

者已开始利用大动物做实验,但是仍处于起步阶段,随着人们对各种支架材料的来源的探讨,对种子细胞的选择,关于组织工程化胆管的认识逐渐深入,相信在将来能制成具有真正临床应用价值的组织工程化胆管,为广大肝胆疾病患者带来福音。

参考文献:

- [1] Malik AA, Rather SA, Bari SU, et al. Long-term results of choledochoduodenostomy in benign biliary obstruction [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2012, 4(2): 36-40.
 - [2] Poffenberger CM, Gausche-Hill M, Ngai S, et al. Cholelithiasis and its complications in children and adolescents: update and case discussion [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2012, 28(1): 68-76.
 - [3] Chok KS, Chan SC, Cheung TT, et al. Bile duct anastomotic stricture after adult-to-adult right lobe living donor liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(1): 47-52.
 - [4] Miyazawa M, Aikawa M, Okada K, et al. Regeneration of extrahepatic bile ducts by tissue engineering with a bioabsorbable polymer [J]. *J Artif Organs*, 2012, 15(1): 26-31.
 - [5] Sundaram S, Niklason LE. Smooth muscle and other cell sources for human blood vessel engineering [J]. *Cells Tissues Organs*, 2012, 195(1/2): 15-25.
 - [6] Robu A, Neagu A, Stoicu-Tivadar L. Cell seeding of tissue engineering scaffolds studied by monte carlo simulations [J]. *Stud Health Technol Inform*, 2011(169): 882-886.
 - [7] Badylak SF. Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction [J]. *Transpl Immunol*, 2004, 12(3/4): 367-377.
 - [8] Peck M, Gebhart D, Dusserre N, et al. The evolution of vascular tissue engineering and current state of the art [J]. *Cells Tissues Organs*, 2012, 195(1/2): 144-158.
 - [9] Zografakis JG, Jones BT, Ravichandran P, et al. Endoluminal reconstruction of the canine common biliary duct [J]. *Curr Surg*, 2003, 60(4): 437-441.
 - [10] Aikawa M, Miyazawa M, Okamoto K, et al. A novel treatment for bile duct injury with a tissue-engineered bioabsorbable polymer patch [J]. *Surgery*, 2010, 147(4): 575-580.
 - [11] Capitanich P, Herrera J, Iovaldi ML, et al. Bile duct re-
- 综 述 •

placement using an autologous femoral vein graft: an experimental study [J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(3): 369-373.

- [12] Rosen M, Ponsky J, Petras R, et al. Small intestinal submucosa as a bioscaffold for biliary tract regeneration [J]. *Surgery*, 2002, 132(3): 480-486.
- [13] Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu Y, et al. A tissue-engineered artificial bile duct grown to resemble the native bile duct [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(6): 1541-1547.
- [14] Wang X, Willenbring H, Akkari Y, et al. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes [J]. *Nature*, 2003, 422(6934): 897-901.
- [15] Kallis YN, Alison MR, Forbes SJ. Bone marrow stem cells and liver disease [J]. *Gut*, 2007, 56(5): 716-724.
- [16] Lin Y, Yan L, Cheng N. Application of bone marrow cells: a novel therapy for bile leak [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(3): 374-376.
- [17] 徐勇, 周家华. 组织工程化胆管中管状组织细胞培养及其与支架材料的相容性 [J]. *江苏医药*, 2011, 37(1): 12-15.
- [18] Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome [J]. *Transpl Int*, 2011, 24(4): 379-392.
- [19] Aikawa M, Miyazawa M, Okamoto K, et al. An extrahepatic bile duct grafting using a bioabsorbable polymer tube [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(3): 529-534.
- [20] Zografakis JG, Jones BT, Ravichandran P. Endoluminal reconstruction of the canine common biliary duct [J]. *Curr Surg*, 2003, 60(4): 437-441.
- [21] Cao Y, Croll TI, Lees JG, et al. Scaffolds, stem cells, and tissue engineering: a potent combination [J]. *Aust J Chem*, 2005, 58(10): 691-703.
- [22] Seitz S, Ern K, Lamper G, et al. Influence of in vitro cultivation on the integration of cell-matrix constructs after subcutaneous implantation [J]. *Tissue Eng*, 2007, 13(5): 1059-1067.

(收稿日期: 2012-09-08 修回日期: 2013-02-22)

急性胰腺炎腺泡细胞钙超载学说研究进展

王 静 综述, 王 烜[△] 审校

(泸州医学院附属医院消化内科, 四川泸州 646000)

关键词: 胰腺炎; 钙超载; 胰腺腺泡细胞

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 15. 039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)15-1776-04

急性胰腺炎(AP)发病机制中的很多环节并不十分清楚,自1995年Ward等^[1]提出了胰腺腺泡细胞钙超载是AP发病的“触发点”的假说以来,“胰腺腺泡细胞钙超载学说”一直是AP发病机制研究中的热点,随着多学科研究技术相结合在该

学说研究领域的应用,钙超载在AP发病机制中的作用得以深入研究,本文拟对此进行综述。

1 胰腺腺泡细胞内钙离子浓度升高的机制

胰腺腺泡细胞处于静息状态时,细胞内钙离子(细胞质钙

离子与细胞内钙库)和细胞外钙离子之间存在浓度差,细胞外钙离子的浓度约为 10^{-3} mol/L,而细胞内钙离子的浓度则小于 10^{-7} mol/L。正常时细胞通过一系列转运机制可保持这种巨大的浓度梯度,以维持细胞内低钙状态,称之为钙稳态。各种原因引起的细胞内游离钙浓度异常增多并导致细胞结构损伤和功能代谢障碍的现象称为钙超载。钙稳态的维持是钙离子功能得以发挥的基础,但是当某种因素刺激腺泡细胞使其活化时,腺泡细胞内钙离子浓度急剧升高导致钙超载。

1.1 细胞内钙库释放钙离子的机制

细胞内钙主要储存在线粒体和肌质网[内质网(ER)/肌浆网(SR)]中,分为 1,4,5-三磷酸肌醇(Inositol 1,4,5- trisphosphate,IP3)敏感钙池和 IP3 不敏感钙池两类,分别由 IP3 受体(IP3R)系统和 RyR 受体(ryanodine receptor)系统调控,而 IP3R 是引发钙离子信号的主要因素^[2]。

1.1.1 IP3R 系统 IP3R 系统通过各种信号通路与腺泡细胞膜上的特异性受体结合,活化受体耦联的 G 蛋白,进而激活磷脂酶 C(PLC),催化细胞膜表面的二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2),水解产生 IP3 和二酰甘油(DG)两个第二信使,IP3 与钙库上的 IP3R 结合,使 IP3 依赖的钙通道活化和开放,使钙库中大量的钙离子释放到细胞质,导致细胞质中钙离子浓度升高并激活蛋白激酶信号通路^[3]。cAMP 依赖蛋白激酶(PKA)或交换蛋白直接激活磷酸腺苷(EPAC)调节腺泡内钙离子,通过 IP3R 使细胞内钙离子通道的钙离子释放^[4]。IP3R 含有 3 个亚型^[5],在动物研究中证实 IP3 引起钙离子释放(IP3-induced Ca^{2+} release,IICR)是驱动酶和分泌液的首要信号,2 型和 3 型 IP3R 都受细胞质中的 ATP 调节,2 型比 3 型对 ATP 敏感 10 倍以上,2 型 IP3R 决定 IICR 对 ATP 的敏感性^[6]。刺激 IP3R 系统的信号通路如下:(1)胆囊收缩素-58(CCK-58)和胆囊收缩素-8(CCK-8)、乙酰胆碱(Ach)和铃蟾肽受体,它们通过异三聚体 G 蛋白充当信使,释放细胞内钙离子。(2)烟酸腺嘌呤二核苷酸(NAADP)是最有力的钙离子动员细胞内信使,NAADP 通过 ER 上的钙离子减少而大量升高通过膜通道的钙离子量,这可使钙库调控钙离子通道(SOC)中有足够的钙离子进入以保持钙离子信号;门控钙释放通道(TPCS)被证明受限于溶酶体并促进 NAADP 结合和钙离子释放,TPCS 介导的钙离子释放是局部的,引发钙离子通过 ER 上 IP3R 产生更大量的释放^[7]。(3)细胞外 pH 值低(PHE),如急性酸负荷,包括糖尿病酮症酸中毒、丙酸血症、乳酸性酸中毒等,刺激 IP3R 和 RyR,增加细胞内钙离子生成和增强腺泡细胞反应,增加胰腺炎的风险和严重程度^[8];胆汁酸或乙醇代谢产物也可激活 IP3R 介导的“酸性贮存”而促进钙离子释放^[9]。

1.1.2 RyR 系统 RyR 系统则通过复杂的机制来调节循环 ADP 核糖(cyclic ADP-ribose,cADPR)的水平,在钙离子存在的条件下由 cADPR 直接或间接作用于 RyR,进而启动钙离子释放机制^[10]。

1.1.3 钙引导的钙释放(calcium-induced calcium release,CICR)现象 由 IP3R 或 RyR 系统所引起的细胞质中钙离子升高是一个瞬时变化,不能满足细胞的持久反应,此后还需紧接着一个细胞内钙离子增高的慢反应,此系细胞外钙离子内流所致。细胞外内流的钙离子作为第二信使,激活钙库膜上的受体,使钙库排钙,从而造成钙离子浓度急剧升高^[12]。

1.2 细胞外钙离子内流的机制

目前认为细胞膜上特异性蛋白质钙通道主要有 3 种:受体门控的钙通道(ROC)、SOC、电压门控的钙通道(VOC)。VOC 和 ROC 的特性是在短时间内产生大量的钙离子进入,而 SOC

则产生较小而持续的钙离子内流^[7],其机制如下。

1.2.1 ROC 在 IP3R 系统中,PIP2 生成的 DG 通过钙离子依赖性蛋白激酶 C(PKC)信号传导系统激活细胞膜上的 ROC 开放,引发细胞外钙离子内流。DG 作为第二信使能明显增强细胞质中 PKC 与钙离子的亲和力,即使在钙离子浓度不增高的情况下也能激活 PKC,PKC 是一种依赖脂及钙离子激活的酶,参与了激素-受体作用所引起的一系列生理活动,如胞吐分泌、离子通道开启、细胞生长、基因表达等^[11]。

1.2.2 SOC 细胞外钙离子主要通过 SOC 进入细胞内,SOC 广泛存在于非兴奋性细胞膜上。当 ER 钙池中钙离子浓度降低时,可以激活细胞膜上的钙离子通道引发钙离子内流,这种钙离子内流方式称之为钙池操纵的钙离子内流(store-operated calcium entry,SOCE),而这种通过 IP3R 或 RyR 系统导致钙池中钙离子外流、钙离子浓度降低而被激活的细胞膜钙离子通道则被称为 SOC^[12]。也有学者通过 Ach 的实验,认为 IP3R 可以通过负反馈调控 SOCE,以对抗对 IP3 所致的钙超载^[5]。

1.2.3 VOC 胰岛素诱导的胞吐,在磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)依赖性葡萄糖刺激的反应中快速发展,这是通过依赖 PI3K 的瞬时受体电位 V2(TRPV2)从钙池易位到细胞质中实现的。胰岛 β 细胞通过增加氧化代谢及糖代谢,增加 ATP/ADP 比值,关闭 ATP 敏感性钾通道(KATP 通道)和电活动,使细胞膜去极化,致钙离子和胰岛素释放,激活 VOC,最终导致细胞内钙离子增加;葡萄糖也可能通过增加刺激分泌耦合钙离子放大通路而发挥影响^[13]。

1.3 降钙功能被破坏的机制 各种原因如氧化剂甲萘醌^[14]、乙醇^[15]、pH 值改变^[8]等因素,可致腺泡细胞膜受损、线粒体去极化、线粒体通透性转变孔(MPTP)开放、线粒体氧化磷酸化、ATP 减少,激活胰蛋白酶原和损伤钙离子泵,导致细胞内急剧增多的钙离子不能被及时重新泵回钙库或泵出细胞外,使腺泡细胞内钙离子浓度维持在高水平的状态,加重钙超载。

2 钙超载在 AP 发病机制中的作用

2.1 胰蛋白酶原过度活化 异常升高的钙离子可能诱发胰蛋白酶过早激活,甚至引起胰腺自身消化性损伤,其可能的激活因素有:乙醇诱导胰蛋白酶和糜蛋白酶活化^[15];CICR 可导致坏死细胞内胰蛋白酶激活^[16]。

2.2 氧自由基(OFR)生成增多 (1)OFR 生成增多可导致胰腺腺泡膜和线粒体膜损害。OFR 引起质膜脂质过氧化,干扰钙稳态和损伤 DNA,致腺泡细胞损伤,最终细胞死亡。N-乙酰半胱氨酸(NAC)是一种抗氧化剂,能够恢复细胞抗氧化剂谷胱甘肽水平,研究证明 NAC 防止 OFR 的产生而治疗 AP^[17]。生理情况下,细胞内存在的抗氧化剂可及时清除活性氧,使活性氧的生成与降解处于动态平衡,对机体影响不大^[18];在氧化状态下,低浓度过氧化氢溶液增加损害糖代谢,使 ATP/ADP 比值下降,增加 KATP 通道的活性,导致细胞膜超极化;而高浓度过氧化氢溶液则灭活血浆细胞膜钙离子-ATP 酶,促进钙离子超载^[12,17]。(2)有学者提出,中断钙离子在 AP 的沉淀反应的动态平衡会导致线粒体的完整性的损失和细胞坏死,活性氧促进细胞凋亡可能起到重要的保护作用,抗氧化剂治疗不改善 AP 的,实际上可能会恶化病情^[19]。还有学者认为,刺激 CCK 可以保护细胞以免受过氧化氢溶液影响,这是一种重要的新发现^[18]。

2.3 细胞因子生成 炎症介质和细胞因子在 AP 发病机制中起着极其重要的作用。其中研究较多的有白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、核因子- κ B(NF- κ B)等^[11]。最新研究表明,P 物质(SP)和趋化因子在 AP 中发挥着关键作用。SP 能

升高胰腺细胞细胞内钙离子;SP 亦可能诱导趋化因子如单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP2)和胰腺细胞。SP 诱导胰腺细胞的趋化因子产生 PLC,诱导细胞内钙离子升高和 PKC α 的 β II 激活,随后导致激活细胞外信号调节酶(ERK)和氨基端激酶(JNK)及转录因子(NF- κ B 和 AP-1)^[20]。另外,腺泡细胞上的硫化物(H₂S)也是一种潜在的新的信号分子,作为一个潜在的炎症介质激活 PI3K 和 Akt 磷酸化,从而调节 TNF- α 产生^[6]。

2.4 磷脂酶 A2(PLA2)介导膜损伤 在正常情况下,胰腺 PLA2 对腺泡细胞无损害作用;只有在胰导管内压增高、胰局部缺血及炎症介质等病理条件下才发挥其破坏作用。钙离子浓度增高致 PLA2 激活,催化膜磷脂水解溶血磷脂和花生四烯酸,后者分解为血栓素 A2(TXA2)、前列环素(PGI₂)等,TXA2 具有细胞毒作用,引起强烈微小动脉收缩,促进血小板聚集和水解酶释放,致胰微循环损害,而 PGI₂ 机制则相反,两者共同作用以维持血管和细胞内环境稳态。因此,腺泡细胞钙超负荷可能在胰腺缺血与前列腺素类异常之间发挥“桥梁”作用^[11]。

2.5 其他机制 (1)在向大鼠胰管逆行注射牛磺胆酸钠复制的 AP 模型研究中发现,牛磺胆酸钠所致胰腺腺泡细胞损害的机制主要归因于钙稳态的破坏以及钙对 CCK 反应下降,同时体外试验研究也显示,胞浆中的钙对 CCK 的反应亦显著减少^[21]。(2)乙醇可能使钙离子内流增加,导致钙离子超载,CCK 作用于胰腺细胞,其结合位点产生不同的信号级联的第二信使,导致酶的分泌及细胞内钙离子超载^[15]。(3)有研究表明胆汁酸可激活 G 蛋白耦联的细胞表面胆汁酸受体(GPBAR1),因此,胆源性 AP 可能是“受体介导的病”^[9]。

3 钙通道阻滞剂(CCB)对 AP 的治疗作用

在 AP 过程中不适当地纠正低血钙可能加重细胞钙超载,而加速胰腺腺泡细胞坏死,单一改善微循环也不能阻止病变恶化,因此,同时对抗细胞钙超载可能有助于阻止 AP 向坏死方向发展^[11]。目前,国内外各学者对 CCB 治疗 AP 进行了不断深入的研究。(1)维拉帕米区域动脉灌注临床试验证明:在有效支持全身循环的同时,区域动脉灌注维拉帕米可能通过解除 AP 早期的微血管痉挛、防止胰腺腺泡细胞钙超载,减少细胞因子的产生,抑制黏附分子和细胞黏附分子(ICAM-1)的上调,间接抑制血浆 TXB₂ 的升高,并抑制血小板聚集,阻止 AP 重症化发展^[22]。(2)柴苓陈芪汤(CQCQD)在内质网钙离子-ATP 酶(SERCA)的 mRNA 表达的研究中发现,CQCQD 能抑制升高的钙离子浓度和保护胰腺细胞,大量的钙离子内流引发的内质网上钙离子释放取决于 SERCA3,CQCQD 增加 SERCA2 表达,减轻细胞内的钙超载^[23]。(3)丹曲林钠可以抑制肌浆网释放钙离子,研究证明丹曲林可以显著延缓病理蛋白酶激活和腺泡细胞的损伤,适度减轻胰腺炎的严重程度^[24]。(4)乙醇代谢产物可激活 IP3R 介导的“酸性贮存”而促进钙离子释放,而钙调蛋白(CaM)可以通过渗透膜来提高保护效果,减少钙离子释放的敏感性,防止乙醇引起的细胞内钙离子释放和胰蛋白酶激活,并且抑制 IICR,因此,特殊亚型的 IP3R 抑制剂可能有利于乙醇性 AP 的治疗^[25]。

4 展 望

综上所述,AP 是多因素参与的病理生理过程,各因素间相互独立又相互渗透,共同促进疾病的发生、发展。但目前仍缺少对 AP 生理、病理机制及多种信号通路的足够认识,有关机制仍存在争议,使本病的治疗成本高且疗效不理想。因此,应不断深入研究 AP 发生、发展中的启动因子和恶化因子以及之间的相互关系,这对 AP 的治疗有深远的意义。

参考文献:

- [1] Ward JB, Petersen OH, Jenkins SA, et al. Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 1995, 346(8981): 1016-1019.
- [2] Won JH, Cottrell WJ, Foster TH, et al. Ca²⁺ release dynamics in parotid and pancreatic exocrine acinar cells evoked by spatially limited flash photolysis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(6): G1166-1177.
- [3] Weng N, Baumler MD, Thomas DD, et al. Functional role of J domain of cysteine string protein in Ca²⁺-dependent secretion from acinar cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(5): G1030-1039.
- [4] Shah AU, Grant WM, Latif SU, et al. Cyclic AMP accelerates calcium waves in pancreatic acinar cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(6): G1328-1334.
- [5] Lur G, Sherwood MW, Ebisui E, et al. InsP₃ receptors and Orai channels in pancreatic acinar cells; co-localization and its Consequences[J]. *Biochem J*, 2011, 436(2): 231-239.
- [6] Husain S, Thrower E. Molecular and cellular regulation of pancreatic acinar cell function[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2009, 25(5): 466-471.
- [7] Williams JA. Regulation of acinar cell function in the pancreas[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26(5): 478-483.
- [8] Reed AM, Husain SZ, Thrower E, et al. Low extracellular pH induces damage in the pancreatic acinar cell by enhancing calcium signaling[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(3): 1919-1926.
- [9] Perides G, Laukkanen JM, 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): 715-725.
- [10] Choi KJ, Cho DS, Kim JY, et al. Ca-induced Ca release from internal stores in INS-1 rat insulinoma cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2011, 15(1): 53-59.
- [11] 张肇达, 严律南, 刘续宝. 急性胰腺炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [12] Jo H, Byun HM, Lee SI, et al. Initiation site of Ca²⁺ entry evoked by endoplasmic reticulum Ca²⁺ depletion in mouse parotid and pancreatic acinar cells[J]. *Yonsei Med J*, 2007, 48(3): 526-530.
- [13] Fridlyand LE, Philipson LH. Glucose sensing in the pancreatic beta cell: a computational systems analysis[J]. *Theor Biol Med Model*, 2010(7): 15.
- [14] Baumgartner HK, Gerasimenko JV, Thorne C, et al. Calcium elevation in mitochondria is the main Ca²⁺ requirement for mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(31): 20796-20803.
- [15] Castillo-Vaquero CA, Salido GM, González A. increased Calcium influx in the presence of ethanol in mouse pancreatic acinar cells[J]. *Int J Exp Pathol*, 2010, 91(2): 114-124.
- [16] Gerasimenko JV, Lur G, Sherwood MW, et al. Pancreatic

- protease activation by alcohol metabolite depends on Ca^{2+} release via acid store IP_3 receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(26):10758-10763.
- [17] Ramudo L, Manso MA. N-acetylcysteine in acute pancreatitis[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2010, 1(1):21-26.
- [18] Bruce JI, Elliott AC. Oxidant-impaired intracellular Ca^{2+} signaling in pancreatic acinar cells: role of the plasma membrane Ca^{2+} -ATPase[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(3):C938-950.
- [19] Booth DM, Mukherjee R, Sutton R, et al. Calcium and reactive oxygen species in acute pancreatitis: friend or foe? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(10):2683-2698.
- [20] Ramnath RD, Sun J, Bhatia M. Role of Calcium in substance P-induced chemokine synthesis in mouse pancreatic acinar cells[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(6):1339-1348.
- [21] García M, Barbáchano EH, Lorenzo PH, et al. Saline infusion through the pancreatic duct leads to changes in calcium homeostasis similar to those observed in acute pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(2):300-308.
- [22] 蒲青凡, 张川蓉, 严律南, 等. 异搏定区域动脉灌注在阻止急性胰腺炎重症化治疗中的作用[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2007, 3(2):200-202.
- [23] Xue P, Deng LH, Zhang ZD, et al. Effect of chaqinchengqi decoction on sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase mRNA expression of pancreatic tissues in acute pancreatitis rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(15):2343-2348.
- [24] Orabi AI, Shah AU, Ahmad MU, et al. Dantrolene mitigates caerulein-induced pancreatitis in vivo in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(1):G196-204.
- [25] Gerasimenko JV, Lur G, Ferdek P, et al. Calmodulin protects against alcohol-induced pancreatic trypsinogen activation elicited via Ca^{2+} release through IP_3 receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(14):5873-5878.
- (收稿日期:2012-09-18 修回日期:2013-02-22)
- 综 述 •

缝隙连接及缝隙连接相关疾病研究进展

朱长良¹综述, 裘伟光^{1△}, 洪 涛²审校

(南昌大学: 1. 第三附属医院神经外科; 2. 第一附属医院神经外科, 江西南昌 330006)

关键词: 缝隙连接; Cx43; 缝隙连接相关疾病

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.15.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)15-1779-03

缝隙连接(gap junction, GJ)介导的细胞间通讯是最主要、最直接的细胞间信号传导形式,可以快速、可逆地促进相邻非刺激细胞对外界信号的协同反应。GJ由相邻的两个细胞各提供一个连接子或称缝隙连接蛋白(connexin, Cx)两两对接而成,组成GJ通道的缝隙连接蛋白可以是一种,或者一种以上,通过其介导的GJ蛋白通讯(gap junction intercellular communication, GJIC)从而实现细胞间信息交流和能量传递,调控细胞的增殖、分化、代谢等过程,对维持机体的内环境稳定和生长发育具有重要意义。近年来关于GJ与GJ相关疾病的发病机制探讨日益受到人们的重视,本文对其综述如下。

1 GJ的回顾性研究

Cx43可在诸多细胞中表达,如成纤维细胞、内皮细胞、造血细胞、神经元以及心脏脊神经细胞。Cx43单体可以相互结合形成六聚体连接子,相邻细胞之间的这种连接子又可以对接成GJ。GJ允许离子以及小分子物质(相对分子质量小于 1.2×10^3 ,如 Ca^{2+} 、ATP和cAMP等)通过^[1]。目前认为在某些情况下某些细胞连接子本身也具有半通道功能。Pannexins是非人类GJ家族成员半通道功能的基础,并能增强细胞抗原提呈和免疫反应等细胞活性,甚至还具有肿瘤抑制作用。

2 缝隙连接蛋白的结构、功能和调节

2.1 GJ的结构 细胞之间交流具有重要的意义,有助于各种细胞微环境的形成以及稳态的建立和维持。相关研究显示,相邻细胞内和细胞间分子通道均有赖于Cx家族得以完成。迄今为止,发现的Cx主要包含3个家族成员:类似于脊椎动物Cx但存在于非脊椎动物中的Innexins、脊椎动物Cx和

Pannexins^[1]。尽管这3种Cx起源不同,但是它们结构上和膜拓补学上具有很大相似性。Cx肽链具有2个细胞外环,1个细胞内环,其氨基末端(N)和羧基末端(C)位于细胞质内。Cx的氨基末端相对较保守,而羧基末端的丝/苏及酪氨酸残基能够感受细胞内的信号变化而改变构象。不同的Cx或连接子之间可以形成同型(聚)/异型(聚)通道,甚至单独形成半通道(hemichannel)。尽管现在关于某些细胞半通道功能仍不十分清楚,但普遍认为相邻的两细胞之间的这3组蛋白聚集成多聚体能够形成通道,这种通道和传统的Cx形成通道具有相同功能。然而,这种Pannexins形成的半通道功能和传统细胞GJ无关^[2]。目前普遍关注的主要是Pannexins形成的通道是否具有半通道功能,很多文献都有过这方面报道^[3-4]。

2.2 GJ的功能 GJ的生理作用有赖于Cx的正常表达、磷酸化及蛋白质间的相互作用等。当血管壁Cx40表达下降时,内皮细胞(EC)与平滑肌细胞(SMC)之间的GJ(myoendothelial GJ, MEGJ,又称为肌内皮GJ)通道功能下降,限制了由EC(启动细胞或信号发送细胞)产生的内皮源性超极化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)通过该通道所引起的SMC(信号接收细胞)舒张,从而抑制了EC通过MEGJ实现其调节血管张力的功能,引起血管舒缩紊乱。而由于Cx43广泛表达,尤其在血管平滑肌中分布颇为丰富,它是目前所有连接蛋白中研究最广泛的一种缝隙连接蛋白,也是最重要的一种,另外其蛋白表达水平对血管舒缩功能也起到至关重要的作用。

2.3 GJ的调节 蛋白激酶C(PKC)、促分裂原活化蛋白激酶