

钙信号及其抑制剂在急性胰腺炎中的研究进展

赵贵全¹ 赵贵勇² 王艳梅³ 王文博¹ 王映珍^{1*}

(¹兰州大学第二医院急救中心, 兰州 730000; ²兰州市皋兰县人民医院, 兰州 730200;

³兰州大学第二医院内分泌科, 兰州 730000)

摘要 Ca²⁺信号在胰腺正常生理过程中扮演着重要的角色, 具有调控胰岛素和消化酶分泌的作用, 而当涉及到急性胰腺炎(AP)时, 细胞内异常Ca²⁺信号是其发生的重要中心事件。在多种病因作用下胰腺组织内不同类型的细胞通过多种途径介导胞内Ca²⁺信号异常和Ca²⁺超载, 导致胰腺细胞死亡和炎症反应, 最终加速AP的发生和发展。近年来, 一系列针对不同Ca²⁺信号触发机制的抑制剂在AP的防治中取得了显著效果, 其中部分药物已经进入临床试验阶段, 这为AP的治疗提供了新思路。该文对Ca²⁺信号及其抑制剂在AP中的研究进展进行综述。

关键词 钙信号; 急性胰腺炎; 抑制剂

The Research Progress of Calcium Signaling and Its Inhibitors in Acute Pancreatitis

ZHAO Guiquan¹, ZHAO Guiyong², WANG Yanmei³, WANG Wenbo¹, WANG Yingzhen^{1*}

(¹Emergency Center, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China; ²People's Hospital of Gaolan County, Lanzhou City, Lanzhou 730200, China; ³Department of Endocrinology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China)

Abstract Calcium (Ca²⁺) signaling plays a crucial role in normal pancreatic physiology, regulating the secretion of insulin and digestive enzymes. However, in the AP (acute pancreatitis), abnormal intracellular Ca²⁺ signaling is a central event in its pathogenesis. Under the influence of various triggers, different cell types within pancreatic tissue mediate aberrant intracellular Ca²⁺ signaling and Ca²⁺ overload through multiple pathways, leading to cell death and inflammatory responses in pancreatic cells, ultimately accelerating the onset and progression of acute pancreatitis. In recent years, a series of inhibitors targeting various Ca²⁺ signaling trigger mechanisms have shown significant promise in the prevention and treatment of AP, with some drugs advancing to clinical trial stages, offering novel approaches to AP therapy. This article provides a review of the research progress on Ca²⁺ signaling and its inhibitors in AP.

Keywords calcium signaling; acute pancreatitis; inhibitors

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 作为一种常见的消化系统疾病, 以局部和全身炎症反应为主要特征, 其全球发病率为 30~40 例/10 万人, 死亡率为 1%~5%^[1-2]。尽管大多数患者表现为轻度 AP, 可于一

周内自限性恢复, 但由于 AP 病程多变, 约 20% 确诊的患者, 其病情可进一步发展为中度或重度 AP, 并可能伴有胰腺或胰周组织坏死以及全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)

收稿日期: 2023-09-24

接受日期: 2024-01-26

甘肃省自然科学基金(批准号: 21JR7RA396)和甘肃省兰州市人才创新创业项目(批准号: 2020-RC-96)资助的课题

*通信作者: Tel: 13919120068, E-mail: ery_wangyzh@lzu.edu.cn

Received: September 24, 2023 Accepted: January 26, 2024

This work was supported by the Gansu Provincial Natural Science Foundation (Grant No.21JR7RA396) and the Talent Innovation and Entrepreneurship Project of Lanzhou City, Gansu Province (Grant No.2020-RC-96)

*Corresponding author. Tel: +86-13919120068, E-mail: ery_wangyzh@lzu.edu.cn

等, 此时AP死亡率将高达20%~40%^[3]。AP的病因复杂, 但以胆石症(45%)和酗酒(20%)为主^[4], 而胰腺腺泡细胞(pancreatic acinar cells, PACs)功能受损是它们共同的病理特征, 受损的腺泡细胞不仅异常释放胰蛋白酶原且该酶原被激活, 还可促进其他酶原颗粒(zymogen granule, ZG)及激肽系统等复合物级联激活, 最终导致胰腺实质自我消化、局部及全身炎症反应、器官衰竭的发生^[5], 因而给患者带来严重的疾病负担。

在AP的演进过程中, 细胞内异常Ca²⁺信号、线粒体功能障碍、胰蛋白酶原提前激活和内质网应激等是重要的中心事件^[6]。而Ca²⁺信号在外分泌腺(包括胰腺)的液体和酶的释放过程中具有重要作用。在生理情况下, 乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)和胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)分别通过三磷酸肌醇(inositol trisphosphate, IP₃)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)介导PACs内Ca²⁺信号激活并参与调控胰腺的外分泌功能^[7-9]。在AP的发生发展过程中, 致病因素首先通过多种途径促进Ca²⁺进入胞质而抑制Ca²⁺回流, 这将造成胞内持久的Ca²⁺超载, 进而促使线粒体功能障碍和细胞功能受损, 最终导致细胞死亡和多种代谢物释放^[7], 其中被释放的ZG、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)等物质还能通过诱导胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)和巨噬细胞(pancreatic macrophages, PMs)产生新的Ca²⁺信号, 进一步促进炎症细胞因子[如白介素(interleukin, IL)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等]的产生和分泌, 这些物质不仅直接作用于临近细胞, 还可进入循环并影响远处器官, 最终可能导致多器官功能衰竭^[10]。由于细胞内Ca²⁺信号异常是AP的始动事件, 因此本文将对Ca²⁺信号及其抑制剂在AP中的研究进展进行综述。

1 AP过程中Ca²⁺信号对不同胰腺细胞的影响

胰腺是同时具有外分泌和内分泌功能的器官, 具有合成、储存和分泌消化酶能力的PACs和可分泌碳酸氢盐的导管上皮细胞(ductal epithelial cells, DEC), 两种细胞是胰腺组织主要的构成细胞, 其中PACs约占胰腺组织的85%^[11]。此外, 胰腺组织还有

丰富的PSCs、神经细胞(pancreatic neurons, PNs)、血管内皮细胞和免疫细胞等。Ca²⁺信号异常作为AP的主要启动事件早在二十多年前就被提出, 目前该理论也被广泛接受^[12]。既往研究多认为, PACs和PNs中异常Ca²⁺信号介导AP的发生和发展过程^[13-14], 但随着研究的深入, 目前研究表明, PSCs、DECs和免疫细胞中异常的Ca²⁺信号在AP演进中同样具有不可忽视的作用^[7, 15-16]。其中胆汁酸和酒精等病理性刺激通过肌醇1,4,5-三磷酸受体(inositol 1,4,5-triphosphate receptors, IP₃Rs)和Ryanodine受体(ryanodine receptors, RyRs)触发胞内Ca²⁺释放, 然后激活钙释放激活的钙通道(calcium release activated Ca²⁺, CRAC), 致过量Ca²⁺内流, 这是PACs内Ca²⁺超载的最重要机制^[14]。因此, 我们需要关注不同类型胰腺细胞中Ca²⁺信号对AP的作用。

1.1 胰腺腺泡细胞

PACs是胰腺腺体中最丰富的细胞类型, 是合成、储存和分泌胰蛋白酶原的主要场所, 因其分化程度较高, 可明确地分为顶部和基底部, 其中富含酶原分泌颗粒的顶部通过胞吐作用将胰蛋白酶原释放于与导管系统相连的管腔, 而基底部不仅拥有丰富的粗面内质网以保障蛋白质合成, 同时基底部外侧膜上还大量存在调节胰蛋白酶原合成及分泌的受体[如CCK、Ach和磷脂酶C(phospholipase c, PLC)等], 这些受体多通过介导Ca²⁺信号参与腺泡细胞的正常的生理活动^[17-18]。而在AP发生发展过程中, 由胆汁、酒精及其他刺激因素引起的病理性Ca²⁺信号是细胞损伤起始的关键因素, 因为持续和全局的Ca²⁺升高可导致胰蛋白酶异常激活, 进一步造成胰腺细胞空泡化和坏死, 所有这些在AP的发展中都是至关重要的因素^[19-20]。

胆石症是AP最常见的病因之一, 其对PACs内Ca²⁺信号的影响主要表现在以下两方面。一方面, 由于胆总管和胰腺导管共同开口于十二指肠, 结石嵌顿可造成胰腺导管内胆汁酸聚集, 较高浓度的胆汁酸可明显激发细胞内Ca²⁺信号(特别是牛磺胆酸3-硫酸盐)^[21], 胆汁酸不仅可以通过IP₃Rs和RyRs引起内质网(endoplasmic reticulum, ER)和酸性储存区释放Ca²⁺, 还可与PACs顶端区的G蛋白偶联胆汁酸受体1(G protein coupled bile acid receptor 1, GPBAR1)结合参与Ca²⁺内流^[22-23]。另一方面, 结石嵌顿还会导致导管内压力陡增, 这将激活Piezo1通道(一种机械

激活的离子通道)并促进 Ca^{2+} 内流,而内流 Ca^{2+} 通过激活磷脂酶A2(phospholipase a2, PLA2)促进胞瞬时感受器电位离子通道亚家族4(transient receptor potential vanilloid-type 4, TRPV4)介导的 Ca^{2+} 内流^[24-25]。上述过程导致PACs内 Ca^{2+} 的浓度持续升高,最终将造成酶激活和细胞死亡。

酒精是AP另一种常见的病因,但目前研究表明乙醇本身并不能直接刺激胰腺细胞,而其代谢物与脂肪酸产生的脂肪酸乙酯(fatty acid ethyl esters, FAEs)是导致胞内 Ca^{2+} 异常的主要原因,同时FAEEs也被提议作为诊断酒精相关AP的生物标志物^[7,26]。FAEEs的合成受到包括羧酸酯脂肪酶(carboxylester lipase, CEL)在内的多种脂肪酶调控,而PACs具有显著的合成和释放CEL的能力^[27],因此胰腺较其他器官具有更高效产生FAEEs的能力。棕榈油酸乙酯(palmitoleic acid ethyl ester, POAEE)是FAEEs主要代表物质之一,其通过与内质网的 IP_3Rs 和 RyRs 结合促进内质网释放 Ca^{2+} ,此刻内质网膜上的基质相互作用分子(stromal interaction molecule, STIM)被激活并向胞膜上的Orai1蛋白传递信号,继而通过Orai1/CRAC通道触发钙库操纵的 Ca^{2+} 内流(store operated Ca^{2+} entry,

SOCE)过程^[28-29],最终造成PACs内 Ca^{2+} 超载。

目前异常 Ca^{2+} 信号理论对门冬酰胺酶(asparaginase, ASP)诱发的AP也有较好的阐述。ASP作为一种关键的抗肿瘤药物被广泛地用于白血病的治疗,尽管该药具有显著的治疗效果,但其毒副作用亦不容忽视,其中ASP相关的急性胰腺炎(ASP-associated pancreatitis, AAP)严重威胁患者的健康,研究表明AAP的发病率为5%~10%^[30],该病的发生机制可能主要与PACs表面的蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor 2, PAR2)和Orai1/CRAC通道有关。PAR2在多种炎症和自身免疫性疾病中发挥重要作用,在呼吸道上皮细胞中其与CRAC相互作用参与调控 Ca^{2+} 信号和细胞因子等^[31-32]。PENG等^[33-34]研究发现ASP同胆汁酸等其他AP诱导剂一样,可刺激胞内 Ca^{2+} 释放,然后激活Orai1/CRAC通道致使过量 Ca^{2+} 涌入,最终导致 Ca^{2+} 超载和细胞死亡,虽然该研究未证实PAR2与Orai1/CRAC通道之间存在直接作用,但分别抑制上述靶点可抑制 Ca^{2+} 超载,这间接说明ASP通过PAR2和Orai1/CRAC通道参与AAP的发生,其可能相互作用模式见图1。

在正常生理活动过程中, Ca^{2+} 通过刺激-代谢耦

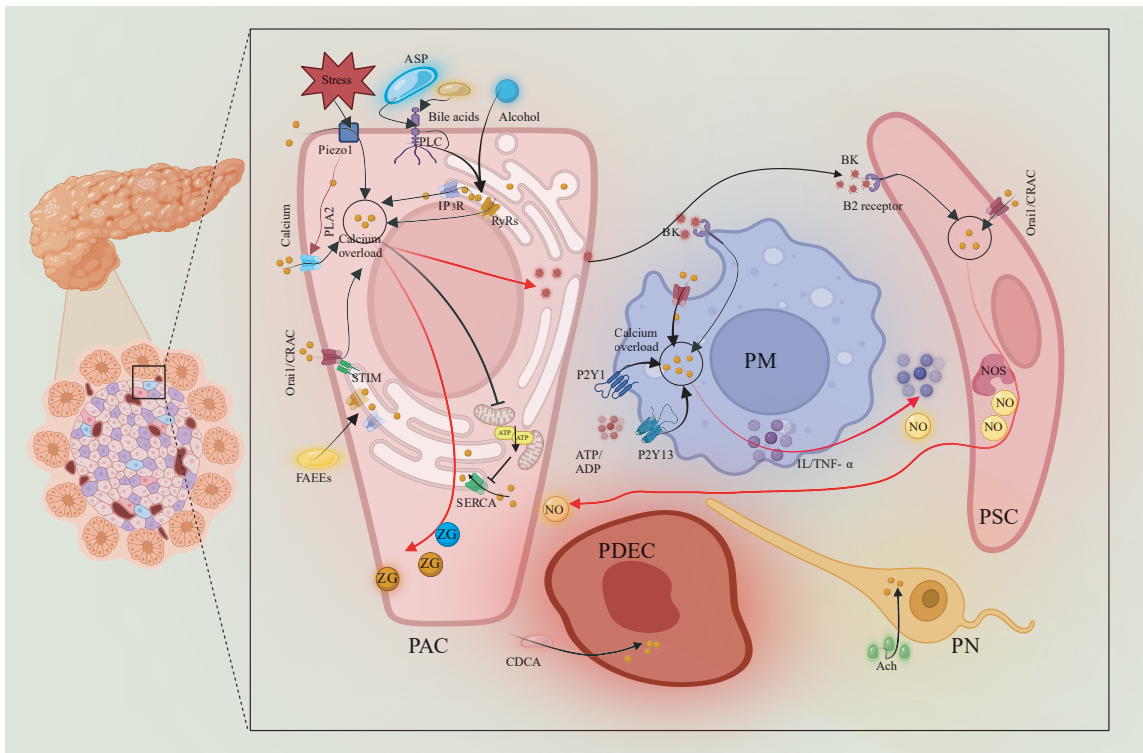


图1 不同细胞异常 Ca^{2+} 信号在AP演进中作用的示意图

Fig.1 Schematic diagram of the role of abnormal Ca^{2+} signals in different cells in the evolution of AP

合机制参与ATP合成,即胞质中Ca²⁺信号变化可引起线粒体内Ca²⁺浓度上升,继而协同促进三羧酸循环并生成ATP。PACs内的ATP一方面参与消化酶的合成和释放,另一方面由于PACs富含内质网,这为胞内大量、迅速存储Ca²⁺创造了有利条件^[35-36],当外界刺激通过引起胞内Ca²⁺浓度迅速升高而发挥生理作用后,胞内储存的ATP可通过钙泵(内质网上的肌浆网/内质网钙泵(sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase, SERCA)和质膜钙泵(plasma membrane Ca²⁺ ATPase, PMCA)维持胞内Ca²⁺正常水平^[6-7]。胆石症、酒精代谢物和ASP等通过上述不同路径导致PACs内Ca²⁺异常增多,胞质内持续、全局的Ca²⁺超载显著地促进线粒体通透性转换孔开放,这将导致线粒体内膜去极化,最终导致ATP合成锐减^[37-38],因此缺乏足够的ATP协助SERCA和PMCA向胞外转运Ca²⁺,这将进一步加重胞内Ca²⁺超载程度,最终形成恶性循环并加速腺泡细胞死亡^[39]。最后,由于坏死的PACs在裂解过程中会释放大量消化酶,其中进入间质并异常激活的胰蛋白酶导致胰腺组织“自我消化”,而激肽释放酶的外渗将导致缓激肽(bradykinin, BK)量的增加,最终缓激肽将通过一系列过程协调PACs周围细胞参与胰腺组织和周围器官的炎症反应(图1)^[7,16]。

1.2 胰腺星状细胞

PSCs是一类呈细长状定位于PACS和腺泡周围毛细血管的胰腺细胞亚群,其数量占胰腺组织的4%~7%,常以静止状态存在于胰腺组织,尽管其正常生理作用未被明确描述,但其可通过胞内Ca²⁺信号对胞外多种刺激作出反应^[40-41]。而在慢性胰腺炎和胰腺癌疾病中,激活状态的PSCs具有明显的肌成纤维细胞样表型,并参与肿瘤细胞的增殖、迁移、耐药和免疫逃避^[15,17]。

GRYSHCHENKO等^[42]及BERRIDGE^[43]研究表明, BK与PSCs表面的II型BK受体结合后,胞内明显出现双相的Ca²⁺信号,其中次级Ca²⁺信号较初级强烈而持久,同时初级和次级Ca²⁺信号的产生分别可以被IP₃R抑制剂和Orail/CRAC通道阻滞剂阻滞或延长。因此推断在PSCs中BK通过经典的Ca²⁺触发机制诱导Ca²⁺信号产生,即BK首先激活G蛋白偶联受体导致Ca²⁺从内部存储器释放,然后打开质膜中由存储器操作的Ca²⁺通道,最终导致Ca²⁺在胞内富集。由于PSCs较其他胰腺细胞含有更多Ca²⁺敏感的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS),因此AP过程中

异常Ca²⁺信号将促进PSCs大量合成一氧化氮(nitric oxide, NO),而在生理状态下,目前未观察到较低浓度BK引起的Ca²⁺信号能促进PSCs产生NO,最后由于PSCs特殊的细胞定位,这些NO将快速扩散到临近细胞并进一步促进细胞死亡进程(图1)^[40,44]。此外AP过程中PACs释放的多种蛋白酶亦可导致PSCs内产生异常Ca²⁺信号,但其内在机制目前仍未被阐明^[42]。

1.3 胰腺导管上皮细胞和其他细胞

胰腺导管上皮细胞(pancreatic ductal epithelial cells, PDECs)通过分泌HCO₃⁻调节管腔内pH以保障消化酶作用所需的碱性环境,但这种调节过程的破坏可能导致胰腺疾病(如急慢性胰腺炎等)的发生。目前研究表明, Ca²⁺信号不仅参与上述正常生理过程,其在AP的发生中也表现出不同的作用^[45]。如前所述,胆汁酸是AP的主要诱因之一,而胆汁酸对PDECs表现出有益和有害的双重作用,这主要取决于胆汁酸的种类和浓度。如低浓度的胆酸和鹅去氧胆酸(cholic acid and chenodeoxycholic acid, CDCA)可诱导PDECs产生重复性Ca²⁺信号而促进HCO₃⁻释放,而高浓度的CDCA则导致PDECs内Ca²⁺超载,这将造成线粒体膜电位消失和ATP合成减少,继而进一步加重胆汁酸对胰腺的损伤^[46-47]。尽管目前已观察到在PDECs内CDCA可能通过Ca²⁺信号参与AP的发生,但其具体机制仍未明确。胰腺细胞除PACs、PSCs和PDECs外,还有神经细胞(pancreatic neurons, PNs)和血管内皮细胞。其中在胰腺小叶中不仅可以观察到PNs内存在Ca²⁺信号,并且由这种Ca²⁺信号介导释放的Ach可以促使临近的PACs产生Ca²⁺信号,虽然目前再无其他相关研究,但PNs是调节AP患者疼痛的主要细胞类型之一,因此Ca²⁺信号对PNs的作用亦不容忽视^[16,45]。

1.4 免疫细胞

目前普遍认为AP可引起胰腺局部炎症反应和损伤,而AP相关的过度全身炎症反应是免疫系统失控的结果。包括SIRS、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和多脏器衰竭(multiple organ failure, MOF)在内的炎症级联反应是导致AP高死亡率的原因之一,因此探究免疫细胞作用是研究AP发病机制必不可少的步骤。在AP的发生及发展过程中,中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞以及肥大细胞是组织内主要的浸润细胞类型^[48]。其中GRYSHCHENKO等^[10]在关于小鼠PACs周围环境

中Ca²⁺信号转导的研究中鉴定出一类不同于PSCs和PNs的细胞,免疫荧光提示这类细胞为胰腺巨噬细胞(pancreatic macrophages, PMs)。PMs的丰度在正常胰腺组织中很低,而在FAEEs诱导的AP中显著增加,同时ATP、ADP、Ach和BK可导致PMs产生异常Ca²⁺信号,进一步研究表明ATP/ADP首先通过嘌呤能受体P2Y1和P2Y13及其下游靶点IP₃Rs介导Ca²⁺从细胞内存储库中释放出来,然后胞外Ca²⁺再通过Orai1/CRAC通道流入^[49-50]。PMs内Ca²⁺信号进一步促进炎症因子(IL和TNF- α 等)产生和释放及免疫细胞增殖(图1),最终加重局部及全身炎症反应^[7]。

2 Ca²⁺信号抑制剂在AP防治中的研究进展

由于目前缺乏有效的药物来治疗或预防AP,因此在全球,AP仍是高负担疾病。目前,已有研究表明通过抑制Ca²⁺释放或抑制Ca²⁺通道的激活可有效预防PACs内原发Ca²⁺超载,同时对PSCs和PMs等细胞中异常的Ca²⁺信号亦有预防作用,因此,抑制Ca²⁺信号可能是治疗AP的有效潜在方法^[6](表1)。

如前所述,AP相关诱因导致的细胞内Ca²⁺超载多为经典的Ca²⁺触发机制,因此目前主要通过靶向抑制多种Ca²⁺相关通道以削弱Ca²⁺释放和Ca²⁺入胞过程,以实现药物预防和治疗AP的目标。在抑制Ca²⁺释放方面,IP₃Rs和RyRs已被证实为内质网和酸性储存区释放Ca²⁺主要的参与者^[51]。咖啡因是一种易获得且有效的IP₃Rs抑制剂。在胆汁和酒精相关的AP小鼠模型中,咖啡因通过抑制IP₃Rs介导的Ca²⁺释放发挥改善AP的作用,但因其具有激活RyRs和其他受体的作用,这严重限制了其在临床中的应用^[7,22]。此外,B细胞淋巴瘤家族蛋白(B cell

lymphoma, BCL)中的Bcl-2和Bcl-xL是IP₃Rs和RyRs的另一类负性调节因子,尽管研究表明,由Bcl-2和Bcl-xL的BH4结构域衍生的多肽均可抑制RyRs和IP₃Rs,但在PACs中BH4结构域衍生的多肽主要通过阻断RyRs抑制由胆汁酸引起的胞内Ca²⁺超载,进而防止细胞坏死和AP发生^[52-53]。

在经典的Ca²⁺信号触发机制中,PACs、PSCs和PMs的SOCE过程主要由STIM1和Orai1介导,因此靶向抑制Orai1蛋白以阻滞CRAC协助的Ca²⁺内流是治疗AP的一种可行方案。目前此类抑制剂主要包括CM4620(Auxora)和GSK-7975A。CM4620是一种靶向Orai1的小分子抑制剂,可阻滞PACs内Ca²⁺内流。在大鼠AP模型中,CM4620不仅对组织水肿和PACs空泡化等细胞坏死过程具有减缓作用,还可以降低胰腺组织中过氧化物酶和炎症因子的表达水平。同时II期临床研究(CT03401190)表明,CM4620(Auxora)对AP具有良好的安全性和治疗效果,可能对AP和SIRS早期患者具有保护作用^[54-55]。GSK-7975A是另一种CRAC抑制剂,其以剂量和时间依赖的方式抑制AP过程中胞外Ca²⁺内流,对胆汁酸、ASP和FAEEs导致的AP均有防治作用^[33,56-57]。尽管该类药物目前暂未进入临床试验阶段,但基于该药结构开发的新药在小鼠AP模型中表现出优秀的抑制活性、药代动力学和治疗效果,值得进一步研究^[58]。

除经典的Ca²⁺信号触发机制外,压力激活的离子通道Piezo1及TRPV4亦参与AP过程中Ca²⁺内流的调节,因此Piezo1和TRPV4是抑制Ca²⁺信号的理论治疗靶点,但由于它们对正常生理活动至关重要,因此目前缺少相关靶向抑制剂^[45]。线粒体Ca²⁺单向转

表1 Ca²⁺信号抑制剂在AP防治中的药物总结

药物名称 Drugs name	治疗靶点 Target	应用阶段 Application	参考文献 Reference
Caffeine	IP ₃ Rs	Preclinical	[7,22]
Bcl-2	RyRs	Preclinical	[52-53]
Bcl-xL	RyRs	Preclinical	[52-53]
CM4620	Orai1	Phase-2 trail	[54-55]
GSK-7975A	CRAC	Preclinical	[33,56-57]
RuR	MCU	Preclinical	[59]
MS	—	Preclinical	[60]

—: 未明确。

—: unclear.

运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)通过线粒体维持胞内 Ca^{2+} 稳态,高水平的MCU在AP相关细胞内与 Ca^{2+} 升高、氧化应激和线粒体功能障碍有关,而其靶向抑制剂钌(ruthenium red, RuR)可显著抑制AP组织内炎性细胞浸润和细胞坏死,从而减轻炎症反应并发挥保护作用^[59]。在AP预防方面,内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是导致AP常见的医源性病因。NA-JMEH等^[60]研究发现与安慰剂相比,术前和术后使用 Ca^{2+} 拮抗剂硫酸镁(magnesium sulfate, MS)可显著降低高危人群ERCP后胰腺炎的发生率($P=0.017$)。综上, Ca^{2+} 信号抑制剂对预防和治疗AP具有巨大的临床应用价值,值得进一步探索。

3 总结与展望

综上所述,胰腺作为一个关键的消化和内分泌器官,在体内血糖调节、胰岛素和胰高血糖素产生和分泌以及食物消化等生理活动中具有显著作用。 Ca^{2+} 信号在胰腺正常生理过程中扮演着重要的角色,具有调控胰岛素和消化酶的分泌的作用^[61]。然而,当涉及AP时,细胞内持久的 Ca^{2+} 超载将导致多种不良事件,如消化酶的异常激活、细胞死亡和内部物质的非正常释放,这一过程还可激活炎症反应进一步加剧胰腺组织和其他器官的损伤。因此,针对不同 Ca^{2+} 信号触发机制的抑制剂具有潜在的应用前景,可用于AP的预防和治疗。尽管较多研究表明, Ca^{2+} 信号抑制剂具有明确的治疗价值,但由于此类药物在AP治疗中的研究仍处于早期阶段,目前仍需要进行广泛的实验研究和临床研究证明不同类型的 Ca^{2+} 信号抑制剂在AP治疗中的疗效和安全性。此外,目前AP的治疗方案除液体复苏、镇痛、营养和抗生素等常规治疗外,还有抗氧化剂、抗凝剂、蛋白酶抑制剂、抑制分泌药物、抗炎及免疫调节剂和抗自噬药物等其他治疗药物^[62-63]。在AP治疗方面, Ca^{2+} 信号抑制剂与上述治疗方案以及不同 Ca^{2+} 信号抑制剂联合使用亦可能提升治疗效果。总之,只有通过深入的科学研究,我们才能充分掌握 Ca^{2+} 信号抑制剂在AP治疗中的作用和价值,最终为患者提供更优的治疗选择。

参考文献 (References)

[1] PETROV M S, YADAV D. Global epidemiology and holistic

prevention of pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 175-84.

[2] IANNUZZI J P, KING J A, LEONG J H, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 122-34.

[3] SCHEPERS N J, BAKKER O J, BESSELINK M G, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis [J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1044-51.

[4] ROBERTS S E, MORRISON R S, JOHN A, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe [J]. *Pancreatology*, 2017, 17(2): 155-65.

[5] BOXHOORN L, VOERMANS R P, BOUWENSE S A, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-34.

[6] LEE P J, PAPACHRISTOU G I. New insights into acute pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 479-96.

[7] PETERSEN O H, GERASIMENKO J V, GERASIMENKO O V, et al. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(4): 1691-744.

[8] DISZHÁZI G, MAGYAR Z É, LISZTES E, et al. TRPM4 links calcium signaling to membrane potential in pancreatic acinar cells [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 101015-24.

[9] GERASIMENKO J V, CHARLESWORTH R M, SHERWOOD M W, et al. Both RyRs and TPCs are required for NAADP-induced intracellular Ca^{2+} release [J]. *Cell Calcium*, 2015, 58(3): 237-45.

[10] GRYSHCHENKO O, GERASIMENKO J V, PETERSEN O H, et al. Calcium signaling in pancreatic immune cells *in situ* [J]. *Function*, 2020, 2(1): zqaa026.

[11] ATKINSON M A, CAMPBELL T M, KUSMARTSEVA I, et al. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(10): 1966-73.

[12] WARD J B, PETERSEN O H, JENKINS S A, et al. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis [J]? *Lancet*, 1995, 346(8981): 1016-9.

[13] HABTEZION A, GUKOVSKAYA A S, PANDOL S J. Acute pancreatitis: a multifaceted set of organelle and cellular interactions [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 1941-50.

[14] GERASIMENKO J V, PENG S, TSUGORKA T, et al. Ca^{2+} signalling underlying pancreatitis [J]. *Cell Calcium*, 2018, 70: 95-101.

[15] FERDEK P E, JAKUBOWSKA M A. Biology of pancreatic stellate cells—more than just pancreatic cancer [J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(9): 1039-50.

[16] GRYSHCHENKO O, GERASIMENKO J V, PENG S, et al. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology [J]. *J Physiol*, 2018, 596(14): 2663-78.

[17] PANDOL S J. The exocrine pancreas [M]. San Rafael: Morgan & Claypool Life Sciences, 2010.

[18] PANDOL S J, GOTTLIEB R A. Calcium, mitochondria and the initiation of acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2022, 22(7): 838-45.

[19] SALUJA A, DUDEJA V, DAWRA R, et al. Early intra-acinar events in pathogenesis of pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 1979-93.

[20] LI J, ZHOU R, ZHANG J, et al. Calcium signaling of pancreatic

- acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16146-52.
- [21] VORONINA S, LONGBOTTOM R, SUTTON R, et al. Bile acids induce calcium signals in mouse pancreatic acinar cells: implications for bile-induced pancreatic pathology [J]. *J Physiol*, 2002, 540(Pt 1): 49-55.
- [22] HUANG W, CANE M C, MUKHERJEE R, et al. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca^{2+} release [J]. *Gut*, 2017, 66(2): 301-13.
- [23] PERIDES G, LAUKKARINEN J M, VASSILEVA G, et al. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1 [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 715-25.
- [24] ROMAC J M, SHAHID R A, SWAIN S M, et al. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1715-25.
- [25] SWAIN S M, ROMAC J M, SHAHID R A, et al. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2527-41.
- [26] CRIDDLE D N. The role of fat and alcohol in acute pancreatitis: a dangerous liaison [J]. *Pancreatology*, 2015, 15(4 Suppl): S6-12.
- [27] VELA S, GUERRA A, FARRELL G, et al. Pathophysiology and biomarker potential of fatty acid ethyl ester elevation during alcoholic pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1513-25.
- [28] GERASIMENKO J V, LUR G, SHERWOOD M W, et al. Pancreatic protease activation by alcohol metabolite depends on Ca^{2+} release via acid store IP3 receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(26): 10758-63.
- [29] HUANG W, BOOTH D M, CANE M C, et al. Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced Ca^{2+} -dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis [J]. *Gut*, 2014, 63(8): 1313-24.
- [30] WOLTERS B O, FRANDBSEN T L, ABRAHAMSSON J, et al. Asparaginase-associated pancreatitis: a study on phenotype and genotype in the NOPHO ALL2008 protocol [J]. *Leukemia*, 2017, 31(2): 325-32.
- [31] SUHAJ P, OLEJAR T, MATEJ R. PAR2: the cornerstone of pancreatic diseases [J]. *Physiol Res*, 2022, 71(5): 583-96.
- [32] JAIRAMAN A, YAMASHITA M, SCHLEIMER R P, et al. Store-operated Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channels regulate PAR2-activated Ca^{2+} signaling and cytokine production in airway epithelial cells [J]. *J Immunol*, 2015, 195(5): 2122-33.
- [33] PENG S, GERASIMENKO J V, TSUGORKA T, et al. Calcium and adenosine triphosphate control of cellular pathology: asparaginase-induced pancreatitis elicited via protease-activated receptor 2 [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016, 371(1700): 20150423.
- [34] PENG S, GERASIMENKO J V, TSUGORKA T M, et al. Galactose protects against cell damage in mouse models of acute pancreatitis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 3769-78.
- [35] PETERSEN O H, GERASIMENKO O V, TEPIKIN A V, et al. Aberrant Ca^{2+} signalling through acidic calcium stores in pancreatic acinar cells [J]. *Cell Calcium*, 2011, 50(2): 193-9.
- [36] 彭凯新, 文礼. 急性胰腺炎的发病机制研究进展及未来展望 [J/OL]. *西安交通大学学报(医学版)*(PENG K X, WEN L. Research progress and future prospect on the pathogenesis of acute pancreatitis [J/OL]. *Journal of Xi'an Jiaotong University, Medical*), 2024. (2024-01-16) [2024-01-23]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=F5NaIWgMQ1D9y5pwmkC4HcLzZHKOI-1smeoc7gPOZa9M2tgGNsAWt92Vv9IQf0YW-W8FleJmzOH0rLubMFMxY_57KVdt96b5zks9a4vsYD-igOZER-N2OZWUK55kbnqQW-hSa3tnSre0=&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- [37] BERNARDI P, RASOLA A, FORTE M, et al. The mitochondrial permeability transition pore: channel formation by f-ATP synthase, integration in signal transduction, and role in pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(4): 1111-55.
- [38] MUKHERJEE R, MARENINOVA O A, ODINOKOVA I V, et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP [J]. *Gut*, 2016, 65(8): 1333-46.
- [39] CRIDDLE D N. Reactive oxygen species, Ca^{2+} stores and acute pancreatitis: a step closer to therapy [J]? *Cell Calcium*, 2016, 60(3): 180-9.
- [40] GRYSHCHENKO O, GERASIMENKO J V, GERASIMENKO O V, et al. Calcium signalling in pancreatic stellate cells: mechanisms and potential roles [J]. *Cell Calcium*, 2016, 59(2/3): 140-4.
- [41] KUSIAK A A, SZOPA M D, JAKUBOWSKA M A, et al. Signaling in the physiology and pathophysiology of pancreatic stellate cells: a brief review of recent advances [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 78-86.
- [42] GRYSHCHENKO O, GERASIMENKO J V, GERASIMENKO O V, et al. Ca^{2+} signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca^{2+} channel blockade [J]. *J Physiol*, 2016, 594(2): 281-93.
- [43] BERRIDGE M J. The inositol trisphosphate/calcium signaling pathway in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1261-96.
- [44] JAKUBOWSKA M A, FERDEK P E, GERASIMENKO O V, et al. Nitric oxide signals are interlinked with calcium signals in normal pancreatic stellate cells upon oxidative stress and inflammation [J]. *Open Biol*, 2016, 6(8): 160149.
- [45] GERASIMENKO J V, GERASIMENKO O V. The role of Ca^{2+} signalling in the pathology of exocrine pancreas [J]. *Cell Calcium*, 2023, 112: 102740-51.
- [46] MALÉTH J, HEGYI P. Calcium signaling in pancreatic ductal epithelial cells: an old friend and a nasty enemy [J]. *Cell Calcium*, 2014, 55(6): 337-45.
- [47] TRAN Q T, TRAN V H, SENDLER M, et al. Role of bile acids and bile salts in acute pancreatitis: from the experimental to clinical studies [J]. *Pancreas*, 2021, 50(1): 3-11.
- [48] PENG C, LI Z, YU X. The role of pancreatic infiltrating innate immune cells in acute pancreatitis [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(2): 534-45.
- [49] KOTOVA P D, BYSTROVA M F, ROGACHEVSKAJA O A, et al. Coupling of P2Y receptors to Ca^{2+} mobilization in mesenchymal stromal cells from the human adipose tissue [J]. *Cell Calcium*, 2018, 71: 1-14.
- [50] VIGNA S R, LIDDLE R A. Calcium in pancreatitis ... immune cells, too [J]? *Function*, 2021, 2(1): zqaa030.
- [51] WOLL K A, VAN P F. Calcium-release channels: structure and

- function of IP3 receptors and ryanodine receptors [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(1): 209-68.
- [52] ROSA N, IVANOVA H, WAGNER L E, et al. Bcl-xL acts as an inhibitor of IP3R channels, thereby antagonizing Ca²⁺ driven apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(4): 788-805.
- [53] VERVLIET T, GERASIMENKO J V, FERDEK P E, et al. BH4 domain peptides derived from Bcl-2/Bcl-XL as novel tools against acute pancreatitis [J]. *Cell Death Discov*, 2018, 4: 58-69.
- [54] WALDRON R T, CHEN Y, PHAM H, et al. The orai Ca²⁺ channel inhibitor CM4620 targets both parenchymal and immune cells to reduce inflammation in experimental acute pancreatitis [J]. *J Physiol*, 2019, 597(12): 3085-105.
- [55] BRUEN C, MILLER J, WILBURN J, et al. Auxora for the treatment of patients with acute pancreatitis and accompanying systemic inflammatory response syndrome: clinical development of a calcium release-activated calcium channel inhibitor [J]. *Pancreas*, 2021, 50(4): 537-43.
- [56] VORONINA S, COLLIER D, CHVANOV M, et al. The role of Ca²⁺ influx in endocytic vacuole formation in pancreatic acinar cells [J]. *Biochem J*, 2015, 465(3): 405-12.
- [57] WEN L, VORONINA S, JAVED M A, et al. Inhibitors of ORAI1 prevent cytosolic calcium-associated injury of human pancreatic acinar cells and acute pancreatitis in 3 mouse models [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 481-92.
- [58] SERAFINI M, CORDERO S C, DI P R, et al. Store-operated calcium entry as a therapeutic target in acute pancreatitis: discovery and development of drug-like SOCE inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(23): 14761-79.
- [59] YU X, DAI C, ZHAO X, et al. Ruthenium red attenuates acute pancreatitis by inhibiting MCU and improving mitochondrial function [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 635: 236-43.
- [60] ALETAHA N, HAMID H, ALIPOUR A, et al. Magnesium sulfate for prevention of post-ERCP-pancreatitis: a randomized controlled trial [J]. *Arch Iran Med*, 2022, 25(3): 148-54.
- [61] RORSMAN P, ASHCROFT F M. Pancreatic β -cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 117-214.
- [62] HEY H J, VELISETTY P, MHATRE S. Trends and recent developments in pharmacotherapy of acute pancreatitis [J]. *Postgrad Med*, 2023, 135(4): 334-44.
- [63] 苑先都, 李文星, 申素纲, 等. 钙通道阻滞剂治疗重症急性胰腺炎的研究进展[J]. *临床医药实践*(YUAN X D, LI W X, SHEN S G, et al. Research progress of calcium channel blockers in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *Proceeding of Clinical Medicine*), 2018, 27(4): 292-5.