

# 胰腺星状细胞的调控及转归

吴春华 孙子林 杨家悦 陈碧君 李凤飞 李玲\*

(东南大学附属中大医院内分泌科, 东南大学糖尿病研究所, 南京 210009)

**摘要** 活化的胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)是胰腺炎致胰腺纤维化的主要效应细胞。近年来, 学者普遍认为, 胰腺纤维化早期阶段是动态可逆的, 因此, 若在胰腺损伤的早期阶段, 抑制PSCs的增殖、迁移, 减少损伤部位PSCs的数目, 降低细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的生成, 将可能逆转胰腺纤维化。该文以PSCs为靶点阐述了抗胰腺纤维化的新策略。

**关键词** 胰腺星状细胞; 胰腺纤维化; 胰腺炎

## Regulation and Outcome of Pancreatic Stellate Cells

Wu Chunhua, Sun Zilin, Yang Jiayue, Chen Bijun, Li Fengfei, Li Ling\*

(Department of Endocrinology, Zhongda Hospital, Institute of Diabetes, Southeast University, Nanjing 210009, China)

**Abstract** Pancreatic fibrosis, a characteristic histopathological feature of chronic pancreatitis, is no longer considered as a static or unidirectional event, but a dynamic and regulated process that may be reversible in the early stages. Activated pancreatic stellate cells (PSCs) play a central role in fibrogenesis associated with pancreatitis. Direct inhibition of PSCs proliferation, migration and ECM production or even reversion of the PSCs activation process, as well as induction of apoptosis in activated PSCs to eliminate these cells, might be promising strategies to treat fibrosis. This review describes therapeutic targeting of PSCs representing a promising new strategy for reducing fibrogenesis.

**Key words** pancreatic stellate cells; pancreatic fibrosis; pancreatitis

近年来, 由于胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)的发现, 医学界对胰腺纤维化研究呈现一种新局面, 对胰腺纤维化认识有了很大进展。随着胰腺炎大鼠模型的建立, 活化PSCs在胰腺纤维化的重要作用已得到肯定。PSCs在正常的胰腺组织中呈静止状态。胰腺损伤后, 活化的PSCs增殖活跃, 趋化、集聚、合成和分泌大量的I型、III型胶原(collagen, Col)及纤连蛋白(fibronectin, FN)等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 使ECM生成增多, 而ECM的降解减少, 两者失去平衡, 致使过多的

ECM沉积, 从而导致胰腺纤维化的发生。可见, PSCs活化是胰腺纤维化发生发展的关键环节。因此, 抑制或逆转PSCs活化进程, 诱导PSCs凋亡将有望为临床治疗胰腺纤维化提供新思路。

### 1 PSCs的特性

1982年, Watari等<sup>[1]</sup>首次报道了在鼠的胰腺中发现了具有维生素A储存能力的细胞, 但直到1998年德国学者Bachem等<sup>[2]</sup>才成功地从人和鼠的胰腺基质中分离出这种细胞, 并命名为PSCs。PSCs最明显的特征是胞浆内含有大量的维生素A脂滴, 正常呈静止状态, 细胞呈梭形或星形, 结蛋白和细胞骨架蛋白染色均呈阳性。静止的PSCs受到致病因子的刺激而活化, 细胞发生以下特征性变化: (1)视黄醇类消失; (2)有收缩性; (3)明显增殖; (4)趋化集聚; (5)生成大量ECM; (6)释放各种细胞因子。多种致纤维化因素可促进PSCs活化, 活化的PSCs合成大量的ECM沉积在胰腺, 从而导致胰腺纤维化的发生。

接收日期: 2014-04-08 接受日期: 2014-06-03

国家自然科学基金项目(批准号: 30900696、81270010和81170716)资助的课题

\*通信作者。Tel: 025-83272070, E-mail: li-ling76@hotmail.com

Received: April 8, 2014 Accepted: June 3, 2014

This work was supported by the National Natural Sciences Foundation of China (Grant No.30900696, 81270010 and 81170716)

\*Corresponding author. Tel: +86-25-83272070, E-mail: li-ling76@hotmail.com

网络出版时间: 2014-09-26 09:30

URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.10.0114.html>

## 2 促PSCs活化的因素

### 2.1 细胞因子

转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是最重要的促胰腺纤维化因子, TGF- $\beta$ 能有效促进ECM的合成, PDGF能促进有丝分裂且增加PSCs的迁移能力。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化因子1(monocyte chemotactic factors 1, MCP1)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)能促进PSCs增殖、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)表达和Col I的合成<sup>[3]</sup>。

### 2.2 氧化应激

在慢性酒精性胰腺炎纤维化区可见脂质过氧化产物, 并观察到活化的PSCs。体外研究发现, 乙醇代谢产物和/或胰腺坏死炎症进程中产生过多的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)<sup>[4]</sup>可活化PSCs。此外, 乙醇和/或乙醇经乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)代谢生成的乙醛也可促进PSCs活化。Apte等<sup>[5]</sup>报道, 诱导体外培养PSCs的氧化应激, 可促使PSCs活化及Col合成; 动物实验也证实, 短期和长期应用乙醇后胰腺细胞内出现氧化应激, 诱导PSCs活化, 是胰腺损伤的早期反应<sup>[6]</sup>。

### 2.3 毒素

主要是乙醇非氧化代谢产物脂肪酸乙酯(fatty acid ethyl esters, FAEEs)和内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)。体内外实验均证实FAEEs显示毒性作用, 但对于FAEEs的细胞毒性和由此造成的器官损伤作用机制并不十分清楚; LPS是重要的炎症介质, 主要由格兰氏阴性菌产生, 研究发现乙醇与LPS联合作用可促进PSCs活化且抑制PSCs凋亡<sup>[7]</sup>。

### 2.4 细胞压力

慢性胰腺炎的纤维化组织中产生了筋膜室综合征, 挤压细胞, 使细胞压力增加, 诱导细胞增生和 $\alpha$ -SMA表达; 同时, 压力也可促进TGF- $\beta$ 分泌及Col I的表达分泌。近来研究发现, 压力本身也可以促进PSCs活化, 加快胰腺炎的进展。

## 3 PSCs重要信号通路

### 3.1 MAPK途径

有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径是调节蛋白质合成、细

胞分化及分裂等细胞功能的主要途径。MAPK包括细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)和p38<sup>[8]</sup>。乙醇、乙醛及氧化应激促使PSCs活化均可激活MAPK的这三种经典途径。Masamune等<sup>[9]</sup>发现, 乙醇非氧化代谢物、棕榈酸乙基酯也能通过MAPK途径活化PSCs。乙醇和乙醛还能通过激活MAPK级联上游的信号分子PI3K及PKC, 从而活化PSCs<sup>[10]</sup>。

### 3.2 PI3K/Akt通路

PI3K/Akt通路在细胞增殖、迁移、抗凋亡、膜泡转运、细胞癌性转化等众多过程相关的信号转导方面起重要作用<sup>[11]</sup>。Schwer等<sup>[12]</sup>发现, PDGF通过激活PI3K/Akt通路调节PSCs迁移。Apte等<sup>[10]</sup>证实, 乙醇、乙醛诱导PSCs活化过程中, PI3K/Akt信号通路起主要作用, 并与MAPK等其他通路相互影响。

### 3.3 TGF- $\beta$ /Smad信号通路

研究发现, TGF- $\beta$ 通过Smad2或Smad3信号通路促胰腺纤维化形成, 却抑制Smad7表达<sup>[13]</sup>。血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)通过PKC途径抑制Smad7 mRNA表达, 促进TGF- $\beta$ 介导的PSCs增殖<sup>[14]</sup>。

### 3.4 PPAR- $\gamma$ 通路

研究表明, PPAR- $\gamma$ 蛋白表达水平的增加与PSCs增殖呈负相关, 而与PSCs凋亡呈正相关, PPAR- $\gamma$ 配体曲格列酮通过PPAR- $\gamma$ 机制的介导, 减少PSCs的增殖和 $\alpha$ -SMA的表达, 并能使活化的PSCs转变为静止状态, 从而减轻胰腺炎症和纤维化进程<sup>[15]</sup>。

### 3.5 Rho-ROCK通路

研究发现, 小GTP蛋白Rho及下游效应物Rho激酶能够调节肌动蛋白细胞骨架、应力纤维的形成, 并在PSCs活化过程中改变细胞形态<sup>[16]</sup>。

### 3.6 Janus活化激酶/信号换能器和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路

研究发现, PDGF促进PSCs增殖不仅可以通过ERK和PI3K/Akt通路, 还可激活Src、JAK2/STAT、STAT1和STAT3来促进PSCs增殖<sup>[17]</sup>。

### 3.7 LPS途径

研究发现, LPS作用于PSCs后, PSCs迁移能力增强、 $\alpha$ -SMA表达及FN合成增多, 且LPS与乙醇联用对PSCs的活化起协同作用<sup>[18]</sup>。另有研究发现, PSCs表达LPS受体TLR4(Toll-like receptor 4)及相关分子CD14和MD2。在PSCs中加入LPS后, TLR4表达上

调。PSCs同时也表达其他TLR受体如TLR2、3、5,与相应的配体结合后活化NF- $\kappa$ B,而NF- $\kappa$ B诱导抗凋亡蛋白表达,因此LPS抑制PSCs凋亡。LPS与乙醇协同作用后,抑制PSCs凋亡的作用更加明显<sup>[19]</sup>。这些研究表明,LPS联合乙醇促使PSCs活化并抑制其凋亡,从而推进胰腺纤维化进程<sup>[20]</sup>。

### 3.8 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路

Wnt信号通路是一条高度保守的信号转导途径,包括经典Wnt信号通路及非经典Wnt信号通路。激活经典Wnt途径会导致 $\beta$ -catenin积累和核易位。Dkks是Wnt信号通路中重要的拮抗分子,能特异性地抑制Wnt信号通路。在CP小鼠中Wnt2及 $\beta$ -catenin蛋白表达水平明显升高。最新研究发现<sup>[21]</sup>,给予重组鼠Dkk-1后, $\beta$ -catenin核转位受到抑制,PSCs增殖及产生的ECM明显减少,其机制可能通过下调Col I  $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ 和TGF $\beta$ R II的表达。

## 4 活化PSCs的转归

研究发现,胰腺纤维化早期阶段是动态可逆的。活化PSCs有两种去向,即转化为静止状态和凋亡。McCarroll等<sup>[22]</sup>报道,VitA或者其代谢产物全反式维甲酸可促进活化的PSCs转变为静止状态。近来研究证实,维A酸可以通过Wnt- $\beta$ -catenin信号通路来诱导PSCs由活化恢复静息状态,并可抑制其增殖,减少胰腺纤维化的发生发展<sup>[23]</sup>。PSCs发生凋亡主要通过以下几种途径<sup>[24]</sup>: (1)CD95/CD95L途径:是体内细胞发生凋亡的主要途径,其通过降解DNA引起细胞凋亡;(2)TNF相关诱导凋亡配体途径:通过影响线粒体膜,导致细胞色素C外溢而引起细胞凋亡;(3)外周苯二氮卓类受体(PBR)/PBRL途径:通过改变线粒体膜的通透性,促使细胞凋亡;(4)整合素途径:通过整合素抑制剂与整合素结合,抑制细胞间的黏附,引起细胞凋亡;(5)p75/神经生长因子途径,其凋亡机制可能包括:①激活caspase-8以及其他caspase的级联激活反应;②通过Bax和Bak降低线粒体的完整性,导致细胞色素C等外溢,并进一步导致caspase-9激活和caspase的级联激活反应激活c-Jun氨基端激酶(JNK)最终导致细胞发生凋亡;③NF- $\kappa$ B抑制c-JNK诱导的凋亡,最终促进细胞生存,抑制NF- $\kappa$ B的作用,则可诱导细胞凋亡;④活性氧:当细胞受到ROS等凋亡信号刺激时,线粒体膜通透性转换孔道(mitochondrial permeability transition pore,

MPTP)将持续不可逆地开放。由于线粒体基质的高渗性,胶体渗透压导致水从MPTP孔道不可逆地进入线粒体,线粒体吸水发生肿胀,与外膜相比,线粒体的内膜折叠形成许多嵴,具有更大的表面积,因此随着基质容积的逐渐增大,最终导致外膜的首先破裂,引起内外膜间隙中的促凋亡蛋白(如细胞色素C等)由线粒体外膜的破裂处释放到细胞质中,并激活下游的凋亡反应;(6)微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)是一类长度为约21 nt的非编码小RNA,成熟的miRNA与RNA诱导沉默复合物(RNA induced silencing complex, RISC)结合,通过与靶mRNA的特定序列互补或不完全互补结合,诱导靶mRNA剪切或者阻止其翻译。miR-15b和miR-16是miRNA中的两个族。研究发现,静止的PSCs转变为活化状态时miR-15b和miR-16表达下调,而Bcl-2的表达上调。通过增加miR-15b和miR-16恢复miRNA表达,则会明显减少Bcl-2表达,从而使活化的PSCs凋亡<sup>[25]</sup>。

## 5 抗PSCs药物

### 5.1 抑制PSCs活化

5.1.1 抗氧化 (1)维生素E,又称生育酚,能促进PSCs凋亡和自我吞噬。动物研究发现,维生素E能延缓胰腺纤维化程度,减少氧化应激,还能降低TGF- $\beta$  mRNA的表达。研究发现,三烯生育酚对缓解小鼠慢性胰腺炎的效果好于 $\alpha$ -生育酚<sup>[26]</sup>;(2)表没食子酸儿茶素-3-没食子(epigallocatechin-3-gal-late, EGCG)是一种从绿茶中提取的抗氧化的石榴籽多酚,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化作用<sup>[27]</sup>。研究发现,EGCG能废除乙醇诱导的细胞膜表面的脂质过氧化作用;而且它也能降低超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性,下调不同的SOD酶的基因表达;EGCG还能下调乙醇诱导的MAPK的活化和Col I表达,剂量依赖性抑制PDGF诱导的PSCs增殖<sup>[28]</sup>;(3)鞣花酸为天然五倍子植物提取物,动物实验研究发现,鞣花酸作用于CP模型大鼠,胰腺组织重量增加,而随过氧化物酶活性、Col含量、ED-1阳性细胞数及TGF- $\beta$ 、 $\alpha$ -SMA表达量降低。同时,发现其可能通过下调TGF- $\beta$ 及PDGF表达来降低氧化应激,发挥抗炎、抗氧化及抗纤维化作用<sup>[27]</sup>;(4)别嘌呤醇和别嘌呤二醇能抑制胰腺炎大鼠PSCs活化,使 $\alpha$ -SMA表达及Col沉积减少,其抗氧化作用可能通过抑制黄嘌呤氧化酶<sup>[29]</sup>;(5)中草药丹参具有清除氧自由基的特性,

研究发现,丹参酚酸B可抑制CP大鼠PSCs活化并减轻胰腺组织损伤<sup>[30]</sup>。

**5.1.2 抗炎、抗纤维化** (1)干扰素(interferon, IFN)具有抗炎、抗增殖、免疫调节和抗病毒作用。其作用机制为:结合并激活靶细胞表面的受体,随后通过JAK/STAT途径诱发信号转到入核。由于人们发现IFN能抑制肝星状细胞,因此它逐渐被用作抗炎介质应用于慢性胰腺炎动物模型中。体内研究表明,IFN- $\beta$ 和IFN- $\gamma$ 能抑制PSCs的增殖和Col的合成、诱导STAT-1和STAT-3酪氨酸磷酸化抑制PSCs信号转导、抑制DNA合成<sup>[31]</sup>。(2)姜黄素是姜黄根的主要活性成分,具有抗炎、抗纤维化和抗肿瘤作用<sup>[32]</sup>。Masamune等<sup>[33]</sup>进行的实验表明,它能抑制PDGF诱导PSCs增殖和 $\alpha$ -SMA基因的表达;也能抑制IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 诱导的MCP-1的产生及AP-1和MAPK的活化。同时,姜黄素也能通过抑制静止PSCs活化为肌成纤维细胞,减少Col产生。(3)PPAR- $\gamma$ 配体-曲格列酮,曲格列酮能减少PSCs数量和阻断TGF- $\beta$ 表达;也能通过减少 $\alpha$ -SMA和I型、III型前胶原纤连蛋白的表达,降低NF- $\kappa$ B的结合活性,抑制ECM合成和炎症反应。研究发现,曲格列酮联合辛伐他汀(HMG-CoA还原酶抑制剂中的一员)能使PSCs细胞停滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期而抑制PSCs增殖,两种药物协同调节使ERK磷酸化水平降低并通过PDGF上调细胞周期调控因子p27kip1的表达<sup>[34]</sup>。(4)I型血管紧张素II受体(Angiotensin receptor II 1 type, AT1)拮抗剂Ang II作用于AT1受体继而上调TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 和NF- $\kappa$ B的表达,而后者反过来又可促进AT1受体和血管紧张素原的表达,提示特异AT1拮抗剂洛沙坦不仅可通过直接抑制AT1受体,还可通过阻断其自分泌放大效应而发挥抗炎、抗纤维化作用<sup>[35]</sup>。最近的研究发现,洛伐他汀联合赖诺普利(血管紧张素转换酶抑制剂)对胰腺远端切除的小鼠慢性酒精性胰腺炎具有重要作用,能明显改善胰腺纤维化,其机制是降低 $\alpha$ -SMA、结蛋白、波形蛋白、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(matrix metalloproteinases tissue inhibitors-2, TIMP-2)的表达,而使基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)与TIMP-2比值升高。这些研究结果证明,洛伐他汀联合赖诺普利通过抑制PSCs的活性,减少ECM的合成,促进纤维化的分解消散,从而在胰腺的修复再生过程中

发挥重要作用<sup>[36]</sup>。

**5.1.3 各种抑制剂** (1)蛋白酶抑制剂-甲磺酸卡莫司他(camostat mesilate, CM)是一种合成的低分子量的丝氨酸蛋白酶抑制剂,它能抑制胰酶、激肽释放酶、凝血酶、纤溶酶和C1酯酶等蛋白酶的活性。最新研究发现,在二丁基二氯化锡(dibutyl tin dichloride, DBTC)诱导的雄性Lewis大鼠慢性胰腺炎模型中,CM治疗组胰腺中的炎症反应、细胞因子表达量及纤维化程度明显受到抑制,体外PSCs和单核细胞MCP-1表达量也明显下调,同时单核细胞TNF- $\alpha$ 表达量及PSCs增殖也明显抑制,而CM对前胶原表达量没有影响。该研究阐明了CM的作用机制,为它的临床应用提供了佐证;(2)HMG-CoA还原酶抑制剂——洛伐他汀,洛伐他汀是HMG-CoA还原酶抑制剂中的一员,具有调节胆固醇的作用。体外培养大鼠PSCs显示,洛伐他汀能使DNA合成下降、剂量依赖性增加凋亡细胞数量,其主要抑制了PDGF激活的Raf-Ras ERK通路,从而抑制PSCs的增殖。RhoA是一种能调节actin细胞骨架蛋白、细胞黏附和运动的蛋白。洛伐他汀干扰PDGF介导RhoA的膜转位,可导致PSCs的迁移受阻<sup>[37]</sup>;(3)TGF- $\beta$ 抑制物柴胡可能抑制下游Smad3磷酸化,阻断TGF- $\beta$ 介导的活化PSCs信号转导通路,延缓慢性胰腺炎的进展,同时减轻慢性胰腺炎的严重性;(4)TNF- $\alpha$ 抑制剂乙酮可可碱通过中和TNF- $\alpha$ ,阻断其促胰腺纤维化进程;(5)PDGF抑制剂曲匹地尔能抑制PDGF介导的ERK的活化及PSCs的增殖。

## 5.2 促PSCs转变为静止状态

静止的PSCs富含维生素A脂滴,活化的PSCs脂滴消失,因此补充维生素A及其代谢物维A酸能否使活化的PSCs转变为静止状态日渐引起人们的关注。研究发现,维甲酸能使小鼠胰腺炎中活化的PSCs转变为静止状态,并且改变细胞骨架蛋白和细胞因子等影响PSCs增殖、形态变化和迁移<sup>[38]</sup>,其作用机制为抑制MPAK途径(ERK、JNK、P38)调节的PSCs活化进程使其转变为静止状态<sup>[39]</sup>。同时,研究还发现,维甲酸在胰腺癌中则能使周围的癌细胞凋亡<sup>[40]</sup>,这可能为胰腺癌的治疗提供新思路。IL-6与多种肿瘤的致瘤作用、增殖、迁移、药物耐受相关,肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)分泌大量的IL-6参与肿瘤上皮间质分化,增强癌细胞转移能力。维甲酸能通过抑制CAF分泌IL-6来抗癌细

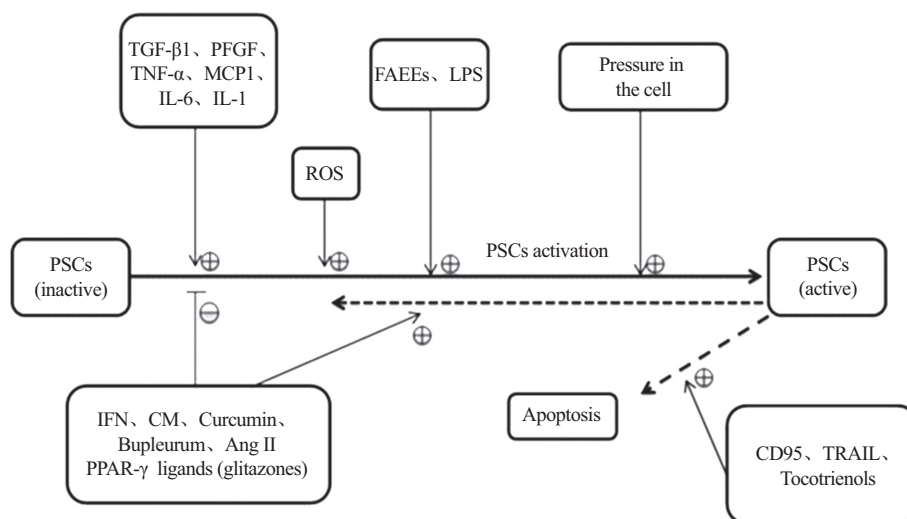


图1 PSCs的调控与转归(根据参考文献[43]修改)

Fig.1 Regulation and outcome of pancreatic stellate cells (modified from reference [43])

胞迁移和上皮间质分化,进一步提示维甲酸可能成为临床治疗胰腺癌的新药。最近研究报道,曲格列酮、干扰素也能促进活化的PSCs转变为静止状态<sup>[41]</sup>。

### 5.3 促PSCs凋亡

CD95L和TRAIL可促使PSCs凋亡。在体外培养的PSCs中分别加入CD95L和TRAIL后,PSCs发生凋亡,且其程度与体外培养天数和CD95L、TRAIL的剂量正相关,而胰腺腺泡细胞则对CD95L、TRAIL不敏感<sup>[24]</sup>。最新的研究发现,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)转染*NF-κBα*基因突变体形成IκBαM-MSCs后注射给慢性胰腺炎的小鼠模型,可以使活化的PSCs凋亡,还能减少Col I、III及FN的表达,升高MMP-1、2、3、9及降低TIMP-1、2的表达水平<sup>[42]</sup>。另外,RAS抑制剂赖诺普利等通过减缓胰腺腺泡细胞凋亡来促进PSCs凋亡。而生育三烯酚类可以通过线粒体途径诱导PSCs凋亡。

近年来,胰腺再生蛋白(pancreas regeneration protein, reg)逐渐受到人们的关注,reg由胰腺腺泡细胞分泌,在胰腺组织的修复、再生中发挥重要作用。本课题组已报道reg在促胰岛β细胞再生的同时,抑制了PSCs的活性,使PSCs增殖和迁移等生物学行为受限,从而使病变局部PSCs的数目减少,且reg可降低TIMP-1和TIMP-2的合成和分泌,促进ECM的降解<sup>[44]</sup>。这些研究结果提示,胰腺损伤时,腺泡细胞大量分泌reg可能是一种自我保护机制。reg通过抑制PSCs的活性、减少ECM的合成、促进ECM的分解,

从而导致胰腺纤维化的吸收消散,可能在胰腺的修复再生过程中发挥重要作用。

综上所述,PSCs活化是胰腺纤维化起始与发展的中心环节,充分认识PSCs的生物学特性、促PSCs活化物质、PSCs信号转导通路及抗PSCs药物,以PSCs为靶点已成为早期逆转胰腺纤维化的新关键。目前,我们对PSCs的活化及凋亡机制有所了解,但其具体机理有待进一步阐明。理清PSCs信号通路之间复杂的网络关系,探寻胰腺纤维化的分子机制,拓展相应的治疗思路,将对临床治疗慢性胰腺炎、胰腺癌及糖尿病具有深远的研究意义和良好的应用价值。

### 参考文献 (References)

- 1 Watari N, Hotta Y, Mabuchi Y. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1982; 58(4/5/6): 837-58.
- 2 Bachem MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, *et al.* Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998; 115(2): 421-32.
- 3 Kuang C, Xiao Y, Liu X, Stringfield TM, Zhang S, Wang Z, *et al.* In vivo disruption of TGF-beta signaling by Smad7 leads to premalignant ductal lesions in the pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(6): 1858-63.
- 4 Apte M, Pirola R, Wilson J. New insights into alcoholic pancreatitis and pancreatic Cancer. *J Gastroenterol* 2009; 24(Suppl 3): S51-6.
- 5 Apte MV, Phillips PA, Fahmy RG, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, *et al.* Does alcohol directly stimulate

- pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 118(4): 780-94.
- 6 Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, Zhang X, Yang L, Pirola RC, Wilson JS, *et al.* Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut* 2011; 60(2): 238-46.
  - 7 Vonlaufen A, Phillips P, Xu ZH, Zhang X, Yang L, Wilson JS, *et al.* Alcohol withdrawal promotes regression of pancreatic fibrosis via induction of pancreatic stellate cell (PSC apoptosis). *Gastroenterology* 2009; 136: A589-90.
  - 8 Owens DM, Keyse SM. Differential regulation of MAP kinase signaling by dual-specificity protein phosphatases. *Oncogene* 2007; 26(22): 3203-13.
  - 9 Masamune A, Satoh A, Watanabe T, Kikuta K, Satoh M, Suzuki N, *et al.* Effects of ethanol and its metabolites on human pancreatic stellate cells. *Dig Dis Sci* 2010; 55(1): 204-11.
  - 10 Apte M, McCarroll J, Pirola R, Wilson J. Pancreatic MAP kinase pathways and acetaldehyde. *Novartis Found Symp* 2007; 285: 200-11.
  - 11 Coelho RP, Yuelling LM, Fuss B, Sato-Bigbee C. Neurotrophin-3 targets the translational initiation machinery in oligodendrocytes. *Glia* 2009; 57(16): 1754-64.
  - 12 Schwer CI, Mutschler M, Stoll P, Goebel U, Humar M, Hoetzel A, *et al.* Carbon monoxide releasing molecule-2 inhibits pancreatic stellate cell proliferation by activating p38 mitogen-activated protein kinase/heme oxygenase-1 signaling. *Mol Pharmacol* 2010; 77(4): 660-9.
  - 13 Schwer CI, Stoll P, Goebel U, Buerkle H, Hoetzel A, Schmidt R. Effects of hydrogen sulfide on rat pancreatic stellate cells. *Pancreas* 2012; 41(1): 74-83.
  - 14 Hama K, Ohnishi H, Aoki H, Kita H, Yamamoto H, Osawa H, *et al.* Angiotensin II promotes the proliferation of activated pancreatic stellate cells by Smad7 induction through a protein kinase C pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340(3): 742-50.
  - 15 Jaster R, Lichte P, Fitzner B, Brock P, Glass A, Karopka T, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma overexpression inhibits pro-fibrogenic activities of immortalised rat pancreatic stellate cells. *J Cell Mol Med* 2005; 9(3): 670-82.
  - 16 Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Kume K, and Shimosegawa T. Differential roles of signaling pathways for proliferation and migration of rat pancreatic stellate cells. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199(2): 69-84.
  - 17 Jaster R, Sparmann G, Emmrich J, and Liebe S. Extracellular signal regulated kinases are key mediators of mitogenic signals in rat pancreatic stellate cells. *Gut* 2002; 51(4): 579-84.
  - 18 Vonlaufen A, Xu Z, Daniel B, Kumar RK, Pirola R, Wilson J, *et al.* Bacterial endotoxin—a trigger factor for alcoholic pancreatitis? *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1293-303.
  - 19 Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Satoh A, and Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells express Toll-like receptors. *J Gastroenterol* 2008; 43(5): 352-62.
  - 20 Apte M, Pirola R, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: New insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(10): 2711-22.
  - 21 Hu Y, Wan R, Yu G, Shen J, Ni J, Yin G, *et al.* Imbalance of Wnt/Dkk negative feedback promotes persistent activation of pancreatic stellate cells in chronic pancreatitis. *PLoS One* 2014; 9(4): e95145.
  - 22 McCarroll JA, Phillips PA, Santucci N, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis. *Gut* 2006; 55(1): 79-89.
  - 23 Froeling FE, Feig C, Chelala C, Dobson R, Mein CE, Tuveson DA, *et al.* Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt- $\beta$ -catenin signaling to slow tumor progression. *Gastroenterology* 2011; 141(4): 1486-97.
  - 24 商志强, 王彩花. 胰腺星状细胞凋亡研究进展. *国际消化病杂志* (Gao Zhiqiang, Wang Caihua. Research progression of apoptosis of pancreatic stellate cell. *International Journal of Digestive Diseases*) 2006; 26(4): 9231-33.
  - 25 Shen J, Wan R, Hu G, Yang L, Xiong J, Wang F, *et al.* miR-15b and miR-16 induce the apoptosis of rat activated pancreatic stellate cells by targeting Bcl-2 *in vitro*. *Pancreatol* 2012; 12(2): 91-9.
  - 26 Jiang F, Liao Z, Hu LH, Du YQ, Man XH, Gu JJ, *et al.* Comparison of antioxidative and antifibrotic effects of  $\alpha$ -tocopherol with those of tocotrienol-rich fraction in a rat model of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40(7): 1091-6.
  - 27 Suzuki N, Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Shimosegawa T. Ellagic acid inhibits pancreatic fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Dig Dis Sci* 2009; 54(4): 802-10.
  - 28 Yoo BM, Oh TY, Yeo Y, Yeo M, Lee JS, Surh YJ, *et al.* Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and inflammation of cerulein-induced chronic pancreatitis in a mouse model. *Pancreatol* 2005; 5(2/3): 165-76.
  - 29 Tasci I, Deveci S, Isik AT, Comert B, Akay C, Mas N, *et al.* Allopurinol in rat chronic pancreatitis: Effects on pancreatic stellate cell activation. *Pancreas* 2007; 35(4): 366-71.
  - 30 Lu XL, Dong XY, Fu YB, Cai JT, Du Q, Si JM, *et al.* Protective effect of salvianolic acid B on chronic pancreatitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid solution in rats. *Pancreas* 2009; 38(1): 71-7.
  - 31 Baumert JT, Sparmann G, Emmrich J, Liebe S, Jaster R. Inhibitory effect of interferons on pancreatic stellate cell activation. *World J Gastroenterol* 2006; 12(6): 896-901.
  - 32 Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009; 14(2): 141-53.
  - 33 Masamune A, Suzuki N, Kikuta K, Satoh M, Satoh K, Shimosegawa T. Curcumin blocks activation of pancreatic stellate cells. *J Cell Biochem* 2006; 97(5): 1080-93.
  - 34 Lee BJ, Lee HS, Kim CD, Jung SW, Seo YS, Kim YS, *et al.* The effects of combined treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor and PPAR- $\gamma$  agonist on the activation of rat pancreatic stellate cells. *Gut Liver* 2012; 6(2): 262-9.
  - 35 Madro A, Korolczuk A, Czechowska G, Celiński K, Słomka M, Prozorow-Król B, *et al.* RAS inhibitors decrease apoptosis of acinar cells and increase elimination of pancreatic stellate cells after in the course of experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 2: 239-49.
  - 36 Nichitaïlo ME, Kravchenko DA, Shpon'ka IS, Medvet'skiĭ

- EB, Savitskaia IM, Bulik II, *et al.* Inhibition of the stellate cells using lisinopril and lovastatin for prophylaxis of pancreatic stump fibrosis after performance of distal resection in a model of chronic alcoholic pancreatitis. *Klin Khir* 2013; (2): 64-6.
- 37 杨丽娟, 王兴鹏. 抗胰腺星状细胞药物研究进展. 现代生物医学进展(Yang Lijuan, Wang Xingpeng. Advances in pharmacological agents aimed at preventing pancreatic stellate cell activation. *Progress in Modern Biomedicine*) 2012; 12(25): 4981-4.
- 38 Froeling FE, Feig C, Chelala C, Dobson R, Mein CE, Tuveson DA, *et al.* Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt- $\beta$ -catenin signaling to slow tumor progression. *Gastroenterology* 2011; 141(4): 1486-97.
- 39 Mert Erkan, Guido Adler, Minoti V Apte, Bachem MG, Buchholz M, Detlefsen S, *et al.* StellaTUM: Current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. *Gut* 2012; 61(2): 172-8.
- 40 Guan J, Zhang H, Wen Z, Gu Y, Cheng Y, Sun Y, *et al.* Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett* 2014; 345(1): 132-9.
- 41 Madro A, Korolczuk A, Czechowska G, Celiński K, Słomka M, Prozorow-Król B, *et al.* RAS inhibitors decrease apoptosis of acinar cells and increase elimination of pancreatic stellate cells after in the course of experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 2: 239-49.
- 42 Qin T, Liu CJ, Zhang HW, Pan YF, Tang Q, *et al.* Effect of the Ikb $\alpha$  mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis. *Genet Mol Res* 2014; 13(1): 371-85.
- 43 Bachem MG, Zhou Z, Zhou S, Siech M. Role of stellate cells in pancreatic fibrogenesis associated with acute and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S92-6.
- 44 Li L, Bimmler D, Graf R, Zhou S, Sun Z, Chen J, *et al.* PSP/reg inhibits cultured pancreatic stellate cell and regulates MMP/TIMP ratio. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(2): 151-8.