而诱发胰蛋白酶原的过早激活[40-43]。但该突变在不同人群间存在种族异质性。例如，Weiss等[43]报道，在德国北部*CTSB* p.Leu26Val突变在健康对照组和特发性CP中频率差异无统计学意义。具体来说，患者组的突变等位基因的频率为39.8%，而健康对照组为48.0%，差异无统计学意义（*P*=0.147）。这表明，*CTSB*突变可能仅在特定类型的胰腺炎中发挥作用，尤其是在热带型胰腺炎中，而在特发性CP中的作用可能较小。此外，不同种族之间的遗传背景差异可能导致*CTSB*

突变作用的显著不同[44]。

中国尚无相关报道，期待未来在中国人群中开展研究，以明确*CTSB*基因突变在不同胰腺炎亚型及种族差异中的作用，为精准诊断和个性化治疗提供依据。

4 总结与展望

综上所述，CTSB通过胰蛋白酶原激活、自噬调控及促炎反应等机制在胰腺炎中发挥关键作用，其致病性突变可通过改变酶活性或定位，加剧胰腺损伤并推动疾病进展。未来的研究应聚焦以下几个方面：（1）CTSB与CTSL协同作用：探讨两者在胰腺炎进展中的功能平衡；（2）基因突变的功能验证：深入研究*CTSB*突变与不同种族及胰腺炎亚型的关联性；（3）在CP纤维化中的作用机制，深入探究CTSB是否通过调节胰腺星状细胞活化或纤维沉积过程参与纤维化发生；（4）靶向CTSB的治疗策略即设计有效的抑制剂以阻断其在胰腺炎中的关键病理过程。这些研究有助于进一步阐明CTSB的作用机制，为胰腺炎的精准治疗提供新思路。

参考文献

[1] DAWRA R, SAH R P, DUDEJA V, et al. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis [J]. Gastroenterology, 2011, 141(6): 2210-2217.

[2] KUKOR Z, MAYERLE J, KRÜGER B, et al. Presence of cathepsin B in the human pancreatic secretory pathway and its role in trypsinogen activation during hereditary pancreatitis[J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277 (24): 21389-21396.

[3] SAH R P, DUDEJA V, DAWRA R K, et al. Cerulein-induced chronic pancreatitis does not require intra-acinar activation of trypsinogen in mice[J]. Gastroenterology, 2013, 144(5): 1076-1085.

[4] VAN ACKER G J D, SALUJA A K, BHAGAT L, et al. Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatitis severity[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2002, 283(3): G794-G800.

[5] MAYERLE J, SENDLER M, HEGYI E, et al. Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 1951-1968.

[6] SALUJA A, DUDEJA V, DAWRA R, et al. Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 1979-1993.

[7] SENDLER M, WEISS F U, GOLCHERT J, et al. Cathepsin B-mediated activation of trypsinogen in endocytosing macrophages increases severity of pancreatitis in mice[J]. Gastroenterology, 2018, 154(3): 704-718.

[8] MORT J S, BUTTLE D J, et al. cathepsin B[J]. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 1997, 29(5): 715-720.

[9] PUNGERČAR J R, CAGLIČ D, SAJID M, et al. Autocatalytic processing of procathepsin B is triggered by proenzyme activity[J]. The FEBS Journal, 2009, 276 (3): 660-668.

[10] MANÇANO A S F, PINA J G, FROES B R, et al. Autophagy-lysosomal pathway impairment and cathepsin dysregulation in Alzheimer's disease[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2024, 11: 1490275.

[11] WANG S J, CHAO D, WEI W, et al. CD147 promotes collective invasion through cathepsin B in hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research, 2020, 39(1): 145.

[12] GEISZ A, TRAN T, OREKHOVA A, et al. Trypsin activity in secretagogue-induced murine pancreatitis is solely elicited by cathepsin B and does not mediate key pathologic responses[J]. Gastroenterology, 2023, 164(4): 684-687.

[13] CONUS S, SIMON H U, et al. Cathepsins: Key modulators of cell death and inflammatory responses[J]. Biochemical Pharmacology, 2008, 76(11): 1374-1382.

[14] WU Z K, HAN X, BAO J P, et al. Dopamine D2 receptor signaling attenuates acinar cell necroptosis in acute pancreatitis through the cathepsin B/TFAM/ROS pathway[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 4499219.

[15] WANG J H, WANG L C, ZHANG X F, et al. Cathepsin B aggravates acute pancreatitis by activating the NLRP3 inflammasome and promoting the caspase-1-induced pyroptosis[J]. International Immunopharmacology, 2021, 94: 107496.

[16] WATANABE O, BACCINO F M, STEER M L, et al. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: Early morphological changes during development of experimental pancreatitis[J]. The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 1984, 246(4): G457-G467.

[17] VAN ACKER G J, PERIDES G, STEER M L, et al. Co-localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12(13): 1985-1990.

[18] LEE P J, PAPACHRISTOU G I, et al. New insights into acute pancreatitis[J]. Nature Reviews Gastroenterology

and Hepatology, 2019, 16(8): 479-496.

[19] OLSON O C, JOYCE J A, et al. Cysteine cathepsin proteases: regulators of cancer progression and therapeutic response[J]. Nature Reviews Cancer, 2015, 15(12): 712-729.

[20] ZIERKE L, JOHN D, GISCHKE M, et al. Initiation of acute pancreatitis in mice is independent of fusion between lysosomes and zymogen granules[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2024, 81(1): 207.

[21] DEMCSÁK A, GEISZ A, SAHIN-TÓTH M, et al. Engineering mouse cationic trypsinogen for rapid and selective activation by cathepsin B[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 9188.

[22] CHOI J W, SHIN J, ZHOU Z Q, et al. Myricetin ameliorates the severity of pancreatitis in mice by regulating cathepsin B activity and inflammatory cytokine production[J]. International Immunopharmacology, 2024, 136: 112284.

[23] WARTMANN T, MAYERLE J, KÄHNE T, et al. Cathepsin L inactivates human trypsinogen, whereas cathepsin L-deletion reduces the severity of pancreatitis in mice[J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 726-737.

[24] SENDLER M, MAERTIN S, JOHN D, et al. Cathepsin B activity initiates apoptosis via digestive protease activation in pancreatic acinar cells and experimental pancreatitis[J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(28): 14717-14731.

[25] CHEN W T, IMASAKA M, IWAMA H, et al. Double deficiency of cathepsin B and L in the mouse pancreas alters trypsin activity without affecting acute pancreatitis severity[J]. Pancreatology, 2022, 22(7): 880-886.

[26] SINGH R, CUERVO A M, et al. Autophagy in the cellular energetic balance[J]. Cell Metabolism, 2011, 13 (5): 495-504.

[27] 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]. The Journal of Clinical Investigation, 2009, 119(11): 3340-3355.

[28] GUKOVSKY I, GUKOVSKAYA A S, et al. Impaired autophagy triggers chronic pancreatitis: Lessons from pancreas-specific atg5 knockout mice[J]. Gastroenterology, 2015, 148(3): 501-505.

[29] MAN S M, KANNEGANTI T D, et al. Regulation of lysosomal dynamics and autophagy by CTSB/cathepsin B [J]. Autophagy, 2016, 12(12): 2504-2505.

[30] GUKOVSKAYA A S, GUKOVSKY I, et al. Autophagy and pancreatitis[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2012, 303(9): G993-G1003.

[31] MARENINOVA O A, JIA W Z, GRETLER S R, et al. Transgenic expression of GFP-LC3 perturbs autophagy in exocrine pancreas and acute pancreatitis responses in mice [J]. Autophagy, 2020, 16(11): 2084-2097.

[32] 高路, 姚瑞, 李亚彭, 等 . 溶酶体组织蛋白酶B增加自噬保护缺氧诱导的心脏微血管内皮细胞损伤[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(1): 53-60.

[33] GONG C M, BONFILI L, ZHENG Y D, et al. Immortalized Alzheimer's disease astrocytes: characterization of their proteolytic systems[J]. Molecular Neurobiology, 2023, 60 (5): 2787-2800.

[34] IWAMA H, MEHANNA S, IMASAKA M, et al. Cathepsin B and D deficiency in the mouse pancreas induces impaired autophagy and chronic pancreatitis[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 6596.

[35] HAN X, LI B, BAO J P, et al. Endoplasmic reticulum stress promoted acinar cell necroptosis in acute pancreatitis through cathepsin B-mediated AP-1 activation[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 968639.

[36] 李帅, 汤礼军, 孙红玉 . 巨噬细胞在急性胰腺炎发病机制中的研究进展[J]. 西南国防医药, 2020, 30(9): 867-869.

[37] CHEVRIAUX A, PILOT T, DERANGÈRE V, et al. Cathepsin B is required for NLRP3 inflammasome activation in macrophages, through NLRP3 interaction[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8: 167.

[38] AGHDASSI A A, JOHN D S, SENDLER M, et al. Cathepsin D regulates cathepsin B activation and disease severity predominantly in inflammatory cells during experimental pancreatitis[J]. Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(3): 1018-1029.

[39] HALANGK W, LERCH M M, BRANDT-NEDELEV B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2000, 106(6): 773-781.

[40] MAHURKAR S, IDRIS M M, REDDY D N, et al. Association of cathepsin B gene polymorphisms with tropical calcific pancreatitis[J]. Gut, 2006, 55(9): 1270-1275.

[41] LERCH M M, HALANGK W. Human pancreatitis and the role of cathepsin B[J]. Gut, 2006, 55(9): 1228-1230.

[42] ROSSI L, PFÜTZER R H, PARVIN S, et al. SPINK1 / PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis in Bangladesh[J]. Pancreatology, 2001, 1(3): 242-245.

[43] WEISS F U, BEHN C O, SIMON P, et al. Cathepsin B gene polymorphism Val26 is not associated with idiopathic chronic pancreatitis in European patients[J]. Gut, 2007, 56 (9): 1322-1323.

[44] SINGH G, MAGANI S K J, SHARMA R, et al. Structural, functional and molecular dynamics analysis of cathepsin B gene SNPs associated with tropical calcific pancreatitis, a rare disease of tropics[J]. PeerJ, 2019, 7: e7425.