

胰管在急性胰腺炎发病机制中的作用

郑琦¹, 刘建生², 郑冰峰¹, 陈泽旭¹

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院, 山西 太原 030001

摘要: 急性胰腺炎是一种以胰腺腺泡细胞坏死为特征,伴有局部和全身炎症反应的疾病。胰管每天分泌 2.5 L 富含 HCO_3^- 的碱性液体,维持胰腺内环境的稳态。胰管功能的改变会导致严重的疾病,如囊性纤维化和慢性胰腺炎。近年来,胰管在急性胰腺炎发病机制中的作用逐渐被发现。本文将结合国内外最新研究进展,对胰管在急性胰腺炎发病机制中的作用进行综述,为急性胰腺炎未来的研究和治疗提供参考。

关键词: 胰腺炎,急性; 胰管; 囊性纤维化; 跨膜转导调节因子

中图分类号: R 657.5⁺1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1598-03

急性胰腺炎是一种以胰腺腺泡细胞坏死为特征,伴有局部和全身炎症反应的疾病,发病率逐年升高,已成为严重危及我国人民健康和生命的重大疾病之一^[1]。急性胰腺炎临床上最常见的病因是胆石症和酒精,其他病因还包括高脂血症、药物、创伤、感染、医源性、遗传和自身免疫等^[2]。急性胰腺炎发病过程中存在两个死亡高峰:早期引起全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭,出现休克、呼吸衰竭、肾衰竭等并发症,构成第一个死亡高峰;后期合并胰腺坏死组织感染、脓毒症、出血及胰瘘等并发症,构成第二个死亡高峰。急性胰腺炎的发病机制主要涉及线粒体功能障碍、胰蛋白酶原提前激活、促炎转录因子核因子- κB 激活、内质网应激和自噬功能受损等多种机制^[3],由此引起的炎症介质的上调和释放(如趋化因子和细胞因子)以及白细胞过度激活不仅可引起炎症的级联反应,而且导致局部和全身损伤。胰管功能的改变会导致严重的疾病,如囊性纤维化和慢性胰腺炎。近年来,胰管在急性胰腺炎发病机制中的作用逐渐被发现。胰管在参与胰液分泌、防止胰蛋白酶原提前激活和保护胰腺免受急性应激损伤等方面发挥着重要的生理功能。深入了解胰管在急性胰腺炎发病机制中的作用,对预防和治疗急性胰腺炎具有十分重要的意义。

1 胰管的生理性功能

胰腺的外分泌部分由腺泡和导管细胞组成。胰管不仅为胰腺提供结构性框架,还传递腺泡细胞分泌的消化酶。导管细胞内富含线粒体,可满足跨细胞的 HCO_3^- 和液体分泌的能量需求,在胰管内 pH 的调节过程中起着重要的作用。胰管每天分泌约 2.5 L 富含 HCO_3^- 的碱性液体,可中和腺泡细胞胞吐过程中释放质子所引起的细胞外酸中毒,冲洗胰管内过早活化的胰蛋白酶原,维持胰腺内环境稳态。胰管分泌的碳酸氢盐还能中和进入十二指肠内的胃酸,为胰酶的正常消化过程提供一个最佳的十二指肠环境。胰管的分泌主要受神经元(迷走神经)和分泌素(其作用由 cAMP 介导)等因素的调节。迷走神经分泌的乙酰胆碱主要作用于胰腺腺泡和导管细胞的

毒蕈碱受体,通过增加胞质内 Ca^{2+} 的浓度发挥生理调节作用^[4]。分泌素能够提高腺苷酸环化酶的活性和环磷酸腺苷(cAMP)水平,激活蛋白激酶 A 磷酸化囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)的 R 结构域,导致 CFTR 激活,促进胰腺导管上皮细胞分泌胰液和 HCO_3^- ^[5]。胰管分泌的大部分 HCO_3^- 是通过基底侧膜 $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ 共转运体从细胞外间隙转运入胰管内,其余的 HCO_3^- 来源于导管细胞内的 CO_2 在碳酸酐酶的作用下转化生成的 HCO_3^- 和 H^+ , H^+ 通过 Na^+/H^+ 交换器和 H^+ -ATP 酶进行反向转运,而 HCO_3^- 则通过位于导管细胞顶端膜上的囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)和 SLC26 阴离子转运体(SLC26A3 和 SLC26A6)将其转运入胰管腔^[6]。

2 胰管内事件

2.1 胰管内高压 胰管内高压的常见原因包括胆管结石阻塞、内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)以及十二指肠乳头水肿。胰腺对机械性压力刺激异常敏感,胰管内高压诱发急性胰腺炎被认为是通过一种具有阳离子通道特性、可被压力激活的质膜机械感受器 Piezo1,引起细胞外的 Ca^{2+} 内流增加所致^[7]。Romac 等^[8]的研究发现,增加胰管内压力可激活小鼠腺泡细胞中的机械感受器 Piezo1,使存在于质膜中具有阳离子通道性质的 Piezo 蛋白开放, Ca^{2+} 等阳离子沿离子浓度梯度流入细胞,触发细胞内病理性钙信号^[9],导致线粒体通透性转换孔(MPTP)打开到高电导状态,引起跨线粒体膜电位的丧失,从而引起胰管内碳酸氢盐分泌减少,并且破坏了依赖 ATP 的细胞保护机制如自噬和未折叠蛋白反应,最终导致腺泡细胞损伤和坏死^[10-11]。胰管内高压还可通过促进炎症和激活信号转导和转录激活因子 3(STAT3)途径引起钙调神经磷酸酶介导的腺泡细胞损伤^[12]。Wen 等^[13]的研究发现给予小鼠胰管内 100~150 mm Hg 的静水压持续 10 min 可诱发急性胰腺炎,主要机制是通过激活钙调神经磷酸酶介导压力性胰腺炎,并且随着胰管内压力的升高,胰腺组织促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子的表达上调,激活信号转导和转录激活因子 3

(STAT3)通路,将相关信号传入细胞核内,发挥转录调节作用,导致腺泡细胞炎症反应和坏死。

2.2 胰管酸中毒 胰管酸中毒有两种可能机制:胆汁进入胰管和胰管压力增高导致导管上皮细胞分泌的碳酸氢盐减少。Takács 等^[14]通过测定急性胆源性胰腺炎时主胰管内的 pH 值发现,主胰管内的 pH 值明显低于正常对照组。急性胆源性胰腺炎存在明显的胰管酸中毒,并且随着时间的推移胰管内 pH 值逐渐降低。腺泡细胞分泌的质子可使胰管内的 pH 值降至 6.8,而导管细胞分泌的 HCO_3^- 可将 pH 值升高至 8.0 左右。在正常刺激下,腺泡细胞分泌过程中酶原颗粒的胞吐作用会释放大量的质子进入胰管,引起迅速而显著的胰管酸中毒。这一过程是胰腺正常功能的一部分,但在急性胰腺炎时则加重胰腺组织损伤^[15]。胰管酸中毒已被证明能激活初级感觉神经元中的瞬时感受器电位香草酸 1 (TRPV1),一种 pH 敏感的非选择性阳离子通道,引起炎症介质的释放,导致胰腺水肿和中性粒细胞浸润,诱发急性胰腺炎^[16]。Pallagi 等^[17]的研究发现胰管内 pH 值在 8.0 左右时,胰蛋白酶原的自动激活受到抑制,而当胰管内 pH 值降低到 7.5 以下时,胰蛋白酶原的自动激活将显著加快。

2.3 胰管通透性改变 胰管上皮的屏障功能和细胞旁的通透性依赖于细胞间紧密连接表达的维持^[18],这种紧密连接由蛋白质复合体组成,包括 occludin 和 zonula occludens (ZO)。胰管上皮细胞间紧密连接的结构是动态的,当胰管内压力升高时,导管上皮细胞间的紧密连接被破坏,相邻细胞间的细胞旁间隙开放,导致溶质不受限制地进出细胞旁间隙,进而引起胰腺组织水肿^[19]。Wen 等^[13]的研究发现胰管内压力升高超过 24 h,胰头组织紧密连接基因 occludin 和 ZO 的表达下调,提示导管细胞间紧密连接完整性的改变与压力性胰腺炎有关。长期的细胞外低 pH 环境也可以通过影响导管上皮细胞的紧密连接而增加细胞间的通透性^[15]。导管细胞间紧密连接的完整性破坏或丧失导致胰蛋白酶原漏入胰腺间质液,并成为胰腺组织损伤和腺泡细胞坏死的主要催化剂^[20]。

3 急性胰腺炎诱因对胰管分泌的影响

3.1 胆汁酸 生理情况下,胰管内的压力远高于胆管内的压力,当胆总管结石阻塞或十二指肠乳头水肿时,胆汁酸可以通过胰胆管共同通道逆流流入胰管,使导管细胞暴露于胆汁酸中。胆汁酸对胰管的影响主要取决于胆汁酸的浓度,低浓度的胆汁酸刺激,而高浓度的胆汁酸抑制导管细胞的分泌。低浓度的鹅去氧胆酸通过磷脂酶 C 和三磷酸肌醇介导豚鼠胰管细胞 Ca^{2+} 信号通路,刺激 SLC26A6 阴离子转运体和大电导钙激活钾 (BK) 通道促进胰管分泌^[21],而高浓度的鹅去氧胆酸能够导致导管细胞内的线粒体功能障碍,由此引起的 ATP 耗竭使得导管细胞分泌碳酸氢盐减少。胆汁酸还可以介导水通道蛋白 (AQP) 减少,使胰管内液体淤滞,导致胰管内胰蛋白酶原提前激活^[22]。活化的胰蛋白酶激活位于导管细胞管腔膜上的蛋白酶激活受体 2 (PAR-2),通过抑制顶端膜上的阴离子交换器和 CFTR,进一步减少胰管 HCO_3^- 的分泌^[17]。

3.2 酒精 酒精可引起溶酶体与腺泡细胞内的酶原颗粒发

生融合。一旦酶原颗粒与溶酶体发生融合,一种关键的溶酶体酶组织蛋白酶 B 将胰蛋白酶原激活为胰蛋白酶^[23],活化的胰蛋白酶被释放引起炎症级联反应,导致腺泡细胞的自身消化。酒精也能够剂量依赖性的影响胰管功能。Maléth 等^[24]的研究发现,10 mM 的乙醇能刺激胰腺导管细胞腔内转运蛋白 (SLC26 阴离子交换器和 CFTR) 的活性,促进胰液分泌。而 100 mM 乙醇或乙醇非氧化代谢产物棕榈酸 (200 mM) 持续 30 min 可显著降低胰管 HCO_3^- 和液体的分泌。酒精的有害作用可能与细胞内 Ca^{2+} 浓度持续升高、线粒体功能受损、ATP 合成减少和 cAMP 水平降低有关。酒精可显著降低细胞表面 CFTR mRNA 的表达,降低细胞表面 CFTR 蛋白的稳定性,破坏内质网 CFTR 的折叠,导致胰管 HCO_3^- 和液体分泌不足,使胰管酸中毒,导致胰管内液体淤滞,促进胰管内酶原的过早激活^[25]。

4 CFTR 在胰管分泌过程中的作用

囊性纤维化跨膜转导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR) 是一种由 cAMP 调控的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 通道^[26],在气道、胰腺、肠道、生殖器官和外分泌腺等分泌上皮的顶端质膜中都有表达,能使阴离子和水通过^[27]。CFTR 由两个同源的部分组成,每一部分包含一个六螺旋形的跨膜域 (MSD1 和 MSD2) 和一个核苷酸结合域 (NBD1 和 NBD2),这两部分由 R 域连接,属于 ATP 结合盒 (ABC) 转运蛋白家族中的一员。CFTR 在介导胰腺导管细胞 HCO_3^- 分泌的过程中发挥着关键的作用。CFTR 能够保持足够的水和碳酸氢盐分泌进入胰管,以稀释和碱化胰液^[28]。在 CFTR 敲除的小鼠中 AQP1 的表达也降低,AQP1 的表达降低或缺失显著降低胰液和 HCO_3^- 的分泌,增加胰腺对炎症的敏感性,加重急性胰腺炎的严重程度。 Na^+/H^+ 交换调节因子 1 (NHERF-1) 是一种仅存在于导管细胞中,调节 CFTR 表达的蛋白质,NHERF-1 基因缺失导致小鼠胰管顶端膜 CFTR 的表达显著降低,伴随有 HCO_3^- 和液体的分泌明显减少。事实上,在 NHERF-1 敲除的小鼠中急性胰腺炎的严重程度,特别是腺泡细胞坏死的程度与野生型小鼠相比更显著^[29]。遗传学研究也支持 CFTR 在急性胰腺炎中的作用,携带一个或两个轻微 CFTR 基因突变的患者出现 CFTR 功能降低,导致胰管 HCO_3^- 和液体分泌不足,增加了急性胰腺炎发生的风险。Zeng 等^[30]的研究发现小鼠 CFTR 的功能降低将引起胰腺明显的炎症,用修饰 CFTR 的药物治疗这些小鼠,以恢复 CFTR 的功能,可以消除胰腺炎症和组织损伤。

5 总结

胰管在急性胰腺炎的发病机制中发挥着重要的作用。胰管不仅为胰腺提供结构性框架,而且分泌富含 HCO_3^- 的碱性液体,维持胰腺内环境稳态。胰管内事件如胰管内高压、胰管酸中毒和胰管通透性改变可以通过介导腺泡细胞损伤诱发急性胰腺炎。胆汁酸、酒精等诱因能够剂量依赖性地影响胰管的分泌功能,低浓度刺激而高浓度抑制。囊性纤维化跨膜转

导调节因子(CFTR)参与胰管 HCO_3^- 和液体的分泌,CFTR 的功能降低可加重急性胰腺炎的严重程度。在未来急性胰腺炎的研究过程中,提高 CFTR 的功能,促进胰管的分泌,有望成为预防和治疗急性胰腺炎的一个新方向。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J]. 中国实用内科杂志,2013,33(7):530-535.
- [2] Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMugno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis [J]. *F1000Res*, 2019, 7:959.
- [3] Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8):479-496.
- [4] Lee MG, Ohana E, Park HW, et al. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO_3^- secretion[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(1):39-74.
- [5] Chandra R, Liddle RA. Recent advances in the regulation of pancreatic secretion[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(5):490-494.
- [6] Farinha CM, Canato S. From the endoplasmic Reticulum to the plasma membrane: mechanisms of CFTR folding and trafficking[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(1):39-55.
- [7] Ge JP, Li WQ, Zhao QC, et al. Architecture of the mammalian mechanosensitive Piezo1 channel[J]. *Nature*, 2015, 527(7576):64.
- [8] Romac JMJ, Shahid RA, Swain SM, et al. Piezo1 is a mechanically activated Ion channel and mediates pressure induced pancreatitis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1715.
- [9] Maléth J, Hegyi P. Ca^{2+} toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview [J]. *Phil Trans R Soc B*, 2016, 371(1700):20150425.
- [10] 李春云,刘瑞霞,阴赫宏. 自噬在急性胰腺炎发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(5):1157-1160.
- [11] Barrera K, Stanek A, Okochi K, et al. Acinar cell injury induced by inadequate unfolded protein response in acute pancreatitis[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2018, 9(2):37-46.
- [12] 姜晓玲,童晨曦,宋银宏. 急性胰腺炎的免疫发病机制[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(4):496-499,504.
- [13] Wen L, Javed TA, Yimlamai D, et al. Transient high pressure in pancreatic ducts promotes inflammation and alters tight junctions via calcineurin signaling in mice[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(4):1250-1263.
- [14] Takács T, Rosztóczy A, Maléth J, et al. Intraductal acidosis in acute biliary pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2013, 13(4):333-335.
- [15] Behrendorff N, Floetenmeyer M, Schwiening C, et al. Protons released during pancreatic acinar cell secretion acidify the lumen and contribute to pancreatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5):1711-1720.
- [16] Noble MD, Romac J, Vigna SR, et al. A pH-sensitive, neurogenic pathway mediates disease severity in a model of post-ERCP pancreatitis[J]. *Gut*, 2008, 57(11):1566-1571.
- [17] Pallagi P, Venglovecz V, Rakonczay Z Jr, et al. Trypsin reduces pancreatic ductal bicarbonate secretion by inhibiting CFTR Cl^- channels and luminal anion exchangers[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(6):2228-2239.
- [18] Sharma D, Malik A, Guy CS, et al. Pyrin inflammasome regulates tight junction integrity to restrict colitis and tumorigenesis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):948-964.
- [19] Sato T, Shibata W, Maeda S. Adhesion molecules and pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(2):99-107.
- [20] Hegyi P, Petersen OH. The exocrine pancreas: the acinar-ductal tango in physiology and pathophysiology[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2013, 165:1-30.
- [21] Venglovecz V, Hegyi P, Rakonczay Z, et al. Pathophysiological relevance of apical large-conductance Ca^{2+} -activated potassium channels in pancreatic duct epithelial cells[J]. *Gut*, 2011, 60(3):361-369.
- [22] Venglovecz V, Pallagi P, Kemény LV, et al. The importance of aquaporin 1 in pancreatitis and its relation to the CFTR Cl^- channel[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:854.
- [23] Talukdar R, Sareen A, Zhu HY, et al. Release of cathepsin B in cytosol causes cell death in acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4):747-758.
- [24] Maléth J, Balázs A, Pallagi P, et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(2):427-439.
- [25] Hegyi P, Wilschanski M, Muallem S, et al. CFTR: a new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis [J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2016, 170:37-66.
- [26] Moran O. The gating of the CFTR channel[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(1):85-92.
- [27] Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(1):93-115.
- [28] Balázs A, Hegyi P. Cystic fibrosis-style changes in the early phase of pancreatitis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39: S12-S17.
- [29] Pallagi P, Balla Z, Singh AK, et al. The role of pancreatic ductal secretion in protection against acute pancreatitis in mice[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3):e177-e188.
- [30] Zeng M, Szymczak M, Ahuja M, et al. Restoration of CFTR activity in ducts rescues acinar cell function and reduces inflammation in pancreatic and salivary glands of mice[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(4):1148-1159.

收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-04-12 编辑:王海琴