

胰腺星状细胞与胰腺疾病模型研究进展

魏 迅¹, 江 霞², 郑羽旋¹, 张乐文¹, 周正宇¹

(1. 苏州大学实验动物中心, 苏州 215123; 2. 深圳华大生命科学研究院, 深圳 518083)

[摘要] 常见的胰腺疾病类型有胰腺炎、糖尿病和胰腺癌。临床研究显示, 在人体内胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSCs) 可以从纤维化、氧化应激和炎症反应等方面影响胰腺病变, 导致胰腺疾病的发生。本文综述了不同胰腺疾病的造模方法, 以及 PSCs 对胰腺疾病发生发展的影响及其应用前景, 以期为研究和治疗胰腺疾病提供新思路。

[关键词] 动物模型; 胰腺星状细胞; 胰腺疾病

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)02-0146-06

Progress of Pancreatic Stellate Cells in Research of Pancreatic Disease Model

WEI Xun¹, JIANG Xia², ZHENG Yuxuan¹, ZHANG Lewen¹, ZHOU Zhengyu¹

(1. Laboratory Animal Center of Soochow University, Suzhou 215123, China; 2. Shenzhen Huada Gene Research Institute, Shenzhen 518083, China)

Correspondence to: ZHOU Zhengyu, E-mail: zacharyzhou@suda.edu.cn

[ABSTRACT] Common types of pancreatic diseases are pancreatitis, diabetes and pancreatic cancer. Clinical studies have found that pancreatic stellate cells (PSCs) in patients with pancreatic diseases, contributes to fibrosis, oxidative stress and inflammation, and lead to pancreatic diseases. This article reviewed the modeling methods of different pancreatic diseases, and the influence and application prospects of PSCs in pancreatic diseases, providing a new idea for the research and treatment of pancreatic diseases.

[Key words] Animal model; Pancreatic stellate cells; Pancreatic disease

胰腺作为人体器官之一, 位于左上腹的胃和肠道之间, 结构上分为外分泌腺和内分泌腺。胰腺具有两大功能, 分别是消化和代谢。外分泌腺主要产生胰液, 其中含有大量酶; 内分泌腺主要是4种胰岛细胞, 负责分泌胰岛素和胰高血糖素, 以维持机体的血糖平衡。常见的胰腺疾病类型有胰腺炎、糖尿病和胰腺癌等。通过构建有效的动物模型研究各种胰腺疾病, 逐渐成为临床机制研究和药物开发的热点^[1]。

胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSCs) 是胰腺组织的基质细胞, 主要位于胰腺小叶间和腺泡周围区, 围绕邻近腺细胞基底部, 约占胰腺细胞总数的4%~7%^[2]。PSCs在胰腺中有两种形态: 静息状态和

活化状态。活化状态下的PSCs具有很强的增殖和迁移能力, 可促使胰腺纤维化, 从而引发胰腺疾病^[3]。目前, 关于PSCs在胰腺疾病动物模型方面的研究报告较多, 而在胰腺疾病临床发生机制及治疗应用方面的研究相对较少。本文对胰腺疾病动物模型研究中PSCs发挥的作用做一综述, 探讨PSCs影响胰腺疾病的可能机制, 为今后预防和治疗胰腺疾病的临床研究提供新的思路。

1 PSCs

1998年, 德国科学家 Bachem 等首次在人 and 大鼠的胰腺基质中分离出能特异性表达 I 型和 III 型胶原、

[作者简介] 魏 迅(1995—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 糖尿病分子机制。E-mail: 767759846@qq.com

[通信作者] 周正宇(1973—), 男, 副教授, 主要从事糖尿病分子机制、动物模型与比较医学研究。E-mail: zacharyzhou@suda.edu.cn

纤连蛋白等细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分的胰腺基质细胞, 由于它和肝脏中的肝脏星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 性质十分相似, 二者的细胞质内都富含能自发蓝绿荧光的维生素 A 脂滴, 故将其命名为 PSCs^[4]。PSCs 在静息状态下, 富含细胞质维生素 A 脂滴, 可特异性表达神经胶质酸性蛋白, 具有较低水平的 ECM 迁移能力^[5]。长期饮酒和吸烟、胰腺组织压力以及高血糖都会刺激静息状态的 PSCs, 使其产生一些有毒的代谢物和细胞因子, 导致氧化应激, 进而转变为活化状态^[6]。活化状态的 PSCs 特征表现为: 细胞质脂滴维生素 A 消失, ECM 迁移能力提高, 特异性表达 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA), 并分泌 I 型和 III 型胶原、纤连蛋白和其他 ECM 成分^[7]。

为在胰腺疾病动物模型中探究 PSCs 作用的可能机制, 需要提取原代 PSCs。目前较为成熟的提取原代 PSCs 的方法有两种: 一是用 IV 型胶原酶和链霉菌蛋白酶 E 从胆总管逆行灌注消化, 再利用碘海醇的溶解度梯度离心法分离^[8]; 二是利用组织块培养法, 体外无菌分离胰腺, 剪碎成小块, 让小块的胰腺组织贴壁后加入含 15%~20% 胎牛血清的 DMEM 培养液, 置于细胞培养箱内培养, 即可得到原代的 PSCs^[9]。

2 胰腺疾病动物模型

胰腺疾病常见有胰腺炎、糖尿病和胰腺癌等类型。目前, 这几种胰腺疾病的发病机制尚未研究清楚。建立有效的动物模型可用于研究胰腺疾病发生机制, 以及开发治疗药物。以下简单介绍用于 PSCs 作用机制研究的 3 种胰腺疾病相关的动物模型。

2.1 胰腺炎动物模型

急性胰腺炎 (acute pancreatitis) 是由多种因素导致胰腺出现水肿、坏死等局部炎性损伤的急腹症之一。引起该病的常见原因主要是过量饮酒和胆石症^[10]。急性胰腺炎的发病率逐年增高, 其总体死亡率约为 5%^[11]。目前, 急性胰腺炎的发病机制尚未研究清楚, 建立有效的动物模型可用于研究其发病机制和治疗药物。用于急性胰腺炎造模的实验动物主要有大鼠、小鼠、负鼠、豚鼠、犬、猫、兔、猪、猴等^[12]。

常用的急性胰腺炎动物模型是 Toll 样受体 4 基因缺失小鼠模型。研究发现, PSCs 在胰腺炎发生发展过程中发挥着重要作用。乙醇、脂多糖等能被病原体相关模式分子识别受体如 Toll 样受体结合, 激活免疫系统,

同时也激活 PSCs, 释放损伤相关模式分子等内源性物质, 造成机体炎性因子水平升高和胰腺组织损伤^[13]。活化的 PSCs 还作用于促炎 M1 型巨噬细胞和免疫调节 M2 型巨噬细胞。而巨噬细胞在急性和慢性胰腺炎中发挥着不同的潜在作用。组织学观察发现, M2 型巨噬细胞与 PSCs 紧密靠近; 与 M1 型巨噬细胞占主导地位的急性胰腺炎不同, 小鼠和人类慢性胰腺炎中胰腺组织被 M2 型巨噬细胞浸润。此外, 小鼠和人的 PSCs 都是白细胞介素 4 受体 α (interleukin-4 receptor α , IL-4R α) 配体的来源, 并且可促进 M2 型巨噬细胞极化。M2 型巨噬细胞反过来又能有效地激活 PSCs, 促进“前馈”过程, 该过程提示巨噬细胞在胰腺纤维化中发挥关键作用。值得注意的是, 在患有骨髓特异性 IL-4R α 缺失的小鼠或在确诊疾病后接受 IL-4R α 药物抑制剂治疗的小鼠中, 胰腺纤维化减少^[14], 因此通过抑制 M2 型巨噬细胞的激活来减少 PSCs 的活化, 可能降低慢性胰腺炎的发病率。

2.2 糖尿病动物模型

糖尿病 (diabetes mellitus) 是一个日益严重的公共卫生健康问题, 其类型主要有 1 型糖尿病、2 型糖尿病和妊娠期糖尿病等, 其中 2 型糖尿病占 90% 以上, 给社会带来沉重的医疗负担^[15]。因此, 建立理想的糖尿病动物模型将为其发病机制研究、并发症治疗及临床新药研发奠定基础。目前, 常用于构建糖尿病模型的实验动物有大鼠、小鼠和斑马鱼等^[16]。

糖尿病模型 OLETF 大鼠的研究发现, PSCs 在糖尿病发生发展过程中发挥的主要作用与氧化应激和纤维化相关。在糖尿病模型 OLETF 大鼠中, β 细胞会因为胰岛素分泌过程高耗氧而变得缺氧, 尤其是在氧气供应不足时^[17], PSCs 在缺氧期间被激活, 通过触发腺泡细胞中异常的 Ca^{2+} 信号, 降低 ATP 水平, 引起腺泡坏死, 诱导胰腺外分泌腺组织损伤; 同时在胰岛中观察到 α -SMA 阳性的 PSCs 细胞数量增加, 并通过细胞凋亡促进胰岛 β 细胞死亡^[18]。另外, PSCs 被炎性细胞因子如转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 激活后, 细胞内压力迅速升高, 细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 发生磷酸化, 进一步促进 TGF- β 1 和胶原蛋白的分泌^[19]。用丝裂原激活的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 和 p38 MAPK 的拮抗剂可抑制应激诱导

的 α -SMA表达和细胞增殖,促进胰腺损伤和胰岛 β 细胞凋亡,致使糖尿病症状加剧^[19]。

2.3 胰腺癌动物模型

胰腺癌(pancreatic cancer)是恶性程度最高的癌症之一,多发病于老年人群中。全球范围内每年有超过41.16万的胰腺癌患者,且其5年生存率低于5%^[20]。胰腺癌难以诊断,往往在疾病发展到晚期才被发现。目前,胰腺癌的致病原因尚不清楚。构建胰腺癌动物模型是研究胰腺癌的有效方法。常见的胰腺癌动物模型构建方法包括向免疫缺陷鼠体内移植来源于患者的胰腺癌组织、化学诱导法如腹腔注射致癌物N-亚硝基双胺。最近有研究发现,利用Cre-Lox技术,可针对小鼠胰腺中原癌基因*Kras*和抑癌基因*Trp53*的内源等位基因进行突变,再通过不断杂交繁育得到转基因LSL-*Kras*^{G12D/+};LSL-*Trp53*^{R172H/+};Pdx-1-Cre(KPC)小鼠;KPC小鼠是研究最多的胰腺导管癌基因工程小鼠模型之一^[21-22]。

在原位胰腺癌模型小鼠中,活化的PSCs类似于癌症相关成纤维细胞,通过改变胰腺基质细胞的ECM以及分泌各种细胞因子和趋化因子发挥重要作用。胰腺癌的基质主要由PSCs沉积的胶原纤维以及其他细胞(如肥大细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和内皮细胞)和非细胞(即ECM)组成,这些基质成分可以介导PSCs与癌细胞之间的相互作用。PSCs被激活后将产生大量的 α -SMA蛋白,改变了原有的胰腺基质细胞和ECM,更适应癌细胞的增殖和扩散^[23]。活化的PSCs还通过介导核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路的下游信号通路增加趋化因子CXCL12受体表达,抑制细胞毒性T(CD8⁺T)细胞浸润,从而使癌细胞发生免疫逃逸,最终影响胰腺癌的生物学行为和临床结果^[24]。

3 利用胰腺疾病动物模型开展的PSCs机制研究

研究发现,在胰腺疾病小鼠模型的胰腺病理组织及血清中都能检测出ECM蛋白以及促炎性因子,且其水平明显高于正常组织^[3]。而PSCs经过活化后具有很强的增殖和迁移能力,并且可以分泌大量ECM蛋白和促炎性因子,促进纤维化和炎性水平上升,改变了胰腺组织的微环境,最终导致胰腺疾病的发生^[25]。为了更好地研究胰腺疾病的发生发展机制,有学者通过构

建胰腺疾病动物模型探讨了PSCs对胰腺疾病发生发展的作用及其可能的机制。

3.1 PSCs与纤维化

纤维化可发生于多种器官,主要病理特征为器官组织内纤维结缔组织增多,实质细胞减少,持续进展可致器官结构破坏和功能减退,乃至衰竭,严重威胁健康和生命。在TGF- β 1过表达的转基因小鼠培养过程中,发现小鼠具有慢性胰腺炎的组织形态学特征,如细胞外基质相关蛋白积累^[26]。在2型糖尿病Goto-kakizaki大鼠模型实验后期,通过天狼星红染色观察到胰岛纤维化;胰岛纤维化在 β 细胞衰竭的进展中发挥重要作用,因为它诱导 β 细胞凋亡,从而导致分泌胰岛素的功能进一步受损^[27]。胰腺的纤维组织主要由I型和III型胶原组成,PSCs是人类和实验动物模型胰腺纤维化中I型和III型胶原蛋白的主要来源,且会分泌大量炎性因子;同时TGF- β 1会促进大量ECM蛋白合成,纤维化水平不断提高,最终引发2型糖尿病和急性胰腺炎,甚至胰腺癌的症状^[28]。目前,胰腺纤维化的发病机制尚未完全阐明,但其很可能来源于PSCs的激活,PSCs活化会导致大量的ECM产生,激活状态的PSCs会快速增殖、迁移扩散,进而导致胰腺实质细胞减少,胰腺外分泌腺和胰岛呈纤维化状态^[29]。简而言之,PSCs的激活会造成胰腺纤维化,胰腺纤维化会使胰腺功能丧失,甚至协助胰腺癌细胞扩散,从而加速胰腺疾病的发生发展。

3.2 PSCs与氧化应激

在2型糖尿病小鼠模型中,高血糖症状会提高氧化应激水平,刺激PSCs活化,加剧胰腺纤维化进程,并且伴随着活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平增高,胰腺纤维化水平也升高^[30]。氧化应激与癌症、2型糖尿病及自身免疫性疾病的发生机制有关^[31]。在正常小鼠模型中,氧化应激会刺激PSCs的活化,从而分泌一些细胞因子和趋化因子,激活一氧化氮信号通路,导致急性胰腺炎等炎性疾病的发生;同时,这些活性分子可直接作用于DNA、蛋白质、脂类,也可作为功能性分子信号,激活细胞内多种应激敏感信号通路,比如MAPK信号通路,与PSCs的增殖、迁移能力及胰岛素抵抗和胰腺 β 细胞功能受损密切相关^[32]。从SD大鼠分离出的原代PSCs在缺氧条件下被激活,激活的PSCs与胰岛 β 细胞共培养后,可以促进 β 细胞凋亡^[18];激活的PSCs还可以通过影响胰岛素信号转导通路,间接抑制 β 细胞功能。 β 细胞受损后,胰岛素

分泌水平降低,分泌高峰延迟,血糖波动加剧,因而难以控制餐后血糖的迅速上升,对 β 细胞造成更为显著的损害^[33]。PSCs被认为在氧化应激信号通路中起到传感器的作用,通过至少两个第二信使向下游发送压力信号,最终导致胰腺疾病及并发症的发生发展^[34-35]。

3.3 PSCs与炎症反应

炎症代表了一个基本的生物学自我修复过程,通过诱导各种修复机制恢复组织的稳态。但是这种恢复可能不会充分发生,从而导致持续的应激反应,使炎症反应持续存在并且被放大,该过程导致组织功能显著改变,体内平衡机制出现系统性和持续性紊乱,致使组织损伤^[36]。在急性胰腺炎和2型糖尿病模型大鼠的血清中检测到炎症标志物的水平明显升高,且伴随着胰腺组织水肿出血、纤维化加剧和胰岛素分泌减少的现象,使胰腺处于长期炎症状态。在慢性炎症和氧化应激的作用下,静息状态下的PSCs被组织的炎症微环境持续激活,活化的PSCs激活转录因子NF- κ B进入细胞核,诱导许多基因转录,调控不同的细胞,其中就包括巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞的激活并迅速增殖。NF- κ B途径还与氧化应激有关,活化的NF- κ B可诱导产生细胞代谢产物,刺激大量PSCs激活,进一步加剧炎症和氧化应激,并促进胰腺细胞凋亡,从而导致氧化应激诱导的细胞功能障碍^[20]。此外,活化的PSCs也会刺激巨噬细胞活化,巨噬细胞在组织炎症的调节中发挥主要作用,巨噬细胞表现出介于两个极端之间的表型:M1型(促炎性)和M2型(消炎性)。活化的PSCs又会通过旁分泌方式,分泌一些炎症因子和趋化因子,例如白细胞介素IL-6、IL-8和TNF- α 等^[14],这些细胞因子促使机体炎症反应往不可控的方向发展,使慢性炎症持续存在并放大,加快了急性胰腺炎和2型糖尿病的进程,甚至最终转变成胰腺癌。

4 通过靶向抑制PSCs治疗胰腺疾病的研究前景

动物模型和临床研究均发现,活化的PSCs在胰腺疾病发生发展中起着重要作用。不同胰腺疾病的动物模型研究发现,PSCs发挥作用主要是在纤维化、氧化应激和炎症反应等方面,提示通过抑制PSCs活化可能预防各类胰腺疾病的发生,并据此研发相关的治疗药物。未来的研究内容可以包括:开展体内和体外实验,探究PSCs对胰腺的损伤和致病机制;开展体内实验,

通过药物干预探究PSCs对纤维化、氧化应激和炎症反应的作用;探究PSCs的状态,或者通过提取胰腺疾病模型动物体内的原代PSCs,在体外实验研究其与胰腺其他细胞的互作关系,进一步验证PSCs对胰腺功能的影响,为研究和开发此类疾病的治疗药物提供基础。

4.1 从纤维化的角度治疗胰腺疾病

PSCs的激活是胰腺纤维化发展的重要过程,可导致2型糖尿病和胰腺导管癌^[37]。活化的PSCs已被认为是胰腺纤维化的关键起始分子,也是胰腺癌的重要标志^[38]。一些特定的植物提取物可作为新的抗纤维化制剂,例如姜黄素(curcumin)可用于靶向治疗胰腺纤维化以及抑制PSCs活化和肿瘤干细胞增殖,其治疗原理是抑制血小板衍生生长因子的增殖诱导作用,使活化的PSCs和肿瘤干细胞停滞在G₀/G₁期,最终使细胞凋亡,减少细胞外基质蛋白的产生^[39]。此外,鞣花酸(ellagic acid)能够抑制c-Raf/MAPK/ERK和PI3K/AKT下游信号通路的激活,这些信号通路对PSCs细胞增殖和迁移很重要;而且鞣花酸可以通过降低 α -SMA蛋白和ECM前胶原I、III型蛋白水平,使PSCs失活^[40]。因此,抗纤维化疗法已被确定为是一种通过靶向抑制PSCs活化治疗胰腺疾病的新策略。

4.2 从氧化应激的角度治疗胰腺疾病

从氧化应激的角度调控PSCs达到治疗胰腺疾病的目的,主要是通过抗氧化剂干预来实现。已知大量饮酒会造成急性胰腺炎,其原理是乙醇通过氧化应激反应来激活PSCs,促使PSCs的细胞膜脂质过氧化,以及总超氧化物歧化酶过量表达。而绿茶中的绿茶多酚主要活性成分表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)具有抗氧化、抗炎、抗动脉粥样硬化和抗癌作用。研究发现,EGCG预处理可以抑制乙醇诱导的体外PSCs活化^[41]。已知乙醇能够显著增加 α -SMA蛋白(I型前胶原)表达,激活TGF- β 1,并诱导p38 MAPK磷酸化。而EGCG治疗能够显著降低所有这些因子的生成,并且彻底消除p38 MAPK磷酸化^[41]。此外有研究证实,EGCG可以通过调节线粒体氧化应激和炎症反应,下调HSCs中促纤维化标志物(如I型胶原蛋白、纤连蛋白和 α -SMA)的基因表达,减弱ROS诱导的肝细胞死亡,从而减少肝纤维化^[42]。而HSCs和PSCs的性质类似,提示EGCG也可能通过减少胰腺纤维化,预防胰腺疾病的发生。

另有研究发现,白藜芦醇(resveratrol)通过下调microRNA21(miR21)表达、增加张力蛋白同

源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 蛋白水平来阻止ROS诱导的PSCs活化、侵袭、迁移和糖酵解; 进一步研究证明, 白藜芦醇可以通过抑制ROS/miR21介导的PSCs活化和糖酵解来抑制胰腺癌细胞的侵袭和迁移, 达到靶向治疗胰腺癌的目的^[43]。

4.3 从炎症反应的角度治疗胰腺疾病

静息状态的PSCs因机体处于炎症状态而被激活, 活化的PSCs通过NF- κ B途径分泌一些趋化因子和生长因子, 从而介导和加剧炎症。所以, 通过诱导PSCs凋亡, 可抑制NF- κ B的稳定性和转录活性, 加速组织从炎症反应中恢复。例如常见的糖尿病治疗药物二甲双胍, 通过重编程PSCs和肿瘤相关巨噬细胞可减轻胰腺癌患者炎症, 对活化的PSCs具有抑制增殖和促凋亡的作用, 可减弱NF- κ B途径造成的炎症反应, 一定程度上减缓了2型糖尿病的症状^[44]。姜黄素类似物L49H37通过降低ERK1/2激酶的磷酸化水平, 下调p21水平, 导致G₀/G₁期依赖性细胞周期停滞, 抑制活化的PSCs增殖并诱导凋亡, 减少了众多炎症因子的旁分泌, 降低组织炎症损伤水平^[45]。

综上所述, 在急性胰腺炎、2型糖尿病和胰腺导管癌动物模型中, 活化的PSCs能够促进胰腺组织纤维化, 在氧化应激信号通路中发挥传导功能, 促使机体炎症反应, 导致胰腺疾病的发生。因此, 靶向抑制PSCs的活化能够减轻胰腺细胞的损伤, 减缓胰腺疾病的发生发展, 这可能为治疗胰腺疾病提供了一种新思路。

[作者贡献]

魏迅: 文献检索及分析, 初稿撰写;

江霞、郑羽旋、张乐文: 文献检索及分析;

周正宇: 提供论文撰写思路, 进行文章审阅和修改。

[利益声明] 所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 凤振宁, 金世柱. 急性胰腺炎动物模型构建方法的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(4):388-391. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2020.04.006.
- [2] PANG T C Y, WILSON J S, APTE M V. Pancreatic stellate cells: what's new? [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2017, 33(5):366-373. DOI:10.1097/MOG.0000000000000378.
- [3] BYNIGERI R R, JAKKAMPUDI A, JANGALA R, et al. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(3):382-405. DOI:10.3748/wjg.v23.i3.382.
- [4] SHERMAN M H. Stellate cells in tissue repair, inflammation, and cancer[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2018, 34:333-355. DOI:10.1146/annurev-cellbio-100617-062855.
- [5] OMARY M B, LUGEA A, LOWE A W, et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases[J]. J Clin Invest, 2007, 117(1):50-59. DOI:10.1172/JCI30082.
- [6] LI W, LIU H, QIAN W K, et al. Hyperglycemia aggravates microenvironment hypoxia and promotes the metastatic ability of pancreatic cancer[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2018, 16:479-487. DOI:10.1016/j.csbj.2018.10.006.
- [7] HUANG Q, HUANG M, MENG F, et al. Activated pancreatic stellate cells inhibit NK cell function in the human pancreatic cancer microenvironment[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(1):87-89. DOI:10.1038/s41423-018-0014-2.
- [8] APTE M V, HABER P S, APPELGATE T L, et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture[J]. Gut, 1998, 43(1):128-133. DOI:10.1136/gut.43.1.128.
- [9] 许小凡, 吴楠, 朱林佳, 等. 昆明小鼠胰腺星状细胞分离培养与鉴定[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(7):564-567. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.07.004.
- [10] MANDALIA A, WAMSTEKER E J, DIMAGNO M J. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis [J]. F1000Research, 2018, 7: F1000 Faculty Rev-F1000 Faculty 959. DOI:10.12688/f1000research.14244.2.
- [11] 杨晶晶, 张丹, 陈嘉屿. 急性胰腺炎动物模型研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(11):984-990. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2019.11.16.
- [12] 张林焱, 白明, 苗明三. 基于中西医临床病证特点的急性胰腺炎动物模型分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12):196-201. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20211104.
- [13] HABTEZION A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2015, 31(5):395-399. DOI:10.1097/MOG.0000000000000195.
- [14] LIU G Y, DÖPPLER H, NECELA B, et al. Macrophage-secreted cytokines drive pancreatic acinar-to-ductal Metaplasia through NF- κ B and MMPs[J]. J Cell Biol, 2013, 202(3):563-577. DOI:10.1083/jcb.201301001.
- [15] SEMWAL D K, KUMAR A, ASWAL S, et al. Protective and therapeutic effects of natural products against diabetes mellitus via regenerating pancreatic β -cells and restoring their dysfunction[J]. Phytother Res, 2021, 35(3):1218-1229. DOI:10.1002/ptr.6885.
- [16] 江霞, 钱豪杰, 魏迅, 等. 斑马鱼糖尿病模型的构建及应用进展[J]. 实验动物与比较医学, 2020, 40(6):547-552. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2020.06.016.
- [17] KIM J W, PARK S Y, YOU Y H, et al. Suppression of ROS production by exendin-4 in PSC attenuates the high glucose-induced islet fibrosis[J]. PLoS One, 2016, 11(12):e0163187. DOI:10.1371/journal.pone.0163187.
- [18] KIM J J, LEE E, RYU G R, et al. Hypoxia increases β -cell death by activating pancreatic stellate cells within the islet[J]. DiabetesMetabJ, 2020, 44(6):919-927. DOI:10.4093/dmj.2019.0181.
- [19] XU X F, LIU F, XIN J Q, et al. Respective roles of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) family members in pancreatic stellate cell activation induced by transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501(2):365-373. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.04.176.

- [20] JIN G H, HONG W L, GUO Y Y, et al. Molecular mechanism of pancreatic stellate cells activation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. J Cancer, 2020, 11(6):1505-1515. DOI: 10.7150/jca.38616.
- [21] 宗毅, 廖泉, 赵玉沛. 胰腺癌实验动物模型的建立与应用[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(1):210-211. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2014.01.078.
- [22] LEE J W, KOMAR C A, BENGSCHE F, et al. Genetically engineered mouse models of pancreatic cancer: The KPC model (*LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; Pdx-1-Cre*), its variants, and their application in immuno-oncology drug discovery[J]. Curr Protoc Pharmacol, 2016, 73: 14.39.1-14.39.20. DOI: 1002/cpph.2.
- [23] POTHULA S P, XU Z H, GOLDSTEIN D, et al. Key role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 381(1):194-200. DOI:10.1016/j.canlet.2015.10.035.
- [24] GARG B, GIRI B, MODI S, et al. NF- κ B in pancreatic stellate cells reduces infiltration of tumors by cytotoxic T cells and killing of cancer cells, via up-regulation of CXCL12[J]. Gastroenterology, 2018, 155(3):880-891.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.051.
- [25] LI C X, CUI L H, YANG L, et al. Pancreatic stellate cells promote tumor progression by promoting an immunosuppressive microenvironment in murine models of pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2020, 49(1):120-127. DOI:10.1097/MPA.0000000000001464.
- [26] VOGELMANN R, RUF D, WAGNER M, et al. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF- β 1 transgenic mouse model[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280(1): G164-G172. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.1.G164.
- [27] LI F F, CHEN B J, LI W, et al. Islet stellate cells isolated from fibrotic islet of goto-kakizaki rats affect biological behavior of beta-cell[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016:6924593. DOI:10.1155/2016/6924593.
- [28] OHNISHI H, MIYATA T, YASUDA H, et al. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor- β 1 regulation of pancreatic stellate cellular functions[J]. J Biol Chem, 2004, 279(10): 8873-8878. DOI: 10.1074/jbc.M309698200.
- [29] WYNN T A, RAMALINGAM T R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease[J]. Nat Med, 2012, 18(7):1028-1040. DOI:10.1038/nm.2807.
- [30] YANG S S, LIAN G J. ROS and diseases: role in metabolism and energy supply[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 467(1-2):1-12. DOI:10.1007/s11010-019-03667-9.
- [31] RENDRA E, RIABOV V, MOSSEL D M, et al. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes[J]. Immunobiology, 2019, 224(2):242-253. DOI:10.1016/j.imbio.2018.11.010.
- [32] GERBER P A, RUTTER G A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26(10):501-518. DOI: 10.1089/ars.2016.6755.
- [33] QIN W J, LI C, ZHENG W, et al. Inhibition of autophagy promotes metastasis and glycolysis by inducing ROS in gastric cancer cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(37):39839-39854. DOI:10.18632/oncotarget.5674.
- [34] AHMAD W, IJAZ B, SHABBIRI K, et al. Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms behind ROS/RNS generation[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1):76. DOI:10.1186/s12929-017-0379-z.
- [35] JAKUBOWSKA M A, FERDEK P E, GERASIMENKO O V, et al. Nitric oxide signals are interlinked with calcium signals in normal pancreatic stellate cells upon oxidative stress and inflammation[J]. Open Biol, 2016, 6(8):160149. DOI: 10.1098/rsob.160149.
- [36] SUZUKI K. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise[J]. Biomolecules, 2019, 9(6):223. DOI:10.3390/biom9060223.
- [37] SHIMIZU K. Pancreatic stellate cells: molecular mechanism of pancreatic fibrosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23 (Suppl 1):S119-S121. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05296.x.
- [38] RAMAKRISHNAN P, LOH W M, GOPINATH S C B, et al. Selective phytochemicals targeting pancreatic stellate cells as new anti-fibrotic agents for chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(3):399-413. DOI:10.1016/j.apsb.2019.11.008.
- [39] MASAMUNE A, SUZUKI N, KIKUTA K, et al. Curcumin blocks activation of pancreatic stellate cells[J]. J Cell Biochem, 2006, 97(5):1080-1093. DOI:10.1002/jcb.20698.
- [40] CECI C, TENTORI L, ATZORI M G, et al. Ellagic acid inhibits bladder cancer invasiveness and in vivo tumor growth[J]. Nutrients, 2016, 8(11):744. DOI:10.3390/nu8110744.
- [41] ASAUMI H, WATANABE S, TAGUCHI M, et al. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits ethanol-induced activation of pancreatic stellate cells[J]. Eur J Clin Invest, 2006, 36(2):113-122. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01599.x.
- [42] SHEN K Z, FENG X W, SU R, et al. Epigallocatechin 3-gallate ameliorates bile duct ligation induced liver injury in mice by modulation of mitochondrial oxidative stress and inflammation[J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0126278. DOI:10.1371/journal.pone.0126278.
- [43] BHATT J K, THOMAS S, NANJAN M J. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus[J]. Nutr Res, 2012, 32(7):537-541. DOI: 10.1016/j.nutres.2012.06.003.
- [44] INCIO J, SUBOJ P, CHIN S M, et al. Metformin reduces desmoplasia in pancreatic cancer by reprogramming stellate cells and tumor-associated macrophages[J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0141392. DOI: 10.1371/journal.pone.0141392.
- [45] GUNDEWAR C, ANSARI D, TANG L G, et al. Antiproliferative effects of curcumin analog L49H37 in pancreatic stellate cells: a comparative study[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(3):391-398.

(收稿日期: 2021-04-26 修回日期: 2021-12-17)

(本文编辑: 张俊彦)