

This is an Open Access document downloaded from ORCA, Cardiff University's institutional repository: <https://orca.cardiff.ac.uk/id/eprint/175804/>

This is the author's version of a work that was submitted to / accepted for publication.

Citation for final published version:

Peng, Shuang, Sun, Zelin, Liao, Die, Yang, Xiaolin and Ke, Lu 2024. Advances in role of CRAC channels in pathogenesis of pancreatitis. Chinese Journal of Pathophysiology 40 (12) , pp. 2351-2358.
10.3969/j.issn.1000-4718.2024.00.025

Publishers page: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2024.00.0...>

Please note:

Changes made as a result of publishing processes such as copy-editing, formatting and page numbers may not be reflected in this version. For the definitive version of this publication, please refer to the published source. You are advised to consult the publisher's version if you wish to cite this paper.

This version is being made available in accordance with publisher policies. See <http://orca.cf.ac.uk/policies.html> for usage policies. Copyright and moral rights for publications made available in ORCA are retained by the copyright holders.



[文章编号] 1000-4718(2024)12-2351-09

· 综 述 ·

CRAC通道在胰腺炎发病机制中作用的研究进展*

彭爽^{1,2,3△}, 孙泽林^{4▲}, 廖蝶², 杨晓淋², 柯路^{5△}

(¹广州体育学院运动与健康学院, 广东 广州 510500; ²广州体育学院国家体育总局运动技战术诊断与机能评定重点实验室, 广东 广州 510500; ³暨南大学基础医学与公共卫生学院病理生理学系, 国家中医药管理局病理生理实验室, 广东 广州 510632; ⁴School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff CF10 3AX, United Kingdom; ⁵南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)重症医学科, 江苏 南京 210002)

[摘要] 钙释放激活钙(CRAC)通道是一种在非兴奋性细胞中广泛表达的非选择性钙离子通道。CRAC通道的开放是不同胰腺细胞和免疫细胞中钙内流的主要机制。因此,CRAC通道对于胰腺外分泌的钙稳态及其多种生理功能至关重要。大量研究表明,CRAC通道在急性和慢性胰腺炎的病理生理过程中发挥着关键作用。本文旨在回顾CRAC通道在急性和慢性胰腺炎发病机制中的最新发现,并讨论基于CRAC通道药物开发的当前应用和未来方向。

[关键词] 钙释放激活钙通道; 钙信号; 钙超载; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎

[中图分类号] R576; R363.2; R657.5¹ **[文献标志码]** A doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2024.00.025

Advances in role of CRAC channels in pathogenesis of pancreatitis

PENG Shuang^{1,2,3△}, SUN Zelin^{4▲}, LIAO Die², YANG Xiaolin², KE Lu^{5△}

(¹School of Sport and Health Sciences, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; ²Key Laboratory of Sports Technique, Tactics and Physical Function of General Administration of Sport of China, Scientific Research Center, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; ³Department of Pathophysiology, Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China; ⁴School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff CF10 3AX, United Kingdom; ⁵Department of Critical Care Medicine, Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210002, China)

[ABSTRACT] Calcium release-activated calcium (CRAC) channels are non-selective calcium channels that are widely expressed in non-excitable cells. The opening of CRAC channels serves as a primary mechanism for calcium entry in various pancreatic and immune cells. Consequently, CRAC channels are crucial for maintaining Ca²⁺ homeostasis and supporting numerous physiological functions of the exocrine pancreas. Numerous studies have identified CRAC channels as playing a pivotal role in many pathophysiological events that ultimately contribute to both acute and chronic pancreatitis. In this review, we aim to highlight recent discoveries regarding the involvement of CRAC channels in the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis, while also discussing current applications and future directions for CRAC channel-based drug development.

[KEY WORDS] calcium release-activated calcium channels; calcium signaling; calcium overload; acute pancreatitis; chronic pancreatitis

钙释放激活钙(calcium release-activated calcium, CRAC)通道是钙库操纵性钙内流(store-operated calcium entry, SOCE)通道家族一员,是一种对钙离子(Ca²⁺)具有高度选择性的阳离子通道。CRAC通道

[收稿日期] 2024-09-11

[修回日期] 2024-12-02

[网络优先出版日期] 2024-12-10

*[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82470680);广东省普通高校重点领域专项[生物医药与健康(食品)]资助项目(No. 2024ZDZX2065)

△通讯作者 彭爽 E-mail: pengshuang@gzsport.edu.cn; 柯路 E-mail: kelu@nju.edu.cn

▲并列第一作者

广泛存在于非兴奋细胞中,包括胰腺腺泡细胞、肺内皮细胞和免疫系统细胞等。在胰腺组织中,CRAC通道主要分布在胰腺腺泡细胞、胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)、胰腺免疫细胞、胰腺神经细胞等,是介导 Ca^{2+} 内流的主要通道,维持细胞内钙稳态。近年来,大量研究显示CRAC通道功能失调在胰腺炎发病中起到关键作用。本文旨在概述CRAC通道在胰腺炎病程机制中的作用,以及CRAC通道阻滞剂在胰腺炎药物研发中的应用进展。

1 CRAC的结构与功能

CRAC通道是一种 Ca^{2+} 选择性通道,主要包括内质网上的基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)和细胞膜上的Orai蛋白^[1]。STIM1由内质网内的EF手性(EF-hand)结构域、SAM(sterile α -motif)结构域、跨膜结构域及内质网外的卷曲螺旋的Orai激活区构成^[2]。Orai蛋白家族包括Orai1、Orai2、Orai3等,其中Orai1是由四个跨膜结构域构成的33 kD大小的膜蛋白,其末端均位于胞内,

可选择性结合并转运 Ca^{2+} ^[3]。图1展示CRAC通道开放和关闭的过程。当内质网中 Ca^{2+} 浓度下降时,STIM1的EF-hand感知到 Ca^{2+} 的减少,促使STIM1的多聚化和卷曲Orai激活区的延长^[3]。细胞膜上的Orai1蛋白在接触到延伸的Orai1激活区后开启CRAC通道,使细胞外 Ca^{2+} 流入胞内,升高内质网内 Ca^{2+} 浓度^[4-5]。在 Ca^{2+} 通过SERCA泵流入内质网中后,STIM1重新与 Ca^{2+} 结合并解离Orai1,CRAC通道关闭并进入静息状态^[6]。此外,钙内流被SOCE相关调控因子(SOCE-associated regulatory factor, SARAF)负反馈调控,SARAF通过与STIM1相互作用,调节其激活Orai1通道的能力,在胞内 Ca^{2+} 浓度过高时促进CRAC通道失活,抑制CRAC通道,并使细胞质内的 Ca^{2+} 浓度维持稳态^[7-8]。CRAC通道在免疫激活、细胞增殖、胞吐、肌肉收缩、神经递质释放等生理过程中起重要作用^[1],其功能失调也和免疫缺陷、心血管疾病、Stor-morken综合征、胰腺炎等疾病相关^[9-12]。

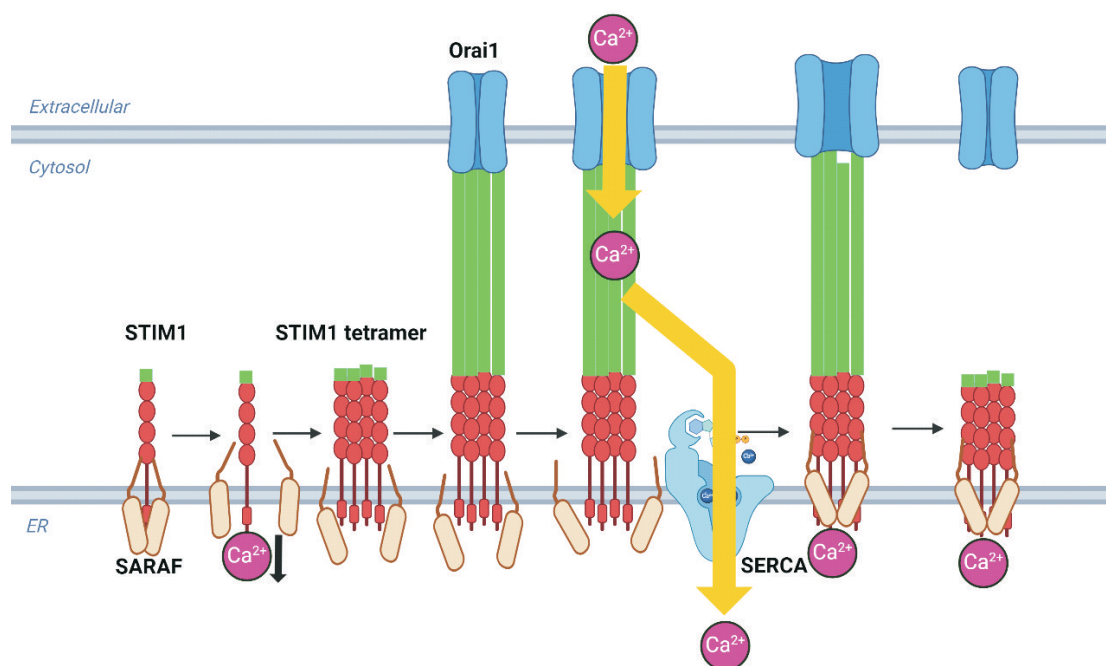


Figure 1. The gating mechanism of CRAC channels. Reduced endoplasmic Ca^{2+} level is sensed by STIM1 molecules, which oligomerize and activate Orai1 proteins on the plasma membrane to enable Ca^{2+} entry. Ca^{2+} ions enter cytoplasm and replenish endoplasmic Ca^{2+} level through SERCA pumps, dissociating and closing the Ca^{2+} entry with assistance of SARAF molecules.

图1 CRAC通道门控的作用机制

2 CRAC通道与胰腺炎的关系

2.1 CRAC通道在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病机制中的作用 AP是临床常见的急腹症,其发病机制复杂,目前尚无靶向治疗药物。前期大量研究已阐明,CRAC通道的病理性开放促使胰腺腺泡细胞形成钙超载,并促进酶原过度激活、过氧化反

应、炎症介质释放、线粒体损伤等发病环节,从而推动AP发展^[11, 13]。近年来,CRAC通道在其他胰腺细胞中的病理作用也被揭示^[14-16],加深了对AP重症化进展机制的理解。

2.1.1 CRAC通道对胰腺腺泡细胞的调控作用 胰腺腺泡细胞是胰腺外分泌部分的主要细胞类型,负

责分泌消化酶,其顶端部贮存大量酶原颗粒,在受到乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)或胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)刺激时,腺泡细胞通过导管分泌消化酶原至小肠。Ca²⁺信号传导在这一生理过程中起重要调控作用,其相关机制已被充分阐明^[11]。ACh与腺泡细胞膜上的毒蕈碱3型(M3)受体结合,激活磷脂酶C,生成肌醇三磷酸(inositol triphosphate, IP₃)。IP₃通过与内质网膜上的IP₃受体结合从而释放内质网中的Ca²⁺。CCK与细胞膜上的CCK1受体结合,激活ADP核糖环化酶(ADP ribose cyclase, ARC),生成环ADP核糖(cyclic ADP ribose, cADPR)和烟酸腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate, NAADP)。cADPR和NAADP通过雷诺丁受体释放内质网中的Ca²⁺。同时,NAADP激活内质网上的双孔通道(two-pore channels, TPCs),进一步诱导Ca²⁺释放。胰腺腺泡细胞通过CRAC通道介导的SOCE弥补内质网中流失的Ca²⁺,最终由肌浆/内质网钙ATP酶(sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase, SERCA)将胞质中Ca²⁺转运至内质网中。从内质网中释放的Ca²⁺与从CRAC通道内流的Ca²⁺在细胞质中形成持续的钙振荡,启动酶原颗粒的胞吐和消化酶原的释放^[11]。Tsvilovskyy等^[17]发现,酶原颗粒内的Ca²⁺释放驱动酶原颗粒胞吐,其依赖于溶酶体和颗粒中的细胞器Ca²⁺调节蛋白1(organelle Ca²⁺ regulator 1, OCaR1)。为研究OcaR1调控Ca²⁺释放的分子机制,他们通过使用基因传导将Ca²⁺离子感应器GCaMP6m与TPC2融合。钙成像实验数据显示,OCaR1可降低酶原颗粒膜上TPC2的活性,从而调节其Ca²⁺释放以调控酶原颗粒的胞吐^[17]。Orai1和STIM1组成的CRAC通道是胰腺腺泡细胞的主要SOCE通道。目前已有多种CRAC通道阻滞剂(表1),其中CM4620、GSK7975A等已应用在前临床试验和临床研究中^[18-19]。Lopez等^[20]发现,STIM1上的第316位酪氨酸调节STIM1与SARAF的反应,其磷酸化在钙内流启动中起到重要作用。在内质网钙含量恢复后,胞内部分Ca²⁺通过质膜钙泵转运到胞外。

大量研究表明,酗酒、胆道疾病等常见AP诱发因素均通过诱导腺泡细胞发生持续性钙超载从而诱发疾病,其中CRAC通道在此过程中起主要作用^[21]。文礼团队通过对不同组织细胞的*Orai1*基因特异性敲除,阐明AP中胰腺损伤程度主要取决于胰腺实质中的*Orai1*蛋白表达水平。同时,免疫细胞中*Orai1*基因敲除还显著减少了AP模型中巨噬细胞和中性粒细胞对胰腺的浸润^[22]。如图2所示,不同致病因

表1 已知的Orai1抑制剂
Table 1. List of known Orai1 inhibitors

Name	Effective concentration	Target cells
CM4620	120 nmol/L ^[48]	Pancreatic acinar cells ^[18] ; pancreatic stellate cells, immune cells ^[48]
CM5480	10 μmol/L ^[16]	Pancreatic acinar cells, pancreatic ductal cells, pancreatic stellate cells ^[43]
GSK-7975A	IC ₅₀ : 4 μmol/L	Pancreatic acinar cells ^[52]
Synta66	IC ₅₀ : 1.4 μmol/L	T cells, mast cells ^[53]
SKF-96365	IC ₅₀ : 12 μmol/L	T cells ^[54]
RO2959	IC ₅₀ : 400 nmol/L	T cells ^[55]

素导致胰腺腺泡细胞发生钙超载的机制。胆结石引起的胆汁返流使胆汁酸进入胰导管内进而接触胰腺腺泡细胞,与内质网上的G蛋白偶联胆汁酸受体1^[23]和G蛋白偶联受体39^[24]结合,通过IP₃受体诱导Ca²⁺大量释放并开启CRAC通道^[23-24]。同时,胆汁酸能抑制SERCA,阻止胞质中Ca²⁺泵回内质网,进而导致CRAC通道的持续性开放^[25]。细胞外Ca²⁺的大量内流最终导致钙超载。除胆汁返流外,胆结石阻塞共同通道使胰导管内形成高压,通过激活机械敏感性离子通道Piezo1,升高腺泡细胞内Ca²⁺水平^[26]。酒精的非氧化性代谢物脂肪酸乙酯(fatty acid ethyl esters, FAEs)具有很强的钙释放效果,能够引发CRAC通道的过度开放导致钙超载^[27]。陈刚团队^[28]通过计算机模拟、免疫共沉淀等方法发现6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3)可通过与IP₃受体结合,调控胰腺腺泡细胞的Ca²⁺释放。他们还发现,*pfkfb3*基因敲除可减弱FAEE诱导小鼠AP的严重程度。此外,有研究发现在AP发病过程中,经典瞬时受体电位通道(transient receptor potential channel, TRPC)和CRAC通道的蛋白以及其调节因子的表达水平都有显著提升,并指出这可能导致Ca²⁺超载^[29]。该研究还发现,尽管Orai1、SARAF等蛋白表达水平的提升是由转录增强导致的,但TRPC蛋白表达水平的提升是在转录后上调的,而微小RNA-26a可显著抑制TRPC3和TRPC6的蛋白表达,并以此减缓AP的发生发展。

钙超载对胰腺腺泡细胞的病理影响包括消化酶原提前激活、线粒体损伤、ATP耗竭、氧化应激、免疫反应等^[30]。持续的钙超载将酶原颗粒转化为胞内泡,同时Ca²⁺信号刺激液泡内酶原活化,损伤线粒体

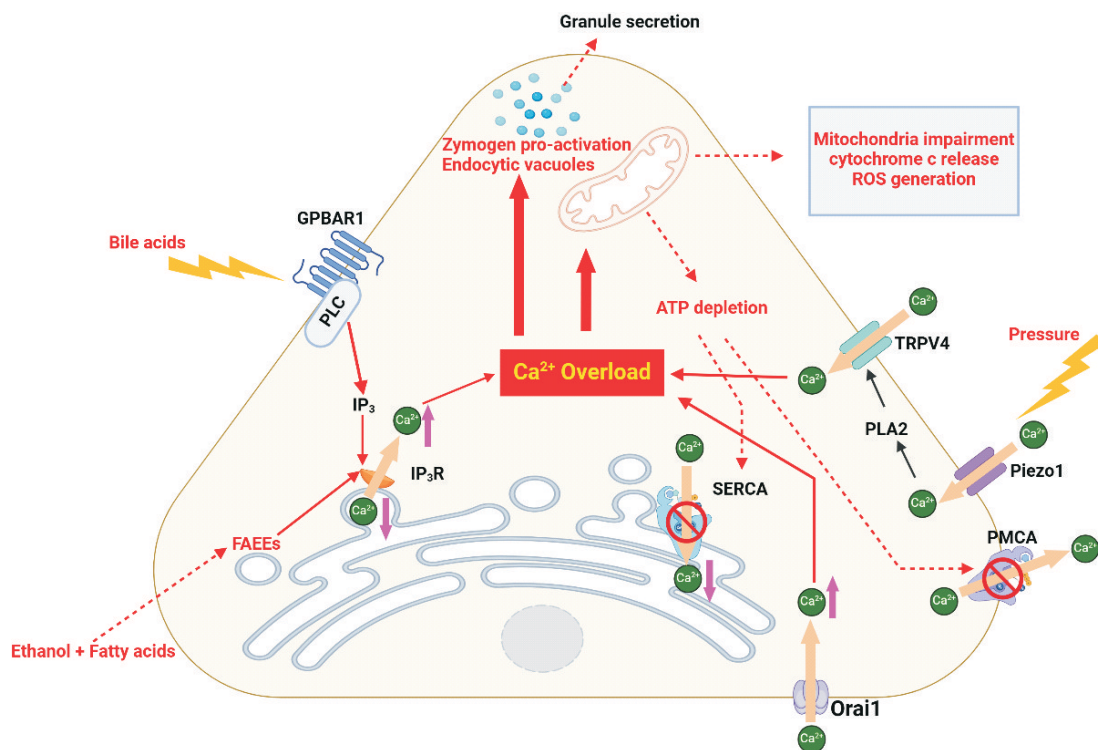


Figure 2. The mechanism of Ca^{2+} overload in pancreatic acinar cell.

图2 胰腺腺泡细胞钙超载的发生机制

等细胞器^[31]。Chvanov等^[32]发现酶原在胞内泡中被激活。胞内泡破裂后融入细胞膜。消化酶则被释放到胞内,破坏细胞器并促进AP发展。此外,细胞质中的 Ca^{2+} 通过线粒体钙单向转运蛋白大量进入线粒体,促使活性氧(reactive oxygen species, ROS)在线粒体中过量生成^[33]。线粒体中生成的ROS损伤线粒体,并使线粒体通透性转变孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)持续开放,干扰ATP合成。同时,mPTP的开放促进细胞色素C的释放。胆汁酸等AP诱导因素还可抑制己糖激酶,阻止细胞利用葡萄糖生成ATP,并最终导致ATP耗竭^[34]。由于ATP耗竭,细胞从凋亡转变为坏死,大量炎症因子的释放导致胰腺和/或其他器官的炎症反应^[11]。

2.1.2 CRAC通道对胰腺导管上皮细胞(pancreatic ductal epithelial cell, PDEC)的调控作用 PDEC广泛分布在胰管中,其生理作用主要为分泌胰液,以运输与中和从胰腺腺泡细胞释放的酸性消化酶原^[35]。导管细胞分泌的胰液包含碳酸氢盐和多种离子,其转运依赖钙信号的调控。在胆结石诱导AP的发病机制中,PDEC会受到反流胆汁中胆汁酸的刺激^[33]。胆汁酸能够诱导PDEC发生异常钙信号,其可抑制碳酸氢根分泌,损害线粒体完整性,削弱ATP合成,并最终导致细胞死亡^[30]。最近的研究证实,酒精或胆汁酸导致的CRAC通道开放可造成PDEC内钙超载,

并导致细胞死亡^[16]。这一发现揭示了PDEC中的CRAC通道在AP发病机制中的重要作用。同时,新型Orai1抑制剂CM5480可显著抑制酒精或胆汁酸诱导导管细胞的钙内流,缓解病理性钙超载,保护细胞生理功能,对细胞死亡有保护作用。

2.1.3 CRAC通道对PSC的调控作用 PSC分布在胰小叶周围,正常情况下处于静止状态。当胰腺受到炎症或机械刺激等损伤时,PSC被激活,其表型由静止型转变为激活型。目前PSC的生理作用尚未被完全阐明,一般认为静止的PSC为胰腺组织提供结构支持^[30]。静止的PSC对缓激肽(bradykinin, BK)的刺激极度敏感;当胰腺组织发生炎症反应时,BK浓度上升,激活PSC^[36]。图3展示了这一过程的分子机制。Gryshchenko等^[36]发现,用Orai1抑制剂GSK7975A或CM4620处理胰小叶会阻止PSC对BK的反应。这说明CRAC通道参与了PSC的活化过程。此外,学界长期以来认为PSC促进组织纤维化和加剧炎症反应,参与慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)和胰腺癌的进展^[37]。Gryshchenko等^[36]在小鼠酒精性AP体内实验中发现,与对照组相比,PSC在炎症状态下对缓激肽B2受体高度敏感。这说明PSC也参与到了AP的发病机制中。Jakubowska等^[38]发现BK能诱导PSC产生一氧化氮(nitric oxide, NO),这可能会对加剧胰腺微环境的炎症反应起到关键作用。Kusaik等^[15]阐

明了PSC在胆汁性或酒精性AP两种不同病因模型中的病理生理机制,以及CRAC通道在其中的作用。在胆汁性AP模型中,胆汁酸可通过CRAC通道介导PSC发生钙超载,并最终诱导其死亡。在酒精性AP模型中,酒精和脂肪酸的非氧化代谢物可以通过CRAC通道诱导静止状态的PSC发生钙超载与细胞死亡;但活化的PSC可通过下调瞬时受体电位锚蛋白1的方式减少CRAC通道介导的钙内流,从而降低钙超载对其的病理影响。因此,在酒精性AP中活化的PSC不会发生过度死亡,这些细胞主要通过沉积细胞外基质蛋白的方式促进组织纤维化,最终促进CP和胰腺癌的发生发展^[15]。

2.1.4 CRAC通道对胰腺巨噬细胞的调控作用 巨噬细胞在正常胰腺组织中分布较少。如图3所示,胰腺腺泡细胞的坏死可募集胰腺组织中的巨噬细胞。近年来的研究已证明,CRAC通道在免疫反应中起至关重要的作用^[39]。Dixit等^[40]发现,胰腺腺泡细胞坏死后释放的细胞外ATP可激活巨噬细胞膜上的P2X7、P2Y1等受体,促进免疫细胞在胰腺和肺组织中聚集,过度激活系统性免疫反应。Gryshchenko等^[39]率先对胰腺组织中驻留的巨噬细胞进行研究,

发现其对ATP的刺激十分敏感。如图3所示,巨噬细胞可被ATP诱导产生钙信号,从而促进炎症反应。在AP的病理条件下,坏死的胰腺腺泡细胞释放出大量ATP/ADP和促炎因子,激活免疫反应,招募巨噬细胞。使用SERCA抑制剂环哌唑酸(cyclopiazonic acid, CPA)和Orai1抑制剂GSK-7975A作用于巨噬细胞,发现其通过CRAC通道来维持内质网中 Ca^{2+} 浓度,同时能够对ATP的刺激产生钙信号^[39]。

2.2 CRAC通道在CP中的作用 CP以胰腺持续性炎症、胰腺组织破坏和不可逆的胰腺纤维化为特征,目前尚无治疗药物^[37, 41]。CP可由反复性AP发展而来,其发病机制涉及复杂的病理过程。长期酗酒、遗传因素、胆管疾病及自身免疫反应等致病因素导致胰腺腺泡细胞损伤,释放活化的胰酶,胰酶在胰腺中的过早激活进一步引发局部炎症反应和PDEC损伤^[37]。如图3所示,反复的炎症过程激活PSC,促使其分泌大量细胞外基质,导致胰腺纤维化,最终引发胰腺组织结构的不可逆破坏和晚期CP^[37]。此外,值得注意的是,其他胰腺细胞功能的变化也能促进CP发展^[42]。

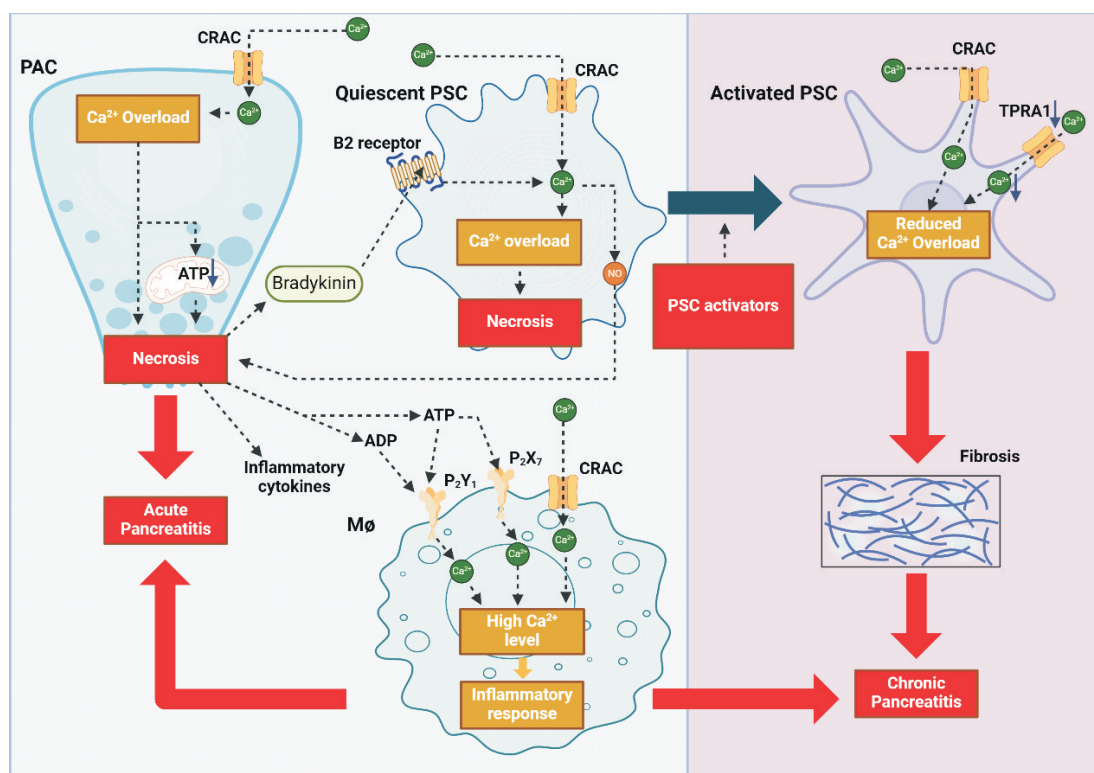


Figure 3. Effects of pathological dysregulation of CRAC channel opening on different pancreatic cells in the pathogenesis of acute pancreatitis and chronic pancreatitis.

图3 Orai1通道病理性开放对不同胰腺细胞的影响及其在急性胰腺炎和慢性胰腺炎发病机制中的作用

与AP相比,CRAC通道在CP中作用的研究尚处于起步阶段,相关研究进展较少。鉴于两种疾病的发病机制均涉及相同类型的细胞,如腺泡细胞、星状细胞、免疫细胞等,因此CRAC通道AP与CP发病机制中的作用可能类似。研究表明,CRAC通道介导的钙超载诱导胰腺腺泡与导管细胞死亡在CP中同样起重要作用^[43]。此外,胰腺纤维化是CP中的重要病理事件。已有研究证据表明,活化的PSC可通过下调CRAC通道表达水平而避免发生细胞死亡,同时并通过沉积细胞外基质的方式促进组织纤维化^[15]。不过,CP在复发性AP基础上还涉及极为复杂的发病过程,CRAC通道在其中的具体作用仍待进一步研究阐明。

邹文斌等^[41]指出可通过研究各类胰腺细胞间的相互作用机制来寻找潜在的CP治疗靶点。Szabó等^[43]率先发现Orai1病理性的过度激活可诱导胰腺腺泡细胞中SARAF表达下降、胰腺腺泡细胞和PDEC功能失调和死亡、免疫细胞浸润胰腺组织、PSC活化等病理现象,最终导致CP的发病和进展。同时,他们的研究结果显示,新型Orai1抑制剂CM5480可恢复SARAF水平,缓解各类胰腺细胞中的病理现象,减少胰腺实质损伤,减轻胰腺纤维化,并最终阻止CP的病情进展。因此,CM5480有可能发展成为治疗CP的潜在靶向药物。但是,目前尚不清楚CM5480对各种胰腺细胞相互作用的影响,以及CM5480对CP模型小鼠的长期影响。未来可针对这两个方面进行研究探索。

2.3 CRAC通道阻滞剂在胰腺炎中的应用 鉴于钙超载在急性胰腺发病机制中的重要作用,多数学者提出可通过阻滞Ca²⁺通道来研发AP的靶向药物^[19, 44]。由于Orai1分布在细胞膜上,相较于其他作用靶点可以不需考虑药物跨膜转运,因此近年来CRAC通道阻滞剂研发方向主要为靶向抑制Orai1^[45]。现有GSK-7975A、CM4620、CM5480等Orai1抑制剂^[16, 18-19],可通过抑制钙内流的方式显著减轻胰腺腺泡细胞的坏死,在小鼠AP模型中展现出良好的治疗效果。同时,这些Orai1抑制剂还可减轻AP发病过程中其他细胞的损伤,进一步阻止AP炎症风暴的发生。其中,CM4620副作用较小,临床试验进展较为乐观。目前CM4620皮下注射乳剂已进入临床试验阶段,并被注册商标为AuxoraTM^[46]。在IIa期临床试验中,21名患有AP和全身炎症反应综合征(systematic inflammatory response syndrome, SIRS)的病人被随机分配接收AuxoraTM治疗^[47]。研究结果显示,AuxoraTM显著降低患者AP的严重程度,提升对

固体食物的耐受性,减少持续性SIRS,缩短住院时间。同时,AuxoraTM在安全性方面表现良好,未增加严重不良事件的发生率。但AuxoraTM仍存在副作用,如:CM4620可抑制免疫细胞中的Orai1,降低免疫细胞中CRAC通道介导的钙内流,并显著抑制中性粒细胞的氧化爆发^[48]。这可能会影响到AP患者的愈后康复。Petersen等^[11]近年来提出,可通过抑制Orai1联合细胞内能量补充的方式提升对AP的治疗效果。最近,Gerasimenko等^[49]发现Orai1抑制剂加半乳糖的综合疗法可在减少CM4620使用剂量的情况下,显著减少AP模型中胰腺腺泡细胞的坏死。“降量增效”或可减少CM4620/AuxoraTM对免疫细胞的影响。此外,文礼团队研究发现,使用Orai1抑制剂GSK-7975A能抑制内源性趋化肽诱导的中性粒细胞钙内流,同时能减少佛波酯诱导的中性粒细胞趋化因子CXCL2、ROS及中性粒细胞胞外陷阱的产生和形成,并指出未来AP的药物研发应关注针对多种类型细胞中产生同样效果的靶向药物^[22, 50]。

如前文所述,Pallagi等^[16]发现,CM5480可有效降低AP的严重程度。同时,Szabó等^[43]发现,Orai1抑制剂CM5480可通过阻滞CRAC通道来缓解各类胰腺腺细胞中的病理现象,减轻胰腺损伤和胰腺纤维化,并阻止CP的病情发展。因此,CM5480极具潜力,有望成为可同时治疗AP和CP的靶向药物,但需要临床试验的进一步验证。此外,未来可对其他Orai1抑制剂(如CM4620/AuxoraTM)进行研究,探索其是否可治疗CP。

Son等^[51]发现SARAF在AP中对胰腺腺泡细胞有保护作用,并提出可通过稳定或恢复胰腺腺泡细胞中SARAF水平的方式治疗AP。但值得注意的是,Son等使用了Saraf基因敲除小鼠,SARAF的缺失很可能对小鼠发育造成影响。不过CM5480可通过抑制Orai1的方式恢复SARAF表达水平^[43]。这说明Orai1的过度开放破坏了SARAF的正常表达水平,而SARAF水平的下降进一步削弱了细胞对CRAC通道的调控,并加速了病理性钙超载的形成。未来可以SARAF为切入点,探索在AP病理条件下稳定SARAF表达水平的方式,以及“SARAF稳定剂”在治疗AP中的可行性。

3 结语和展望

近年来,CRAC通道在胰腺炎中的作用受到国内外研究者的重视。大量研究表明,CRAC通道是研究胰腺炎的可靠治疗靶点,具有广泛的治疗前景。目前研究重点是Orai1抑制剂,其中AuxoraTM已进入临床II期试验阶段。但Orai1抑制剂仍存在一些有待

解决的问题,如 Auxora™对免疫细胞中CRAC通道的抑制。近期研究表明,Auxora™联合半乳糖能量补充疗法可显著提升 Auxora™的治疗效果,同时为 Auxora™的临床转化和其他 Orai1 抑制剂的研发提供新的设计思路。与抑制 Orai1 相比,稳定 SARAF 表达水平尚未得到广泛的关注,有待进一步研究探索。未来,进一步研究 CRAC 通道的调控机制,开发更精准、高效的 Orai1 抑制剂,探索稳定 SARAF 表达水平的方法可能会促进胰腺炎特异性靶向药物的研发和转化,为胰腺炎的临床治疗带来曙光。

作者贡献: 彭爽和孙泽林设计、撰写文章并绘图;廖蝶和杨晓淋收集资料,修改文章;彭爽和柯路获取研究经费,提出研究思路和撰写文章的方法,参与并指导文章的撰写,对文章的知识性内容进行审阅、批改。

利益冲突: 作者声明,本文无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Emrich S, Yoast R, Trebak M. Physiological functions of CRAC channels [J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 355-379.
- [2] 张俊, 宋必卫, 章方珺. 基质相互作用分子1的结构和功能及其在疾病中的作用研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(5):373-378.
Zhang J, Song BW, Zhang FJ. Research advances in structure and function of stromal interaction molecule 1 and its role in diseases [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2019, 33(5):373-378.
- [3] Bakowski D, Murray F, Parekh A. Store-operated Ca^{2+} channels: mechanism, function, pharmacology, and therapeutic targets [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 629-654.
- [4] Yeung P, Yamashita M, Prakriya M. Molecular basis of allosteric Orai1 channel activation by STIM1 [J]. *J Physiol*, 2020, 598(9):1707-1723.
- [5] 孙傲敏, 陈一兰, 荆吉, 等. 肌肉细胞内质网-质膜互作与CRAC信号通路[J]. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52(1):17-27.
Sun AM, Chen YL, Jing J, et al. ER-PM contacts and CRAC signaling in muscle cells [J]. *Sci Sin (Vitae)*, 2022, 52(1):17-27.
- [6] Parekh A. Regulation of CRAC channels by Ca^{2+} -dependent inactivation [J]. *Cell Calcium*, 2017, 63:20-23.
- [7] Mal  th J, Choi S, Muallem S, et al. Translocation between $\text{PI}(4,5)\text{P}_2$ -poor and $\text{PI}(4,5)\text{P}_2$ -rich microdomains during store depletion determines STIM1 conformation and Orai1 gating [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5843.
- [8] Palty R, Raveh A, Kaminsky I, et al. SARAF inactivates the store operated calcium entry machinery to prevent excess calcium refilling [J]. *Cell*, 2012, 149(2):425-438.
- [9] Segin S, Berlin M, Richter C, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of Orai1 reveals its protective role in angiotensin-II-induced pathological cardiac remodeling [J]. *Cells*, 2020, 9(5):1092.
- [10] Thompson J, Mignen O, Shuttleworth T. The Orai1 severe combined immune deficiency mutation and calcium release-activated Ca^{2+} channel function in the heterozygous condition [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(11):6620-6626.
- [11] Petersen O, Gerasimenko J, Gerasimenko O, et al. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(4):1691-1744.
- [12] Silva-Rojas R, Laporte J, Böhm J. STIM1/Orai1 loss-of-function and gain-of-function mutations inversely impact on SOCE and calcium homeostasis and cause multi-systemic mirror diseases [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:604941.
- [13] 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]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2024, 45(2):167-177.
Peng KX, Wen L. Research progress and future prospect on the pathogenesis of acute pancreatitis [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2024, 45(2):167-177.
- [14] Gryshchenko O, Gerasimenko J, Peng S, et al. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology [J]. *J Physiol*, 2018, 596(14):2663-2678.
- [15] Kusiak A, Jakubowska M, Stopa K, et al. Activation of pancreatic stellate cells attenuates intracellular Ca^{2+} signals due to downregulation of TRPA1 and protects against cell death induced by alcohol metabolites [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8):744.
- [16] Pallagi P, G  r  g M, Papp N, et al. Bile acid- and ethanol-mediated activation of Orai1 damages pancreatic ductal secretion in acute pancreatitis [J]. *J Physiol*, 2022, 600(7):1631-1650.
- [17] Tsvilovskyy V, Ottenheim R, Kriebs U, et al. OCaR1 endows exocytic vesicles with autoregulatory competence by preventing uncontrolled Ca^{2+} release, exocytosis, and pancreatic tissue damage [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(7):e169428.
- [18] Wen L, Voronina S, Javed M, 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):481-492. e7.
- [19] Gerasimenko J, Gryshchenko J, Ferdek P, et al. Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(32):13186-13191.

- [20] Lopez E, Frischauf I, Jardin I, et al. STIM1 phosphorylation at Y³¹⁶ modulates its interaction with SARAF and the activation of SOCE and I_{CRAC} [J]. J Cell Sci, 2019, 132 (10):jsc226019.
- [21] Gerasimenko J, Gerasimneko O, Petersen O. The role of Ca²⁺ in the pathophysiology of pancreatitis [J]. J Physiol, 2014, 592(2):269-280.
- [22] Niu M, Zhang X, Wu Z, et al. Neutrophil-specific Orai1 calcium channel inhibition reduces pancreatitis-associated acute lung injury [J]. Function (Oxf), 2023, 5 (1) : zqad061.
- [23] Yang F, Mao C, Guo L, et al. Structural basis of GPBAR activation and bile acid recognition [J]. Nature, 2020, 587(7834):499-504.
- [24] Zi Z, Rao Y. Discoveries of GPR39 as an evolutionarily conserved receptor for bile acids and of its involvement in biliary acute pancreatitis [J]. Sci Adv, 10(5):eadj0146.
- [25] Kim JY, Kim KH, Lee JA, et al. Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca²⁺-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells [J]. Gastroenterology, 2002, 122 (7):1941-1953.
- [26] Sutton R. Parenchymal pressure injury Ca²⁺ entry mechanism in pancreatitis [J]. Cell Calcium, 2020, 88:102208.
- [27] Gerasimenko H, Lur G, Sherwood M, et al. Pancreatic protease activation by alcohol metabolite depends on Ca²⁺ release via acid store IP₃ receptors [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(26):10758-10763.
- [28] Zhang T, Chen S, Li L, et al. PFKFB3 controls acinar IP3R-mediated Ca²⁺ overload to regulate acute pancreatitis severity [J]. JCI Insight, 2024, 9(13):e169481.
- [29] Du W, Liu G, Shi N, et al. A microRNA checkpoint for Ca²⁺ signaling and overload in acute pancreatitis [J]. Mol Ther, 2022, 30(4):1754-1774.
- [30] Gerasimenko J, Gerasimenko O. The role of Ca²⁺ signaling in the pathology of exocrine pancreas [J]. Cell Calcium, 2023, 112:102740.
- [31] 崔恬玉, 刘瑞霞, 阴赓宏. 急性胰腺炎胰酶异常活化和分泌的分子机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38 (5):1198-1202.
Cui KY, Liu RX, Yin CH. Research advances in abnormal activation and secretion of pancreatic enzymes in acute pancreatitis [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38 (5) : 1198-1202.
- [32] Chvanov M, De Faveri F, Moore D, et al. Intracellular rupture, exocytosis and actin interaction of endocytic vacuoles in pancreatic acinar cells: initiating events in acute pancreatitis [J]. J Physiol, 2018, 596(13):2547-2564.
- [33] Pallagi P, Madácsy T, ÁVarga, et al. Intracellular Ca²⁺ signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11):4005.
- [34] Peng S, Gerasimenko J, Tsugorka T, et al. Galactose protects against cell damage in mouse models of acute pancreatitis [J]. J Clin Invest, 2018, 128(9):3769-3778.
- [35] Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z. The physiology and pathophysiology of pancreatic ductal secretion: the background for clinicians [J]. Pancreas, 2015, 44(8):1211-1233.
- [36] Gryshchenko O, Gerasimenko J, Gerasimenko O, et al. Ca²⁺ signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca²⁺ channel blockade [J]. J Physiol, 2016, 594 (2) : 281-293.
- [37] Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis [J]. Lancet, 2020, 396(10249):499-512.
- [38] Jakubowska M, Ferdek P, Gerasimenko O, 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.
- [39] Gryshchenko O, Gerasimenko J, Petersen O, et al. Calcium signaling in pancreatic immune cells *in situ* [J]. Function (Oxf), 2020, 2(1):zqaa026.
- [40] Dixit A, Cheema H, George J, et al. Extracellular release of ATP promotes systemic inflammation during acute pancreatitis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 317(4):G463-G475.
- [41] 邹文斌, 廖专, 李兆申. 慢性胰腺炎基础与临床研究年度进展 2022 [J]. 中华医学杂志, 2023, 14(103): 1082-1086.
Zou WB, Liao Z, Li ZS, et al. Annual progress in basic and clinical research on chronic pancreatitis [J]. Natl Med J Chin, 2023, 14(103):1082-1086.
- [42] Hegyi P, Rakonczay Z. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis [J]. Pancreatolgy, 2015, 15(4 Suppl):S13-S17.
- [43] Szabó V, Csákány-Papp N, Görög M, et al. Orai1 calcium channel inhibition prevents progression of chronic pancreatitis [J]. JCI Insight, 2023, 8(13):e167645.
- [44] 符国丹, 朱峰锋, 白雨卉, 等. 汉防己甲素通过抑制钙超载对小鼠重症急性胰腺炎的防治作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(6):1043-1052.
Fu GD, Zhu FF, Bai YH, et al. Tetrandrine attenuates severe acute pancreatitis in mouse models by inhibiting calcium overload [J]. Chin J Pathophysiol, 2023, 39(6): 1043-1052.
- [45] Gerasimenko O, Gerasimenko J. CRAC channel inhibitors in pancreatic pathologies [J]. J Physiol, 2022, 600 (7):1597-1598.