

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230582

· 综述 ·

钙调磷酸酶抑制剂预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展

李家速¹, 刘枫^{2*}, 李兆申¹

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院消化内科, 上海 200433

2. 同济大学附属第十人民医院消化内镜中心, 上海 200072

[摘要] 急性胰腺炎是经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)术后最常见的不良事件, 尽管使用了多种预防性措施, 其仍是临床面临的一个棘手问题。近年来, 钙调磷酸酶在胰腺炎发病机制中的作用受到关注, 其特异性抑制剂为ERCP术后胰腺炎的预防提供了新的很有前景的方向。本文就近年来钙调磷酸酶及其抑制剂与ERCP术后胰腺炎预防相关的基础和临床研究进展作一综述, 以期为后续研究提供更多思路。

[关键词] 经内镜逆行胰胆管造影; 急性胰腺炎; 钙调磷酸酶抑制剂; 发病机制; 预防

[引用本文] 李家速, 刘枫, 李兆申. 钙调磷酸酶抑制剂预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(11): 1414-1418. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230582.

Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis with calcineurin inhibitors: research progress

LI Jiasu¹, LIU Feng^{2*}, LI Zhaoshen¹

1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Digestive Endoscopy Center, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

[Abstract] Acute pancreatitis is the most common adverse event after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), and it remains a challenging clinical issue despite the use of various preventive measures. In recent years, the role of calcineurin in the pathogenesis of pancreatitis has received attention, and its specific inhibitors provide a new and promising direction for preventing post-ERCP pancreatitis. This article reviews the basic and clinical progress on the relationship between calcineurin and its inhibitors and the prevention of post-ERCP pancreatitis in recent years, hoping to provide more ideas for future research.

[Key words] endoscopic retrograde cholangiopancreatography; acute pancreatitis; calcineurin inhibitors; pathogenesis; prevention

[Citation] LI J, LIU F, LI Z. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis with calcineurin inhibitors: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(11): 1414-1418. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230582.

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是当前诊治胆胰疾病的一种主流的高级内镜技术, 具有疗效确切、创伤小、恢复快、费用低等优势。作为侵入性治疗手段, ERCP不可避免地伴随一定风险, 可能导致不良事件的发生, 其中最常见的是ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)。尽管ERCP使用了直肠吡哆美辛栓、预防性置入胰管支

架或乳酸林格液积极水化等各种预防措施, 但PEP的预防仍然是临床较为棘手的问题, 其在一般风险人群中的发生率为3.5%~9.7%, 在高危人群中则高达14.7%^[1]。因此, 亟需新的方法进一步优化PEP的预防。

钙调磷酸酶(calcineurin, CaN)是一种分布广泛、功能多样的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶, 近年研究发现其在PEP的发病机制中发挥了重要的

[收稿日期] 2023-10-24 [接受日期] 2024-04-19

[作者简介] 李家速, 博士生. E-mail: jsl301@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161353, E-mail: drliufeng@hotmail.com

中介作用,其上游信号来自胰腺腺泡细胞的 Ca^{2+} ,下游效应器为活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)^[2-3]。在动物模型中进行的临床前胰腺炎研究证实,使用CaN高度特异性抑制剂他克莫司(FK506)或环孢素A阻断该信号通路可为PEP的预防提供新思路,有少量临床研究也探索了CaN抑制剂他克莫司预防PEP的作用^[2]。本文就近年CaN及其抑制剂与PEP预防相关的基础和临床研究进展作一综述,以期后续研究提供更多思路。

1 CaN参与胰腺炎发病的机制

胰腺炎的发病机制较为复杂,其中胰腺内胰蛋白酶原的过早活化和NF- κ B的激活是2个主要的早期独立细胞事件,可导致腺泡细胞损伤并引发炎症反应,产生的细胞因子如IL-6还可介导胰腺炎相关的肺损伤^[3]。但近年来的研究进展对长期以来以胰蛋白酶为中心的胰腺炎发病机制的理解提出了挑战,越来越多的证据表明,腺泡细胞内强烈的炎症信号激活在胰腺炎的发病过程中起着至关重要的作用,或可解释胰腺炎伴发的强烈的全身炎症反应^[3]。

更详尽地了解调控腺泡细胞功能的信号转导机制将有助于加深对胰腺正常功能及其在胰腺炎、胰腺癌等疾病状态下发生变化的认识。腺泡细胞内 Ca^{2+} 超载在胰腺炎的发生、发展过程中发挥着中心作用,这其中就涉及到介导病理性升高的细胞内 Ca^{2+} 下游效应的CaN-NFAT信号转导通路^[3-4]。

1.1 介导酶原激活 CaN是腺泡细胞内 Ca^{2+} 异常升高的一个重要靶标,这种异常升高与病理性蛋白酶的激活及胰腺炎的发生密切相关。Husain等^[5]早期使用超生理剂量的雨蛙素(100 nmol/L)联合CaN抑制剂他克莫司或CaN抑制肽(calcineurin inhibitory peptide, CiP)刺激分离的小鼠胰腺腺泡细胞,发现细胞中糜蛋白酶活性降低了50%,提示CaN可介导雨蛙素诱导的腺泡细胞内酶原的激活,但并未明显影响淀粉酶的分泌和初始细胞质内升高的 Ca^{2+} 信号。后续的研究证实,他克莫司可显著降低胰蛋白酶活性超过50%,治疗后8 h血清淀粉酶和IL-6水平较基线分别降低86%和84%,减轻了胰腺水肿、腺泡细胞空泡变性、炎症和细胞凋亡等胰腺炎早期阶段的组织学损伤,同时胰腺和肺的髓过氧化物酶活性也较基线水平分别降低93%和83%^[6]。

此外, Ca^{2+} 和CaN依赖性转录因子NFAT可调节急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)小鼠胰蛋白酶原活化、炎症和胰腺组织损伤。牛磺胆酸胰管逆行注射诱导的AP模型小鼠实验证实,注射牛磺胆酸可增强胰腺、主动脉、肺和脾的NFAT转录活性,抑制NFAT将阻断上述器官中牛磺胆酸诱导的NFAT的激活,降低淀粉酶、髓过氧化物酶和巨噬细胞炎性蛋白2的水平,抑制胰蛋白酶原激活,减轻腺泡细胞坏死、水肿、白细胞浸润及胰腺出血。NFAT胞质蛋白3(nuclear factor of activated T cell cytoplasmic 3, NFATc3)基因缺陷小鼠则能免受牛磺胆酸的这些影响。腺泡细胞表达NFATc3,刺激激活NFATc3的表达可增加细胞内 Ca^{2+} 水平,但能被CaN阻断剂所抑制^[7]。3种不同的CaN抑制剂如他克莫司、CiP和环孢素A均可显著阻断腺泡细胞内酶原和NF- κ B的激活,其中CaN亚型催化A亚基的 β -异构体(calcineurin β -isoform of the catalytic A subunit, CnA β)在小鼠腺泡细胞中强烈表达。研究观察到CnA β 基因缺陷小鼠腺泡细胞内胰蛋白酶和糜蛋白酶活性分别降低84%和50%,减轻了胰腺炎的严重程度,还对雨蛙素及胆汁酸暴露诱导的酶原激活和细胞损伤具有保护作用,但并未影响到淀粉酶的分泌^[8-9]。

1.2 调控炎症 Liu等^[10]报道在牛磺胆酸诱导急性坏死性胰腺炎小鼠模型前及诱导后即刻给予他克莫司可显著降低22 h的死亡率,但诱导后1 h给药则不能降低死亡率。他克莫司、生长抑素和糖皮质激素均可显著降低血清淀粉酶、肺水肿及血清TNF- α 、IL-1 β 水平,改善胰腺和肺的形态学改变。这表明他克莫司可以减轻急性坏死性胰腺炎小鼠的胰腺和肺损伤,效果与生长抑素和糖皮质激素相当,早期给药效果更佳。

使用造影剂碘海醇孵育小鼠和人源腺泡细胞可引起 Ca^{2+} 信号达到峰值并趋于平稳,并伴随转录因子NF- κ B和NFAT的激活;使用选择性钙离子螯合剂、环孢素A或他克莫司可避免NF- κ B的活化及腺泡细胞损伤,CnA β 缺陷小鼠可免受碘海醇诱导的胰腺炎症。这提示碘海醇通过激活NF- κ B、 Ca^{2+} 信号和CaN引起小鼠胰腺炎症,CaN抑制理论上可用于预防PEP^[11]。

造影剂胰管内注射是临床已知的一个PEP危险因素,这种操作引起的瞬时胰管内高压可经由CaN信号通路促进胰腺炎症、改变细胞间紧密连接

的完整性;此外,胰管内高压还可能因梗阻而导致 AP 和 PEP 的发生与发展,成为其重要的病理生理环节^[12]。研究发现,胰管内静水压达到 100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或 150 mmHg 维持 10 min 就可诱导胰腺炎的发生,胰腺组织可表现为炎症标志物如 IL-6、IL-1B 和 TNF 水平的升高、信号转导及转录激活因子 3 的活化、血清淀粉酶的增加,以及细胞间紧密连接完整性的丧失^[12]。胰管内瞬时的高压使 Ca^{2+} 处理失调(降低了 Ca^{2+} 振荡、增加了峰值平台 Ca^{2+} 信号),降低了线粒体膜电位,并促进了胰腺内 CaN 的活化。*CnA β* 基因敲除小鼠以及给予他克莫司处理的小鼠均未发展为压力诱导的胰腺炎症、水肿或细胞间紧密连接完整性的丧失^[12]。

胰管内压力是维持胰腺正常生理功能的重要参数,受到胰液分泌速率、胰管通畅性和胰液性状的影响^[13]。胰腺疾病状态可引发正常胰液流体力学的改变,如结石或狭窄造成的胰管梗阻性高压是慢性胰腺炎患者疼痛的一个主要特征,而造影剂胰管内注射引发的瞬时高压以及壶腹乳头水肿等引起的胰液流出受阻则是 PEP 发生的重要病因。关于胰管内压力的研究目前尚缺乏标准化、安全、客观的测量技术,直接的测量方法还有引发 PEP 的风险,因此仍需要研发新的非侵入性胰管内压力测量方法,以便进一步阐明胰管内压力在胰腺炎等疾病中的病理生理作用。

1.3 调节细胞自噬 胰腺腺泡细胞内的异常 Ca^{2+} 信号是 AP 的一个早期和关键的特征。钙库操纵性钙离子通道(store-operated calcium entry, SOCE)是腺泡细胞主要的 Ca^{2+} 内流通道,促成了病理状态下腺泡细胞内 Ca^{2+} 超载,是 AP 发生、发展过程中的一个关键致病步骤,可导致胰蛋白酶激活、炎症和空泡形成。Zhu 等^[14]发现,雨蛙素可通过诱导位于内质网膜的钙离子感受器基质相互作用分子 1(stromal interaction molecule 1, STIM1)和位于细胞膜的钙释放激活钙通道蛋白 1(calcium release-activated calcium channel protein 1, 由 *ORAI1* 基因编码)的相互作用而触发 SOCE,激活 CaN 及其介导的 NFAT 和转录因子 EB,进而分别促进多种趋化因子基因和自噬相关基因的转录激活。这可能对 AP 发生、发展中的细胞自噬和空泡形成具有明显的长期作用,并为 AP 治疗提供了潜在的靶点。

1.4 参与氧化应激 Norberg 等^[15]通过雨蛙素造

模小鼠筛选 AP 的潜在早期标志物,如钙调磷酸酶调节蛋白 1(regulator of calcineurin 1, Rcan1)和抗氧化基因 *sestrin 2* (*Sesn2*)等,并证实它们是由氧化应激、过氧化氢刺激和使用抗氧化剂抑制雨蛙素刺激的表达等诱导的。该研究同时发现 Rcan1 蛋白在 AP 小鼠血浆及 AP 患者血浆中都显著升高。Rcan1 受氧化应激的调节,或可作为 AP 的潜在诊断标志物。

1.5 其他 CaN-NFATc3 信号通路还参与了 Ca^{2+} 超载介导的肠上皮细胞凋亡,导致肠黏膜屏障功能障碍,进而促进重症 AP 的发生、发展^[16]。

2 临床前有效性和安全性评估

腺泡细胞内的 CaN 信号通路是 PEP 的一个关键启动事件,靶向抑制其激活可能是预防 PEP 的一种新策略。Orabi 等^[17]使用了 2 种互补的基因学方法特异性在体敲除小鼠腺泡细胞 CaN,并构建了 2 种不同严重程度的 PEP 模型:一种轻度模型是向胆胰管内注射低容量生理盐水,另一种重度模型在同轻度模型相同的时间范围内以双倍速率注射双倍容量的造影剂模拟 PEP。研究表明腺泡细胞 CaN 缺失可在很大程度上预防 PEP 和 AP,即使是部分缺失也对 PEP 具有明显的保护作用。另一方面,胰管内与造影剂一同注射的 CaN 抑制剂,靶向在体小鼠腺泡细胞的 CaN,同样可以降低 PEP 的发生风险。与既往认为的长期和全身使用 CaN 抑制剂易导致胰腺炎和胰腺纤维化不同的是,短期和靶向胰腺注射 CaN 抑制剂反而可以预防胰腺炎^[17]。

CaN 的细胞来源对其介导的胰腺炎保护作用具有重要影响。敲除造血细胞特异性蛋白磷酸酶 3 调节亚基 B 的 α 亚型(protein phosphatase 3, regulatory subunit B, alpha isoform; *PPP3R1*, 又称 *CNBI*)的小鼠与对照组小鼠出现相同程度的局部胰腺炎症,而敲除胰腺特异性 *CNBI* 的小鼠胰腺炎和胰腺炎症较对照组小鼠减轻^[18]。敲除造血细胞特异性 *CNBI* 的小鼠肺组织中性粒细胞浸润减少,与 CaN 抑制剂孵育后,中性粒细胞趋化性和活性氧的产生降低。造血细胞和中性粒细胞中 CaN 的表达可促进胰腺炎相关的肺部炎症,而胰腺表达的 CaN 可促进局部胰腺炎症,因此需要同时抑制胰腺和造血细胞的 CaN 信号以获得最大限度的胰腺保护作用^[18]。

该研究小组在随后的临床前研究中,使用插管后注射生理盐水模拟压力诱导的 PEP 或注射雨蛙

素诱导的胰腺炎模型检验了直肠给予他克莫司靶向全身性和胰腺特异性 CaN 信号以预防小鼠胰腺炎的有效性^[19]。直肠他克莫司栓剂 (1 mg/kg) 于插管前或首次注射雨蛙素前 10 min 给药。研究证实直肠给予他克莫司可显著降低血浆淀粉酶 (胰腺损伤标志物) 和 IL-6 (胰腺炎症标志物) 水平, 还可减低胰腺组织病理学评分 (基于组织水肿、坏死和炎症)。但实验组 IL-6 水平和胰腺组织病理学评分仍高于胰管未经任何干预或未经他克莫司治疗的阴性对照组, 提示所给予的他克莫司剂量并未完全消除胰腺损伤和炎症。此外, 较之经静脉 (0.15 h) 或经胃 (0.21 h) 途径给药, 经直肠给药可获得更长的全身他克莫司浓度平均达峰时间 (1.63 h), 可提供最佳的药物暴露以获得有助于 PEP 预防的他克莫司治疗性血药浓度^[19]。

一项临床前的安全性评估研究显示, 插管后胰管内注射单次剂量的造影剂联合他克莫司或环孢素 A 后, 未观察到实验小鼠的糖代谢、肝功能和肾功能异常, 该造影剂和 CaN 抑制剂的联合制剂安全、耐受性良好, 没有明显的急性或亚急性内分泌或全身毒性作用, 从而强化了其用于 PEP 预防的临床效用^[20]。

3 CaN 抑制剂与临床 PEP

基于上述基础研究理论和临床前有效性和安全性评估, 目前有少部分中心开展了关于 CaN 抑制剂预防 PEP 的临床研究。Thiruvengadam 等^[21]率先在肝移植患者中进行了一项回顾性研究, 纳入了 337 例肝移植术后因胆管并发症行 ERCP 的患者, 其中 323 例患者在 ERCP 前维持着稳定的他克莫司剂量。该研究报道 PEP 的发生率为 2.2%, 他克莫司谷浓度高于 2.5 ng/mL 与 PEP 发生概率降低 79% 显著相关 ($P=0.01$), 而直肠吡哌美辛栓与 PEP 风险降低 91% 显著相关 ($P=0.03$)。对于他克莫司谷浓度高于 2.5 ng/mL 的患者, 与未使用吡哌美辛相比, 联合使用直肠吡哌美辛栓可使 PEP 发生概率降低 93% ($P=0.04$), 提示他克莫司谷浓度高于 2.5 ng/mL 可显著降低 PEP 风险, 与直肠吡哌美辛栓联用可强化预防效果。

一项来自韩国的倾向性匹配队列研究报道, 肝移植术后患者的血清淀粉酶和脂肪酶值均显著降低 ($P<0.001$), 达到与慢性胰腺炎患者相当的水平。在倾向评分匹配前后, 均可观察到非肝移植患

者和肝移植患者 PEP 发生率差异接近有统计学意义 (3.2% vs 0.9%, $P=0.069$; 4.8% vs 0.7%, $P=0.067$)^[22]。研究认为肝移植后 CaN 抑制剂的免疫抑制作用不仅能降低胰酶动力学, 还能降低包括 PEP 在内的炎症事件风险。

另一项来自印度的前瞻性初步研究纳入了 48 例 ERCP 患者, ERCP 前一天晚 8 时与当日早 8 时分别给予 2 mg 他克莫司口服, 2 h 后行 ERCP 并测定他克莫司浓度, 还选取了 51 例同期进行 ERCP 的患者作为对照^[23]。该研究报道他克莫司组 PEP 的发生率为 8.3%, 对照组为 15.7%。发生 PEP 的患者他克莫司平均谷浓度低于未发生 PEP 者 ($P<0.05$)。该研究初步证实口服 4 mg 累积剂量的他克莫司可安全预防 PEP。当前一项正在进行中的多中心、国际性、随机、双盲、对照试验旨在评估直肠吡哌美辛栓、口服 5 mg 他克莫司或两者联合预防 PEP 的效用^[24], 期待能给 PEP 的预防提供新的高质量证据。

4 结 语

现有研究证据表明 CaN 特异性抑制剂为临床预防 PEP 提供了新的很有希望的方向, 但在临床推广使用前仍需要更多高质量研究进一步阐明 CaN 在人体胰腺炎发病机制中扮演的角色、CaN 特异性抑制剂的优选、他克莫司剂型制备与剂量的优化, 以及 CaN 抑制剂与吡哌美辛等其他 PEP 预防措施的联合使用等临床关注和迫切需要解决的问题。

[参 考 文 献]

- [1] DUMONCEAU J M, KAPRAL C, AABAKKEN L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(2): 127-149. DOI: 10.1055/a-1075-4080.
- [2] BARAKAT M T, KHALID A, YU M, et al. A review of the rationale for the testing of the calcineurin inhibitor tacrolimus for post-ERCP pancreatitis prevention[J]. *Pancreatology*, 2022, 22(6): 678-682. DOI: 10.1016/j.pan.2022.07.003.
- [3] SAH R P, DAWRA R K, SALUJA A K. New insights into the pathogenesis of pancreatitis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(5): 523-530. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328363e399.
- [4] WILLIAMS J A. Receptor-mediated signal transduction pathways and the regulation of pancreatic acinar cell function[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(5): 573-579. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32830b110c.

- [5] HUSAIN S Z, GRANT W M, GORELICK F S, et al. Caerulein-induced intracellular pancreatic zymogen activation is dependent on calcineurin[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(6): G1594-G1599. DOI: 10.1152/ajpgi.00500.2006.
- [6] SHAH A U, SARWAR A, ORABI A I, et al. Protease activation during *in vivo* pancreatitis is dependent on calcineurin activation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297(5): G967-G973. DOI: 10.1152/ajpgi.00181.2009.
- [7] AWLA D, ZETTERQVIST A V, ABDULLA A, et al. NFATc3 regulates trypsinogen activation, neutrophil recruitment, and tissue damage in acute pancreatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1352-1360.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.098.
- [8] MUILI K A, AHMAD M, ORABI A I, et al. Pharmacological and genetic inhibition of calcineurin protects against carbachol-induced pathological zymogen activation and acinar cell injury[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(8): G898-G905. DOI: 10.1152/ajpgi.00545.2011.
- [9] MUILI K A, WANG D, ORABI A I, et al. Bile acids induce pancreatic acinar cell injury and pancreatitis by activating calcineurin[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(1): 570-580. DOI: 10.1074/jbc.M112.428896.
- [10] LIU C, DOU K, DOU C, et al. Anti-inflammatory effects of tacrolimus in a rat model of acute pancreatitis[J]. *Med Chem*, 2010, 6(1): 37-43. DOI: 10.2174/157340610791208745.
- [11] JIN S, ORABI A I, LE T, et al. Exposure to radiocontrast agents induces pancreatic inflammation by activation of nuclear factor- κ B, calcium signaling, and calcineurin[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(3): 753-764.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.004.
- [12] WEN L, JAVED T A, 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.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.036.
- [13] SINGH A, BUSH N, BHULLAR F A, et al. Pancreatic duct pressure: a review of technical aspects and clinical significance[J]. *Pancreatology*, 2023, 23(7): 858-867. DOI: 10.1016/j.pan.2023.09.141.
- [14] ZHU Z D, YU T, LIU H J, et al. SOCE induced calcium overload regulates autophagy in acute pancreatitis via calcineurin activation[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 50. DOI: 10.1038/s41419-017-0073-9.
- [15] NORBERG K J, NANIA S, LI X, et al. RCAN1 is a marker of oxidative stress, induced in acute pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2018, 18(7): 734-741. DOI: 10.1016/j.pan.2018.08.005.
- [16] WANG G Y, SHANG D, ZHANG G X, et al. *Qingyi* decoction attenuates intestinal epithelial cell injury via the calcineurin/nuclear factor of activated T-cells pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(29): 3825-3837. DOI: 10.3748/wjg.v28.i29.3825.
- [17] ORABI A I, WEN L, JAVED T A, et al. Targeted inhibition of pancreatic acinar cell calcineurin is a novel strategy to prevent post-ERCP pancreatitis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 3(1): 119-128. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.08.006.
- [18] WEN L, JAVED T A, DOBBS A K, et al. The protective effects of calcineurin on pancreatitis in mice depend on the cellular source[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 1036-1050.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.051.
- [19] LIN Y C, NI J, SWAMINATHAN G, et al. Rectal administration of tacrolimus protects against post-ERCP pancreatitis in mice[J]. *Pancreatology*, 2023, 23(7): 777-783. DOI: 10.1016/j.pan.2023.09.080.
- [20] NI J, KHALID A, LIN Y C, et al. Preclinical safety evaluation of calcineurin inhibitors delivered through an intraductal route to prevent post-ERCP pancreatitis demonstrates endocrine and systemic safety[J]. *Pancreatology*, 2023, 23(4): 333-340. DOI: 10.1016/j.pan.2023.03.009.
- [21] THIRUVENGADAM N R, FORDE K A, CHANDRASEKHARA V, et al. Tacrolimus and indomethacin are safe and effective at reducing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients who have undergone liver transplantation[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(5): 1224-1232.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.014.
- [22] OH H C, EASLER J J, EL HAJJ I I, et al. Effect of calcineurin inhibitor on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with liver transplantation: a propensity-matched cohort study[J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(6): 1364-1370. DOI: 10.3904/kjim.2019.444.
- [23] HARSHAVARDHAN R B, VINCENT P K, NAIR P, et al. Preventive effect of tacrolimus on patients with post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Clin Endosc*, 2022, 55(5): 665-673. DOI: 10.5946/ce.2021.265.
- [24] AKSHINTALA V S, HUSAIN S Z, BRENNER T A, et al. Rectal Indomethacin, oral Tacrolimus, or their combination for the prevention of post-ERCP pancreatitis (INTRO trial): protocol for a randomized, controlled, double-blinded trial[J]. *Pancreatology*, 2022, 22(7): 887-893. DOI: 10.1016/j.pan.2022.07.008.