DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240107

导管通路在慢性胰腺炎致病机制中的作用进展

杜甑衍[1]，王元辰[1]，邹文斌[1,2]*，廖专[1,2]*

（1.海军军医大学附属长海医院，上海 200433；
2.上海市胰腺疾病研究所，上海 200433）

【摘要】慢性胰腺炎（CP）是一种遗传和环境等多因素作用下的进行性纤维性胰腺炎性疾病。目前，CP遗传致病机制主要分为胰蛋白酶依赖性通路、蛋白错误折叠通路和导管通路。胰腺导管上皮细胞作为胰腺外分泌部的一种重要细胞类型，可以产生H_2O和HCO_3^-，负责碱化、稀释和输送消化酶。当导管通路相关的易感基因发生功能障碍时，将会导致导管内离子浓度失衡与消化酶转运障碍，促进CP的发生与发展。既往导管通路相关致病基因较少，近年来对其认知逐步加深，新型易感基因陆续被发现。本文主要针对导管通路相关基因及其主要致病机制展开论述，以加深对CP发生机制的认识。

【关键词】慢性胰腺炎；易感基因；导管通路；致病机制

中图分类号：R576，R363.2+1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2024）01-0066-06

Progress in the role of ductal pathways in the pathogenesis of chronic pancreatitis

Du Zengkan[1], Wang Yuanchen[1], Zou Wenbin[1,2]*, Liao Zhuan[1,2]*

(1. Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China;
2. Shanghai Institute of Pancreatic Diseases, Shanghai 200433, China)

【**Abstract**】Chronic pancreatitis (CP) is a progressive fibrotic pancreatic disease influenced by multiple factors such as genetic and environmental factors. Currently, the genetic pathogenic mechanisms of CP are mainly divided into three pathways: the trypsin-dependent pathway, the protein misfolding pathway, and the ductal pathway. Pancreatic ductal epithelial cells, as an important cell type in the exocrine pancreas, are capable of producing H_2O and HCO_3^-, and are responsible for the alkalization, dilution, and transportation of digestive enzymes. When genes related to the ductal pathway are functionally impaired, it will lead to an imbalance in the ion concentration within the duct and a disturbance in the transport of digestive enzymes, promoting the occurrence and development of CP. In the past, genes related to the ductal pathway were relatively rare, but in recent years, our understanding of the ductal pathway has gradually deepened, and new susceptibility genes have been continuously discovered. This article mainly discusses the genes related to the ductal pathway and their main

收稿日期：2024-01-24；**修回日期**：2024-02-05

基金项目：国家自然科学基金项目（82120108006）

通信作者：邹文斌（1987-），男，湖南娄底人，副教授，副主任医师，主要从事慢性胰腺炎遗传机制与转化研究。E-mail：Dr.wenbinzou@hotmail.com；

廖　专（1980-），男，湖南醴陵人，教授，主任医师，主要从事胰腺疾病基础与临床研究。E-mail：liaozhuan@smmu.edu.cn

pathogenic mechanisms to deepen our understanding of the pathogenesis of CP.

【**Keywords**】Chronic pancreatitis; Susceptibility gene; Ductal pathway; Pathogenic mechanism

慢性胰腺炎（Chronic Pancreatitis，CP）是一种遗传和环境因素共同作用引起的进行性纤维性胰腺炎性疾病。CP典型的病理特征包括胰腺钙化、纤维化、萎缩以及胰管不规则扩张等，临床表现为慢性腹痛、腹泻、消瘦、糖尿病、胰腺癌风险增加等[1]。CP病因复杂，酒精与吸烟一直被认为是其重要危险因素；自20世纪90年代末，关于阳离子胰蛋白酶原（Cationic Trypsinogen，PRSS1）基因在遗传性胰腺炎中的重要作用报道以来，遗传因素在CP发展过程中的作用被逐步重视。

现如今，CP的易感基因主要划分为三种致病机制通路：（1）胰蛋白酶依赖性通路，包括PRSS1、阴离子胰蛋白酶原（Anionic Trypsinogen，PRSS2）、丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 1型（Serine Protease Inhibitor Kazal 1 Type，SPINK1）、胰凝乳蛋白酶C（Chymotrypsin C，CTRC）和胰凝乳蛋白酶原B1和B2（Chymotrypsinogen B1 and B2，CTRB1-CTRB2）；（2）蛋白错误折叠通路，包括羧肽酶A1（Procarboxypeptidase A1，CPA1）和羧基酯脂肪酶（Carboxyl Ester Lipase，CEL）；（3）导管通路，包括囊性纤维化跨膜转导调节因子（Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator，CFTR）、紧密通道蛋白2（Claudin-2，CLDN2）、钙敏感受体（Calcium Sensing Receptor，CASR）以及瞬时受体电位亚家族V成员6（Transient Receptor Potential Channel Subfamily V Member 6，TRPV6）等[2]。

既往导管通路鲜有人关注，近年来对其致病机制的研究取得了一系列新的进展。胰腺导管上皮细胞作为胰腺外分泌部的一种重要细胞类型，不仅可以形成将消化酶从腺泡输送到消化道的重要通道，还可以产生H_2O和HCO_3^-，碱化和稀释消化酶，并中和胃酸和黏蛋白[3]。目前认为，导管通路中所有易感基因的一个共同特征是它们可以改变导管液体中的Ca^{2+}浓度。当导管内Ca^{2+}浓度升高时，会刺激胰蛋白酶原的自身活化，从而导致胰蛋白酶的活性增加，促进胰腺炎的发生和发展[2]。本文就导管通路相关基因的结构、功能以及致病机制的研究进展加以综述，以加深对CP遗传发生机制的认识。

1 *CFTR*基因

*CFTR*基因位于7号染色体长臂，长度约为189 kb，含有27个外显子[4]。CFTR蛋白属于膜转运蛋白ATP结合盒家族成员，是由环磷酸腺苷门控的阴离子通道，介导Cl^-和HCO_3^-跨上皮细胞的转运，在气道、胰腺以及肠道等器官中均有表达[5]。CFTR蛋白的相对分子量大约168 000左右，由两个同源部分组成，每个部分包含一个六螺旋的跨膜结构域（形成选择性Cl^-通道）和一个核苷酸结合结构域（具有调节Cl^-通道的功能），两种结构域由CFTR特有的调节结构域连接，其磷酸化可控制Cl^-通道的活性[6]。

*CFTR*基因起初被发现与囊性纤维化（Cystic Fibrosis，CF）相关。CF是一种常染色体隐性遗传病，主要累及呼吸系统和胃肠道，常伴有胰腺功能不全、汗液电解质水平升高和男性不育等症状和体征，其中肺功能的恶化是导致CF患者死亡的主要原因[7]。1998年，Sharer和Cohn等[8-9]首次报道了*CFTR*突变与CP的相关性。随后，Weiss等[10]首次对*CFTR*整个编码区域开展分析，结果显示，CP患者*CFTR*异常等位基因的发生率是对照组的两倍。自最常见的*CFTR*突变F508del发现以来，现如今已有超过2 000种*CFTR*突变类型被报道[7]。2016年，Kumar等[11]在一项大型儿童队列研究中发现，34%的复发性急性胰腺炎患者和23%的CP患者携带*CFTR*突变；2018年，本团队在一项大型中国CP队列中发现，5.66%的CP患者携带*CFTR*突变（*OR*=3.71）[12]；2020年，Beyer等[1]报道，约7%的CP患者携带*CFTR*突变，其致CP的风险可增加1.5~16倍，而当*CFTR*突变与*SPINK1*突变合并时，这种致病风险会增加3~21倍。

作为Cl^-/HCO_3^-交换通道，CFTR在外分泌胰腺的导管上皮细胞中能够通过分泌富含HCO_3^-的碱性液体，维持胰液中的碱性环境，避免蛋白质的析出与沉淀[13]。当CFTR通道因致病突变发生功能障碍时，会导致胰液和HCO_3^-的分泌受损，造成导管内对Ca^{2+}和胰酶的冲洗能力减弱以及导管内pH值的下降，前者将导致导管内Ca^{2+}水平升高继而诱导胰酶在导管内过早激活，后者则使得富含蛋白质的导管液更为黏稠，促进导管内蛋白栓的形成，引起钙化和梗阻，导致腺泡细胞功能障碍和萎缩，进而诱导CP的发生[2,14]。在疾病的干预方面，Ramsey等[15]报道CFTR调节剂（依伐卡托、鲁玛卡托和VX-661等）的使用可减少CF患者急性胰腺炎的发作频率（*OR*=0.15）并改善胰腺外分泌功能（21.3%的患者在治疗后由胰腺外分泌功能不足转

变为功能充足状态），从而改善患者的生活质量。

2 *CLDN2*基因

CLDNs是一类细胞间黏附蛋白家族，根据序列的差异可以分为经典型CLDNs（CLDN1~10、14、15、17、19）和非经典型CLDNs（CLDNs11~13、16、18、20~27）[16]。CLDNs蛋白的相对分子量为20 000~34 000，主要包含4个跨膜结构域和2个细胞外环。CLDNs的大细胞外环含有带电氨基酸，可形成电荷选择性通道[17]；较小的细胞外环凭借其螺旋-转角-螺旋模体构象，可以通过芳香残基之间的疏水相互作用与相邻细胞的CLDNs之间形成二聚体[18]。

*CLDN2*基因位于X染色体上，长度大约为30.7 kb，有4个外显子。CLDN2是一种高度调控的紧密连接蛋白，可在上皮细胞之间形成低阻力的阳离子和水通道[19]，在肾脏、肝脏、胰腺、胃和小肠中均有表达[20]。2012年，Whitcomb等[21]在具有欧洲血统的北美人群中开展了一项全基因组关联研究，首次报道了X连锁的*CLDN2*位点的风险等位基因与CP相关，其中单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphism，SNP）rs12688220与酒精性胰腺炎显著相关（*OR*=1.38）。2015年，Derikx等[22]在大型欧洲队列中对该研究进行验证，证实了rs12688220与CP的相关性，且进一步发现rs7057398与女性非酒精性CP相关。同期，Paliwal等[23]在新加坡人群中也验证了rs12688220与CP的相关性；Avanthi等[24]在印度的病例对照研究中发现了rs7057398与特发性复发性急性胰腺炎的发生以及CP转归相关。2016年，Giri等[25]在印欧种族人群中开展的研究进一步表明，*CLDN2*基因的另外两种SNP位点rs4409525（*OR*=1.71）和rs12008279（*OR*=1.56）与CP的进展相关。

目前，对于*CNDN2*基因与CP发生机制的研究仍较少。正常情况下，CLDN2可以调节Na^+和水转运至导管腔内，对于维持足够的导管液至关重要。当CLDN2表达失调时，可能会导致导管液分泌异常，对导管的冲洗作用减弱，从而导致导管内Ca^{2+}水平升高，继而诱发胰腺炎[2]。

3 *CASR*基因

*CASR*基因位于3号染色体长臂，长度大约为103 kb，有8个外显子[26]。CASR蛋白是G蛋白偶联受体超家族的成员，主要结构包括胞外结构域、七跨膜结构域和胞内尾部。CASR在钙稳态的负反馈回路中起着至关重要的作用，当高钙血症状态下，CASR通过抑制甲状旁腺激素的分泌来调节钙平衡[27]。CASR蛋白的相对分子质量大约120 000左右，在人体组织中广泛表达，其中甲状旁腺和肾脏中的表达量最高，CASR通过调节甲状旁腺激素的分泌和肾小管Ca^{2+}的重吸收，进而维持人体钙稳态；在其他组织如肠、肺、脑、皮肤和脉管系统中*CASR*亦有表达，发挥调节基因表达、细胞增殖分化及凋亡、肠内分泌激素的分泌、心脏功能、血管张力以及肺和神经元发育等功能[28-29]。CASR的功能障碍已被证实可以导致多种疾病，如家族性低尿钙性高钙血症和常染色体显性遗传性低钙血症I型等[30]。

在胰腺中，*CASR*同样高度表达，尤其在导管上皮细胞中表达量最高。在与CP的相关性研究方面，2006年，Felderbauer等[31]通过对19个有特发性CP病史家族的研究发现，同时携带*CASR*突变和*SPINK1* N34S突变可能增加胰腺炎的发生风险。2008年，Murugaian等[32]在印度队列中观察到，*CASR*突变增加了热带CP的风险，而且这种风险会在并存*SPINK1*突变时进一步提高。同年，Muddana等[33]在美国人群中发现，*CASR*的R990G突变显著增加了患CP的风险（*OR*=2.01），并且该影响在中度至重度饮酒情况下进一步增强（*OR*=3.12）。2015年，Masson等[34]在对法国特发性CP患者的研究中发现了10个罕见的*CASR*突变，只有纯合A986S突变与CP显著相关。然而2021年，Ewers与Takáts等[35-36]的研究均表明，常见的*CASR*突变如A986S、R990G和Q1011E并不会增加CP的风险。造成上述研究结论不同的原因，可能与种族差异、个体差异以及人群分层等因素相关。

在致病机制方面，正常情况下管腔内Ca^{2+}升高将刺激管腔膜上的CASR，进而通过CFTR依赖性途径促进导管HCO_3^-和胰液的分泌，降低钙盐沉淀的风险[2]。当CASR功能障碍时，导管上皮细胞对管腔内Ca^{2+}浓度的感知能力下降，导致无法及时促进胰液的分泌来降低导管内的Ca^{2+}水平，继而造成局部钙盐沉积形成结石，最终引发CP。

4 *TRPV6*基因

*TRPV6*基因位于7号染色体长臂，长度约15.7 kb，有15个外显子[37]。TRPV6蛋白的相对分子质量大约87 000左右，蛋白的翻译在AUG上游120 bp处由非AUG密码子ACG启动，该密码子被转码为甲硫氨酸而不是预期的苏氨酸[38]。TRPV6通

道属于瞬时受体通道的V亚家族，该亚家族包括6个成员（TRPV1~TRPV6），前4个通道主要在伤害感受和疼痛信号整合以及体温调节中发挥作用；TRPV5及TRPV6都是Ca^{2+}选择性上皮离子通道[39]。TRPV6通道位于胞膜顶端，由4个相同亚基组成对称四聚体，每个亚基包含了6个跨膜螺旋和长细胞质N端和C端，在正常生理条件下通道保持开放。*TRPV6*在胰腺、胎盘、唾液腺、前列腺中均有表达，发挥着维持钙稳态的作用[40]；其功能异常将导致一系列疾病，如骨质疏松、短暂性新生儿甲状旁腺功能亢进症和高钙尿症等[37,41]。

在与CP的相关性研究方面，2020年，Masamune等[40]在一项国际多中心研究中首次报道了*TRPV6*功能缺失型突变与CP的关联：在日本队列中，和健康对照人群相比，非酒精性CP患者携带*TRPV6*罕见突变率更高（4.3% vs. 0.1%，*OR*=48），且主要为功能缺失型突变；在欧洲验证队列中同样发现功能缺失型*TRPV6*突变在CP患者中显著富集；在体内动物实验中，作者构建的*Trpv6* p.D541A点突变小鼠模型相较于野生型小鼠，雨蛙素诱导的胰腺炎症加重、纤维化程度增加。同期，本团队对中国CP患者和对照人群进行了低深度全基因组测序分析，发现在CP患者中有2.84%携带*TRPV6*罕见致病突变，而对照组中仅0.49%，差异具有统计学意义（*OR*=8.9）[42]。2021年，Oracz等[43]在波兰和德国的早发型CP人群中发现了10种*TRPV6*新突变，且功能缺失型突变在波兰（*OR*=20.56）和德国患者（*OR*=31.81）中均富集。2022年，Hamada等[44]在法国CP人群中通过高通量测序技术，发现了25个罕见的非同义*TRPV6*突变，其中18个为新突变，且功能缺失型突变在家族性CP和遗传性CP中较特发性CP常见，在发病年龄≤20岁的特发性CP中较发病年龄>20岁的特发性CP常见。

本团队前期构建了*Trpv6*基因条件性敲除小鼠，通过雨蛙素造模发现，急性胰腺炎小鼠模型中，*Trpv6*基因条件性敲除小鼠的胰腺炎症较野生型小鼠严重，这与Masamune团队的结果一致；CP小鼠模型中，*Trpv6*基因条件性敲除小鼠的胰腺纤维化和结构紊乱较野生型小鼠严重，但目前*TRPV6*具体致病机制仍有待深入探索。

5 总结与展望

综上所述，导管通路相关基因在CP发生机制中起重要作用，主要通过直接或者间接影响管腔内Ca^{2+}浓度促进其发生发展（见图1），未来可进一步研究导管通路易感基因的功能和相互作用，以深入了解CP易感基因的遗传机制。同时深入探索CP导管通路相关易感基因的表观遗传学调控机制，为疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。此外，随着精准医学的发展，还可利用基因检测技术对高危人群进行筛查和干预，从而降低CP的发病率和死亡率。

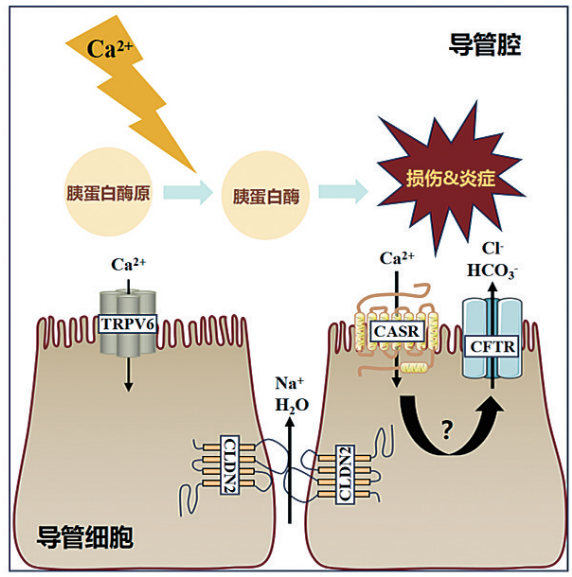


图1 慢性胰腺炎导管通路[2]

Figure 1 Ductal pathways of chronic pancreatitis[2]

参考文献

[1] BEYER G, HABTEZION A, WERNER J, et al. Chronic pancreatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10249): 499-512.

[2] SAHIN-TÓTH M. Channelopathy of the pancreas causes chronic pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2020, 158(6): 1538-1540.

[3] GRAPIN-BOTTON A. Ductal cells of the pancreas[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(3): 504-510.

[4] CHERNYKH V, KRASOVSKY S, SOLOVOVA O, et al. Pathogenic variants and genotypes of the *CFTR* gene in Russian men with cystic fibrosis and CBAVD syndrome [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16287.

[5] 徐保平, 王昊. 囊性纤维化的发病机制和分子调节治疗的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(22): 1721-1723.

[6] LIU F, ZHANG Z, CSANÁDY L, et al. Molecular structure of the human CFTR ion channel[J]. Cell, 2017, 169(1): 85-95.

[7] SHTEINBERG M, HAQ I J, POLINENI D, et al. Cystic fibrosis[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2195-2211.

[8] SHARER N, SCHWARZ M, MALONE G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic

pancreatitis[J]. N Engl J Med, 1998, 339(10): 645-652.

[9] COHN J A, FRIEDMAN K J, NOONE P G, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis[J]. N Engl J Med, 1998, 339 (10): 653-658.

[10] WEISS F U, SIMON P, BOGDANOVA N, et al. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls[J]. Gut, 2005, 54(10): 1456-1460.

[11] KUMAR S, OOI C Y, WERLIN S, et al. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: Lessons from INSPPIRE[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(6): 562-569.

[12] ZOU W, TANG X, ZHOU D, et al. *SPINK1, PRSS1, CTRC*, and *CFTR* genotypes influence disease onset and clinical outcomes in chronic pancreatitis[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(11): 204.

[13] LEE M G, OHANA E, PARK H W, et al. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO_3^- secretion[J]. Physiol Rev, 2012, 92(1): 39-74.

[14] SINGH V K, YADAV D, GARG P K. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: A review[J]. JAMA, 2019, 322(24): 2422-2434.

[15] RAMSEY M L, LI S S, LARA L F, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: A scoping review[J]. J Cyst Fibros, 2023, 22(2): 193-200.

[16] HASHIMOTO I, OSHIMA T. Claudins and gastric cancer: An overview[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(2): 290.

[17] COLEGIO O R, VAN ITALLIE C M, MCCREA H J, et al. Claudins create charge-selective channels in the paracellular pathway between epithelial cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2002, 283(1): C142-C147.

[18] PIONTEK J, WINKLER L, WOLBURG H, et al. Formation of tight junction: Determinants of homophilic interaction between classic claudins[J]. FASEB J, 2008, 22 (1): 146-158.

[19] FU Y, LUCAS A L. Genetic evaluation of pancreatitis[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2022, 32(1): 27-43.

[20] AUNG P P, MITANI Y, SANADA Y, et al. Differential expression of claudin-2 in normal human tissues and gastrointestinal carcinomas[J]. Virchows Arch, 2006, 448 (4): 428-434.

[21] WHITCOMB D C, LARUSCH J, KRASINSKAS A M, et al. Common genetic variants in the *CLDN2* and *PRSS1-PRSS2* loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis[J]. Nat Genet, 2012, 44(12): 1349-1354.

[22] DERIKX M H, KOVACS P, SCHOLZ M, et al. Polymorphisms at *PRSS1-PRSS2* and *CLDN2-MORC4* loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study[J]. Gut, 2015, 64(9): 1426-1433.

[23] PALIWAL S, BHASKAR S, NAGESHWAR REDDY D, et al. Association analysis of *PRSS1-PRSS2* and *CLDN2-MORC4* variants in nonalcoholic chronic pancreatitis using tropical calcific pancreatitis as model[J]. Pancreas, 2016, 45(8): 1153-1157.

[24] AVANTHI S U, RAVI KANTH V V, AGARWAL J, et al. Association of claudin2 and *PRSS1-PRSS2* polymorphisms with idiopathic recurrent acute and chronic pancreatitis: A case-control study from India[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(12): 1796-1801.

[25] GIRI A K, MIDHA S, BANERJEE P, et al. Common variants in *CLDN2* and *MORC4* genes confer disease susceptibility in patients with chronic pancreatitis[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e147345.

[26] VAHE C, BENOMAR K, ESPIARD S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017, 12(1): 19.

[27] BROWN E M, GAMBA G, RICCARDI D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+}-sensing receptor from bovine parathyroid[J]. Nature, 1993, 366(6455): 575-580.

[28] HANNAN F M, KALLAY E, CHANG W, et al. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 15(1): 33-51.

[29] 刘文秀, 吴俊鹏, 刘越, 等. 钙敏感受体在高血压中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 58-63.

[30] TAN R S G, LEE C H L, DIMKE H, et al. The role of calcium-sensing receptor signaling in regulating transepithelial calcium transport[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(22): 2407-2419.

[31] FELDERBAUER P, KLEIN W, BULUT K, et al. Mutations in the calcium-sensing receptor: A new genetic risk factor for chronic pancreatitis?[J]. Scand J Gastroenterol, 2006, 41(3): 343-348.

[32] MURUGAIAN E E, RAM KUMAR R M, RADHAKRISHNAN L, et al. Novel mutations in the calcium sensing receptor gene in tropical chronic pancreatitis in India[J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43(1): 117-121.

[33] MUDDANA V, LAMB J, GREER J, et al. Association between calcium sensing receptor gene polymorphisms and chronic pancreatitis in a US population: Role of serine protease inhibitor Kazal 1 type and alcohol[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(28): 4486-4491.

[34] MASSON E, CHEN J, FÉREC C. Overrepresentation of rare *CASR* coding variants in a sample of young French patients with idiopathic chronic pancreatitis[J]. Pancreas, 2015, 44, 996-998.

[35] EWERS M, CANAFF L, WEH A E, et al. The three common polymorphisms p. A986S, p. R990G and p. Q1011E in the calcium[J]. Pancreatology, 2021, 21(7): 1299-1304.

[36] TAKÁTS A, BERKE G, SZENTESI A, et al. Common calcium-sensing receptor (*CASR*) gene variants do not modify risk for[J]. Pancreatology, 2021, 21(7): 1305-1310.

[37] KHATTAR V, WANG L, PENG J. Calcium selective channel TRPV6: Structure, function, and implications in health and disease[J]. Gene, 2022, 817: 146192.

[38] FECHER-TROST C, WISSENBACH U, BECK A, et al. The in vivo TRPV6 protein starts at a non-AUG triplet, decoded as methionine, upstream of canonical initiation at AUG[J]. J Biol Chem, 2013, 288(23): 16629-16644.

[39] ROHACS T, FLUCK E C, DE JESÚS-PÉREZ J J, et al. What structures did, and did not, reveal about the function of the epithelial Ca^{2+} channels TRPV5 and TRPV6[J]. Cell Calcium, 2022, 106: 102620.

[40] MASAMUNE A, KOTANI H, SÖRGEL F L, et al. Variants that affect function of calcium channel TRPV6 are associated with early-onset chronic pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2020, 158(6): 1626-1641.

[41] 王元辰, 邹文斌, 廖专. 钙离子通道蛋白TRPV6及其相关疾病的研究进展[J]. 生物医学转化, 2021, 2(3): 37-41, 48.

[42] ZOU W, WANG Y, REN X, et al. *TRPV6* variants confer susceptibility to chronic pancreatitis in the Chinese population[J]. Hum Mutat, 2020, 41(8): 1351-1357.

[43] ORACZ G, ZARÓD M, EWERS M, et al. Loss of function *TRPV6* variants are associated with chronic pancreatitis in nonalcoholic early-onset Polish and German patients [J]. Pancreatology, 2021, 21(8): 1434-1442.

[44] HAMADA S, MASSON E, CHEN J, et al. Functionally deficient *TRPV6* variants contribute to hereditary and familial chronic pancreatitis[J]. Hum Mutat, 2022, 43(2): 228-239.

（上接第52页）

[44] HU Z, LEET D E, ALLESOE R L, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma [J]. Nat Med, 2021, 27(3): 515-525.

[45] GUO Z, YUAN Y, CHEN C, et al. Durable complete response to neoantigen-loaded dendritic-cell vaccine following anti-PD-1 therapy in metastatic gastric cancer [J]. NPJ Precis Oncol, 2022, 6(1): 34.

[46] VIARD M, O'HUIGIN C, YUKI Y, et al. Impact of HLA class I functional divergence on HIV control[J]. Science, 2024, 383(6680): 319-325.

[47] MENTZER A J, O'CONNOR D, BIBI S, et al. Human leukocyte antigen alleles associate with COVID-19 vaccine immunogenicity and risk of breakthrough infection [J]. Nat Med, 2023, 29(1): 147-157.

[48] JIA S, LI J, LIU Y, et al. Precision immunization: a new trend in human vaccination [J]. Hum Vaccin Immunother, 2020, 16(3): 513-522.

[49] SHEMESH C S, HSU J C, HOSSEINI I, et al. Personalized cancer vaccines: Clinical landscape, challenges, and opportunities[J]. Mol Ther, 2021, 29(2): 555-570.

[50] KONG B, KIM Y, KIM E H, et al. mRNA: A promising platform for cancer immunotherapy[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2023, 199: 114993.