

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.004

## RIP1 在急性胰腺炎胰腺腺泡细胞凋亡中的作用探讨\*

周翔宇, 郑英强, 何雪梅

(西南医科大学附属医院血管和甲状腺外科, 四川泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 探讨细胞凋亡在急性胰腺炎炎症中的作用及受体相互作用蛋白(RIP)的调控作用。**方法** 将 30 只 C57 小鼠分为 3 组:对照组、急性水肿性胰腺炎(AEP)组、急性坏死性胰腺炎(ANP)组。AEP 组连续注射雨蛙素(50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )13 次;ANP 组连续注射雨蛙素(50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )13 次,另注射 1 次脂多糖(15 mg/kg);对照组注射等量生理盐水 7 次。末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 原位切口末端标记法观察胰腺腺泡细胞凋亡,实时荧光定量 PCR 法检测 RIP1 mRNA 的表达,蛋白质免疫印迹法检测 RIP1 蛋白的表达。**结果** 成功建立 AEP 及 ANP 小鼠模型。与对照组比较,2 个胰腺炎模型组均存在细胞凋亡,且与 AEP 组比较,ANP 组小鼠细胞凋亡减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,AEP 组 RIP1 mRNA 及蛋白表达均升高,而 ANP 组降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** RIP1 参与急性胰腺炎的发病过程,可能与调控腺泡细胞凋亡有关。

**[关键词]** 急性胰腺炎;水肿性胰腺炎;坏死性胰腺炎;细胞凋亡;受体相互作用蛋白

**[中图分类号]** R576

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)21-2894-03

## Study on role of RIP1 in apoptosis of pancreatic acinar cell in acute pancreatitis\*

Zhou Xiangyu, Zheng Yingqiang, He Xuemei

(Department of Vascular and Thyroid Surgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the role of apoptosis and the regulating role of receptor interacting protein 1(RIP1) in acute pancreatitis. **Methods** Thirty C57 mice were divided into three groups: control group, acute edematous pancreatitis (AEP) group and acute necrotizing pancreatitis (ANP) group. The AEP group was continuously injected by cerulein 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for 13 times, the ANP group was continuously injected by cerulein 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  for 13 times and lipopolysaccharide 15 mg/kg once; the control group was injected by the same volume of normal saline for 7 times. The acinar cell apoptosis was observed by the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate nick-end labeling (TUNEL) assay. The RIP1 mRNA expression was measured by real time fluorescence PCR. The expression of RIP1 protein was detected by Western blotting. **Results** The mouse models of AEP and ANP were established successfully. Compared with the control group, acinar cell apoptosis existed in both AEP and ANP model groups, moreover compared with the AEP group, apoptosis in the ANP group were decreased, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the expression of RIP1 mRNA and protein in the AEP group was increased, while which in the ANP group were decreased, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** RIP1 participate in the pathogenesis of acute pancreatitis, which may associate with acinar cell apoptosis.

**[Key words]** acute pancreatitis; edematous pancreatitis; necrotizing pancreatitis; apoptosis; receptor interacting protein

急性胰腺炎是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后,引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎性反应。现有的研究认为,实验性胰腺炎炎症程度与腺泡细胞的凋亡呈负相关<sup>[1]</sup>。胰腺腺泡细胞的凋亡对于急性胰腺炎的临床转归是一个有利的保护性反应<sup>[2]</sup>。但胰腺腺泡细胞凋亡的调控机制尚不明确。本研究建立急性水肿性胰腺炎(acute edematous pancreatitis, AEP)和急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)小鼠模型,检测两种模型胰腺腺泡细胞凋亡及凋亡调控基因受体相互作用蛋白(receptor interacting protein, RIP)在胰腺腺泡细胞的表达,进一步探讨细胞凋亡在胰腺炎中的作用及相关调控机制。

## 1 材料与方 法

**1.1 实验动物** 30 只雄性 C57 小鼠购自重庆腾鑫生物技术有限公司,10 周龄,体质量 22~24 g。

**1.2 仪器与试剂** 雨蛙素和脂多糖均购自美国 Sigma 公司,

血清淀粉酶和脂肪酶检测试剂盒均购自南京建成生物制品研究所,Trizol 及 SYBR Green Master Mix 试剂均购自美国 Life Technologies 公司,StepOne Plus 实时荧光定量 PCR 系统购自美国 ABI 公司,荧光定量 PCR 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司,末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 原位切口末端标记(TUNEL)试剂盒购自瑞士 Roche 公司,RIP 单克隆抗体和内参  $\beta$ -actin 抗体购自美国 Santa Cruz 公司,二抗购自美国 Abcom 公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 模型建立** 急性胰腺炎动物模型的建立参考文献[3]。将所有动物于实验前适应性喂养 1 周,术前禁食 12 h,自由饮水。将 30 只小鼠分为 3 组:对照(CON)组、AEP 组、ANP 组。AEP 组小鼠腹腔注射雨蛙素 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,连续 7 次,每次间隔 1 h;ANP 组小鼠腹腔注射雨蛙素 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,连续 13 次,每次间隔 1 h,在最后 1 次注射雨蛙素时加注 1 次脂多糖(15 mg/kg);

CON 组腹腔注射与雨蛙素相同剂量的生理盐水,注射 7 次。

**1.3.2 标本收集和组织学检测** 于最后 1 次注射后 3 h 用 3% 戊巴比妥钠(0.1 mL/100 g)行腹腔内注射麻醉,下腔静脉抽取血液 0.5~1.0 mL,3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆,试剂盒测定血清淀粉酶和脂肪酶含量。取胰腺组织,常规固定,石蜡包埋,连续切片,苏木素-伊红(HE)染色,行病理检查。

**1.3.3 TUNEL 法检测胰腺腺泡细胞凋亡** 每只小鼠蜡块任选 3 张切片,二甲苯脱蜡后,按照说明书测定细胞凋亡情况。加 TUNEL 反应液,再加入转化剂-POD(converter-POD),然后与二氨基联苯胺(DAB)反应显色,光学显微镜观察并计数。TUNEL 阳性表达率=阳性表达细胞数/细胞总数×100%。

**1.3.4 实时荧光定量 PCR 检测 RIP mRNA 的表达** 取胰腺组织,每块 1 cm<sup>3</sup>,迅速置于-80 ℃冻存。引物序列,RIPF:5'-CGG GTG TCA GGA ATC AAA TC-3',RIPR:5'-TGG AAG GTC TCG CAA ATA CTG-3'; $\beta$ -actinF:5'-AGG GTG TGA TGG TGG GAA T-3', $\beta$ -actin R:5'-CTC GGT GAG CAG CAC AGG-3'。按照 RNA 抽提试剂盒的操作步骤,取冻存胰腺组织 50 mg 提取总 RNA,并利用紫外分光光度计对提取的 RNA 浓度进行测定,并制备 cDNA。采用实时荧光定量 PCR 法检测 RIP mRNA。经过最后的循环后,用 PCR 扩增仪自带软件进行荧光定量分析。实时荧光定量 PCR 检测结果使用比较阈值法进行定量分析,分析方法采用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>方法。

**1.3.5 蛋白质免疫印迹(Western blotting)检测 RIP 蛋白在胰腺组织的表达** 按蛋白提取试剂盒说明书提取各组小鼠胰腺组织总蛋白。蛋白浓度由二喹啉甲酸(BCA)蛋白浓度测定

试剂盒测定。对所提取的蛋白样品进行电泳、转膜、封闭后,加入一抗,4 ℃孵育过夜。加入过氧化物酶(HRP)标记的二抗,电化学发光(ECL)法显色。用 Quantity One 软件测定各条带的积分吸光度值。鼠单克隆抗体  $\beta$ -actin 作为内参对照。

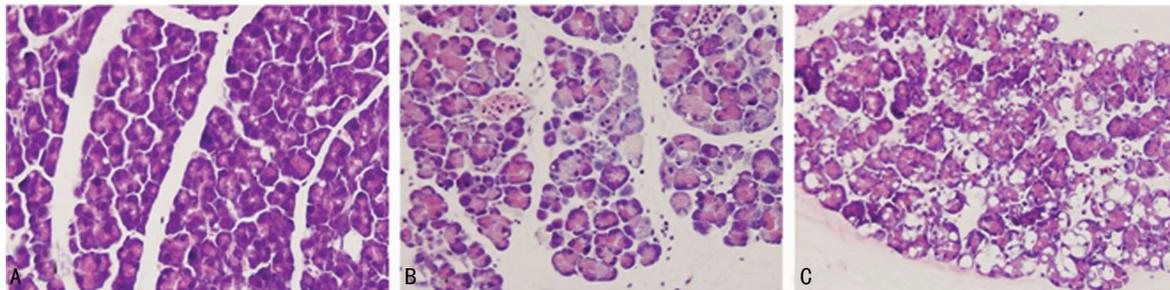
**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 病理切片观察** AEP 组小鼠胰腺呈现典型 AEP 改变,小叶间隙增宽、水肿、充血,有中性粒细胞和单核细胞浸润,腺泡细胞肿胀,但小叶结构完好,未见明显出血坏死,部分细胞内脂质空泡形成。ANP 组小鼠胰腺组织结构破坏明显,小叶排列紊乱,叶间有明显的炎性反应、水肿,小叶边缘区大量腺泡细胞坏死,局部有融合性坏死灶,局部血管壁出血、坏死,脂肪组织坏死。CON 组病理切片未见明显异常。见图 1。

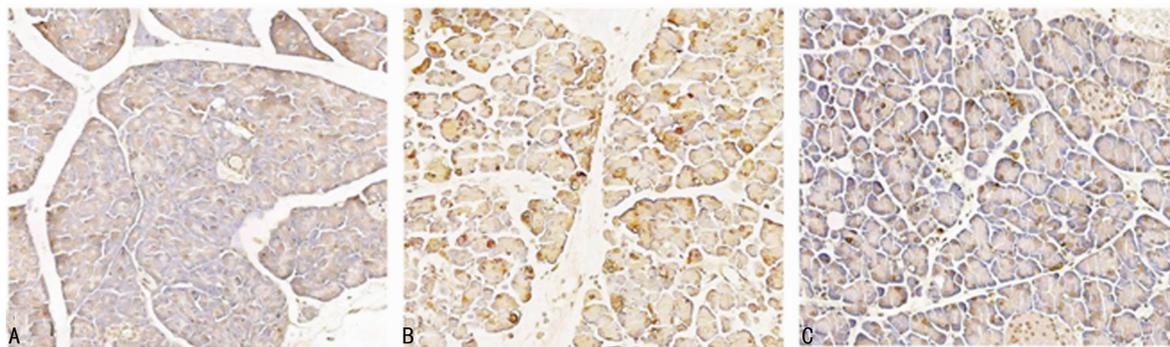
**2.2 各组血清淀粉酶及脂肪酶水平比较** AEP 组与 ANP 组小鼠血清淀粉酶及脂肪酶水平较对照组均升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且 ANP 组小鼠血清淀粉酶及脂肪酶水平均高于 AEP 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.3 各组胰腺组织凋亡率比较** TUNEL 法检测对小鼠胰腺组织凋亡情况,凋亡细胞的核呈棕黄色,染色质凝聚、浓缩。与对照组相比较,胰腺炎造模小鼠胰腺腺泡细胞凋亡增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与 AEP 组比较,ANP 组中 TUNEL 阳性表达细胞减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 2。



A:CON 组;B:AEP 组;C:ANP 组。

图 1 各组小鼠胰腺病理学改变(HE 染色,×200)



A:CON 组;B:AEP 组;C:ANP 组。

图 2 TUNEL 法检测各组小鼠胰腺腺泡细胞凋亡(DAB 染色,×200)

**2.4 RIP1 mRNA 的表达** 各组小鼠胰腺组织 RIP1 mRNA 表达水平,见图 3。与对照组(2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>值为 1.00)比较,AEP 组胰腺组织 RIP mRNA 表达水平(2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>值为 1.90)增加;ANP 组小鼠胰腺组织 RIP mRNA 表达(2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>值为 0.30)较 AEP

组减少。

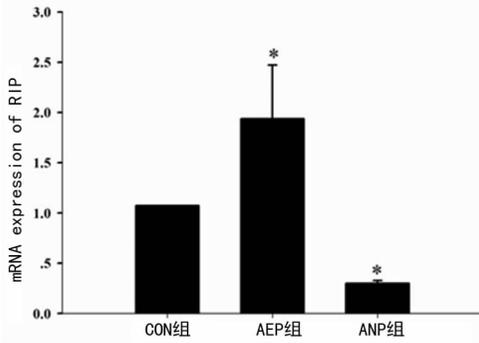
**2.5 RIP1 蛋白的表达** 各组胰腺组织 RIP 蛋白的表达,见图 4。AEP 组小鼠胰腺组织 RIP 蛋白表达较对照组明显增加;与 AEP 组比较,ANP 组胰腺组织 RIP 蛋白的表达明显减少,差

具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 各组小鼠血清淀粉酶及脂肪酶水平比较( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	淀粉酶(IU/g)	脂肪酶(IU/L)
CON 组	2 696.14 ± 33.00	78.12 ± 6.56
AEP 组	15 625.59 ± 1 488.00*	282.41 ± 75.00*
ANP 组	23 121.35 ± 1 962.00*#	477.59 ± 113.00*#

\*:  $P < 0.05$ , 与 CON 组比较; #:  $P < 0.05$ , 与 AEP 组比较。



\*:  $P < 0.01$ , 与 CON 组比较。

图 3 各组小鼠胰腺组织 RIP1 mRNA 表达

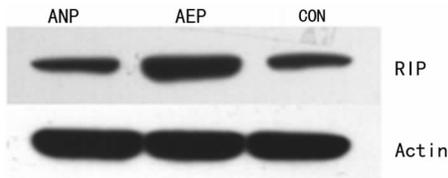


图 4 各组小鼠胰腺组织 RIP1 蛋白的表达

### 3 讨论

急性胰腺炎临床病变程度轻重不等,轻者以胰腺水肿为主,临床多见,病情常呈自限性,预后良好。而重症患者胰腺病变常表现为出血坏死,临床经过凶险,死亡风险高。胰腺病理变化的轻重程度和急性胰腺炎的临床表现密切相关,但是调控胰腺炎症严重程度的具体因素尚不明确。本研究成功建立了水肿型和坏死型两种急性胰腺炎小鼠模型,探讨这两种不同炎症程度急性胰腺炎的可能影响因素。

腺泡细胞死亡是急性胰腺炎过程中的重要病理特征,因此探讨腺泡细胞死亡的机制具有重要意义<sup>[4]</sup>。研究认为,腺泡细胞的坏死和凋亡共同存在于急性胰腺炎的不同病理类型中。凋亡是受调控的细胞自主的程序性死亡,胰腺腺泡细胞凋亡可保护腺泡细胞损伤,并可减轻胰腺炎症程度<sup>[5]</sup>。本研究发现,AEP 小鼠胰腺腺泡细胞凋亡较 ANP 小鼠明显增多,显示胰腺炎性病变的严重度和细胞凋亡呈负相关,诱导胰腺腺泡细胞的凋亡可能在一定程度上减轻胰腺的炎症程度。

过去细胞坏死被视为不受信号调控的无序过程,而最近的研究证实细胞坏死也存在程序性调控,称为程序性坏死。RIP 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞的凋亡与存活、程序性坏死等过程中发挥着关键性的作用<sup>[6]</sup>。RIP1 为 RIP 家族中的第 1 个成员,其介导的细胞程序性坏死在调控细胞死亡中起重要作用,抑制 RIP1 可以减轻坏死性细胞死亡,这已经被有关脑出血、肝脏缺血再灌注、小肠缺血等体内和(或)体外的研究所证实<sup>[7-8]</sup>。有关 RIP1 在胰腺炎中的作用,以往研究用雨蛙素诱导胰腺炎,RIP 水平和细胞坏死程度直接相关。Liu 等<sup>[9]</sup>

通过体外实验也证实 RIP1 可介导细胞坏死。本研究则是分别用雨蛙素及雨蛙素加脂多糖诱导不同的胰腺炎模型,探讨 RIP1 的表达情况。结果显示:AEP 小鼠胰腺组织中 RIP1 mRNA 及蛋白表达均较 ANP 小鼠明显增加,证实 RIP1 参与了急性胰腺炎的发生、发展过程。相较于单独使用雨蛙素,加用脂多糖后,基因水平和蛋白水平都证实 RIP1 表达明显降低,说明脂多糖抑制了 RIP1 的表达。

有关坏死调控蛋白 RIP1 在胰腺炎中的具体作用机制,目前尚不清楚。Yao 等<sup>[10]</sup>研究证实,RIP1 通过调节死亡受体介导巨噬细胞的自噬和凋亡。在胰腺癌细胞中敲除 RIP1 后,原本对肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)诱导凋亡抵抗的细胞变得对 TRAIL 诱导凋亡异常的敏感,说明 RIP1 有抑制细胞凋亡的作用<sup>[11]</sup>。Nikseresht 等<sup>[12]</sup>也证实,抑制 RIP1 可减轻脂多糖诱导的细胞凋亡。其机制是,抑制 RIP1 发挥抗炎效应,且增加了抗氧化活性<sup>[12]</sup>。结合本研究结果,AEP 组小鼠的细胞死亡以凋亡为主,坏死较少,而调控程序性死亡的 RIP1 却明显增加;ANP 组小鼠的细胞死亡以坏死为主,凋亡较少,此时 RIP1 却明显减少。造成这种差异的原因目前尚不清楚,笔者推测可能是 AEP 过程中细胞坏死更多接受程序性调控,而 ANP 可能以非程序性调控坏死为主。是否 RIP1 介导的程序性死亡和细胞凋亡通过相互调控而发挥作用的机制是后续研究关注的重点。

### 参考文献

- [1] Xu P, Lou XL, Chen C, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation on apoptosis in rats with acute pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(12): 3516-3523.
- [2] Fortunato F, Bürgers H, Bergmann F, et al. Impaired autolysosome formation correlates with Lamp-2 depletion; role of apoptosis, autophagy, and necrosis in pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2009, 137(1): 350-360.
- [3] 郑英强, 黄娟, 曾凡才, 等. 雨蛙素及脂多糖在小鼠急性胰腺炎建模中的应用[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(27): 4068-4074.
- [4] Lewarchik CM, Orabi AI, Jin S, et al. The ryanodine receptor is expressed in human pancreatic acinar cells and contributes to acinar cell injury[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 307(5): G574-G581.
- [5] Li N, Wu X, Holzer RG, et al. Loss of acinar cell IKK $\alpha$  triggers spontaneous pancreatitis in mice[J]. J Clin Invest, 2013, 123(5): 2231-2243.
- [6] Dhingra R, Lin J, Kirshenbaum LA. Disruption of RIP1-FADD complexes by microRNA-103/107 provokes necrotic cardiac cell death[J]. Circ Res, 2015, 117(4): 314-316.
- [7] Su X, Wang H, Kang D, et al. Necrostatin-1 ameliorates intracerebral hemorrhage-induced brain injury in mice through inhibiting RIP1/RIP3 pathway[J]. Neurochem Res, 2015, 40(4): 643-650.
- [8] Matsuoka Y, Tsujimoto Y. Role of RIP1 in physiological enterocyte turnover in mouse small intestine via nonapoptotic death[J]. Genes Cells, 2015, 20(1): 11-28.
- [9] Liu Y, Yang L, Chen KL, et al. Knockdown(下转第 2899 页)

内皮细胞产生的有丝分裂原,可以促进内皮细胞的增殖并调控新生血管的形成。研究发现,VEGF 可以促进成年大鼠海马区局部神经的新生并改善大鼠的认知功能,抑制 VEGF 表达可以阻断局部环境诱导的神经新生<sup>[6-7]</sup>。BDNF 是中枢神经系统内广泛存在的神经营养因子,在神经元的分化、发育、维持神经元功能及修复等多发面发挥重要的作用,可以促进海马神经的再生和学习记忆功能的恢复<sup>[8]</sup>。

nestin 主要在未分化和具有分裂能力的细胞中表达,在神经系统中主要表达于神经干细胞(neural stem cells, NSCs),随着 NSCs 的分化, nestin 表达水平逐渐降低并于细胞成熟后停止。因此, nestin 表达水平可以反应细胞的增殖水平<sup>[9-10]</sup>。在手术后 1 周, B、C、D 组大鼠 nestin 水平较 A 组(假手术组)大鼠明显升高,说明大鼠存在神经干细胞的增殖,随着细胞的分化和成熟,大鼠 nestin 表达水平下降。

既往研究发现, VEGF 和 BDNF 均可以促进 NSCs 的增殖, VEGF 的主要作用为早期促进中枢神经系统的神经干细胞增殖<sup>[11]</sup>, 而 BDNF 可以同时促进神经干细胞的增殖和分化<sup>[12]</sup>。因此, VEGF 和 BDNF 在脑缺血大鼠认知功能的恢复中发挥重要作用, 均受 PKA-CREB 途径的调控<sup>[13]</sup>。GREB 作为一种核转录因子, 其活化受 PKA 的调控。GREB 磷酸化形式 pGREB 与靶基因启动区 DNA 序列结合, 从而调节下游基因的转录。PKA 抑制剂-H89 2HCl 可以通过抑制 GREB 的活化而抑制 VEGF 和 BDNF 的表达<sup>[14-15]</sup>。本次研究中, 与 C 组大鼠相比, D 组大鼠的 VEGF、BDNF 和认知功能均明显下降, 说明 TMS 可能通过调控 PKA-GREB-BDNF/VEGF 途径改善大鼠的认知功能。但研究中, 尽管 D 组大鼠的认知功能和 nestin 表达水平明显低于 C 组, 但仍高于 B 组, 说明 H89 2HCl 不能完全阻断 TMS 引起大鼠 NSCs 的增殖和分化, TMS 还可以通过其他机制促进脑缺血大鼠的认知功能恢复。具体机制有待于进一步研究。

综上所述, 低频 TMS 可以明显改善脑缺血大鼠的认知功能, 其作用与环磷腺苷效应元件结合蛋白及其下游基因(VEGF、BDNF)的表达有关。

## 参考文献

- [1] 陈秀荣, 李晓东, 张国忠. 重复经颅磁刺激在缺血性卒中患者运动功能恢复中的应用[J]. 国际脑血管病杂志, 2014, 22(6): 422-425.
- [2] 石海杉, 徐建兰, 林广勇, 等. 11 mHz 超低频经颅磁刺激对局部脑缺血再灌注大鼠海马区巢蛋白、BrdU 表达的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(11): 1117-1122.
- [3] 赵秀秀. PKA-CREB 信号通路在 rTMS 改善脑缺血后学
- 习记忆功能中的作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [4] 刘宗涛, 秦永生, 刘江, 等. 青老年大鼠脑缺血模型比较[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(11): 2003-2006.
- [5] 张展翅. 磁刺激对小鼠原代海马神经元突触可塑性相关蛋白和钙信号转导机制影响的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [6] 张会玲, 李世英, 李峥, 等. 缺血预适应对脑缺血再灌注大鼠皮质区血管内皮生长因子及存活素表达的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(6): 645-648.
- [7] 陈懿, 葛金文, 廖君, 等. 局灶性脑缺血大鼠 VEGF/Notch1 信号分子的表达及脑泰方的调节作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5784-5786.
- [8] 王建平, 刘聪, 杨直堂, 等. 白藜芦醇对脑缺血小鼠 BDNF 及 NT-3 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(4): 531-535.
- [9] 肖莉, 石清明, 毕文杰, 等. 小鼠中脑神经干细胞体外培养方法的研究[J]. 重庆医学, 2012, 41(22): 2240-2241.
- [10] 白瑞樱, 卢娜. Hes1 mRNA 在神经干细胞向神经细胞分化过程中表达变化的研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(33): 4048-4050.
- [11] 王玉梅, 刘永平, 曹凯, 等. 黄芩茎叶黄酮对慢性脑缺血大鼠脑内 NMDA 受体和 VEGF 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(2): 353-357.
- [12] 白蓉, 梁雪琴, 王魁花. 康复训练对脑缺血大鼠行为学及 BDNF、CaBP-D28k 表达的影响[J]. 山东医药, 2012, 52(21): 33-35.
- [13] Yildirim F, Ji SB, Kronenberg G, et al. Histone acetylation and CREB binding protein are required for neuronal resistance against ischemic injury[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95465.
- [14] Pastuszko P, Scheers GJ, Greeley WJ, et al. Granulocyte colony stimulating factor reduces brain injury in a cardiopulmonary bypass-circulatory arrest model of ischemia in a newborn piglet[J]. Neurochem Res, 2014, 39(11): 2085-2092.
- [15] Yasuda N, Ishii T, Oyama D, et al. Neuroprotective effect of nobiletin on cerebral ischemia-reperfusion injury in transient middle cerebral artery-occluded rats[J]. Brain Res, 2014, 1559(17): 46-54.

(收稿日期: 2016-01-25 修回日期: 2016-04-12)

(上接第 2896 页)

- of GRP78 promotes apoptosis in pancreatic acinar cells and attenuates the severity of cerulein and LPS induced pancreatic inflammation [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92389.
- [10] Yao Z, Zhang P, Guo H, et al. RIP1 modulates death receptor mediated apoptosis and autophagy in macrophages [J]. Mol Oncol, 2015, 9(4): 806-817.
  - [11] Humphries F, Yang S, Wang B, et al. RIP kinases: key

decision makers in cell death and innate immunity[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(2): 225-236.

- [12] Nikseresht S, Khodaghali F, Nategh M, et al. RIP1 inhibition rescues from LPS-induced RIP3-mediated programmed cell death, distributed energy metabolism and spatial memory impairment[J]. J Mol Neurosci, 2015, 57(2): 219-230.

(收稿日期: 2016-01-26 修回日期: 2016-04-13)