

胰星状细胞与胰纤维化发生机制的研究进展

万远太, 王天才

万远太, 王天才, 华中科技大学同济医学院同济医院肝病研究所
湖北省武汉市 430030
湖北省教育厅重点科研项目基金资助课题, No. 2004X032
项目负责人: 王天才, 430030, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院同
济医院肝病研究所, wyt9304_cn@sina.com
电话: 027-68862317
收稿日期: 2004-12-10 接受日期: 2004-12-21

摘要

胰纤维化是慢性胰腺炎的主要病理特征, 胰星状细胞(PSC)的活化在胰纤维化发生发展过程中起着关键作用. 细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β (TGF- β)、血小板生长因子(PDGF)、白介素(IL)和瘦素(Leptin)等在PSC增生、活化和细胞外基质(ECM)产生的过程中通过相应的信号途径发挥不同作用. 信号级联最终通过转录因子如核转录因子 κ B(NF- κ B)、过氧化物酶体增生物激活受体 γ (PPAR γ)和Krüppel样转录因子(KLF)家族成员等, 与特定的DNA“靶位”结合对致纤维化靶基因发挥调控作用.

万远太, 王天才. 胰星状细胞与胰纤维化发生机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(3):376-380
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/376.asp>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种慢性、进行性胰腺疾病, 组织病理学上以纤维化和腺组织萎缩为特征, 后期导致胰腺内、外分泌功能紊乱^[1]. 作为慢性胰腺炎的中心病理环节, 胰纤维化发生发展的分子机制还远未阐明. 最近研究表明, 胰星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)在胰纤维化发生发展过程中起着关键作用^[2-7]. 促炎因子和抑炎因子等细胞因子可作用于PSC调控胶原的表达, 与此相关的细胞信号通路的分子机制研究已成为揭开胰纤维化产生之谜和探寻新的治疗途径的热门课题. 我们对细胞因子与PSC活化之间的关系在胰纤维化形成过程中的影响作一综述.

1 PSC与胰纤维化

1982年, Watari *et al*^[8]发现大剂量维生素A饲养小鼠的胰腺中存在一种胞质中富含维生素A的细胞, 以后证实这种维生素A储存细胞也存在于正常人胰腺中, 并且可被激活转化为肌纤维母细胞而与胰纤维化形成有关^[9]. 其具有以下的生物学特性^[10]: (1)呈现典型“星芒状”形态, 胞质中含有大量维生素A脂滴; (2)细胞骨架蛋白结蛋白(desmin)和胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)染色阳性; (3)促炎因子、氧化紧张(oxidative stress)等可使之

活化转型为肌纤维母细胞, 活化的细胞胞质中脂滴逐渐减少, 可表达 α 平滑肌肌动素(α -SMA), 并产生大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)如I和III型胶原、层黏素、纤连蛋白等. 由于上述特性与肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)非常类似, 故命名为胰星状细胞. 研究显示^[11], 星状细胞除存在于肝脏和胰腺外, 也存在于肺、肾、小肠等部位. 但后者数量极少, 且不能发生肌纤维母细胞表型转换, 其作用尚不清楚. 动物实验和临床研究证实^[12], PSC活化与胰纤维化形成密切相关, 细胞因子、乙醇、胰胆管阻塞等因素均可使之激活产生大量ECM, 因而推测PSC可能与HSC有相似的生物学作用, 在器官纤维化的发生发展中起关键作用.

2 细胞因子与PSC活化

细胞因子具有诱导增加生长因子的表达、活化炎症递质和调控免疫应答等生物学效应^[13]. 肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)、转化生长因子(TGF)、血小板生长因子(PDGF)等细胞因子不仅与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)炎症过程有关, 而且可通过不同信号转导途径参与PSC的活化. 在实验诱导的胰腺炎症、坏死和纤维化动物模型中, 多种细胞因子对体外分离培养的原代PSC具有激活效应, 可诱导PSC增生、分化和迁移. 有关细胞因子受体如TGF β BR, PDGF β BR等在大鼠和人纤维化胰腺组织切片中mRNA和蛋白质表达水平也呈现不同程度上调^[14-15].

2.1 TNF- α TNF- α 属促炎因子, 主要产生于急性胰腺炎早期阶段, 在血液和胰腺组织中含量较高, 血清中TNF- α 含量与急性胰腺炎的严重程度呈明显正相关. 最近研究表明^[12], TNF- α 可刺激PSC增生, 诱导 α -SMA的表达和胶原合成, 在CP的发生中也起重要作用. TNF- α 对PSC具有丝裂原作用, 与其他丝裂原如PDGF一起作用于靶细胞诱导细胞增生. 在AP时和CP早期阶段, TNF- α 表达升高, 主要定位表达于胰腺小叶内腺细胞和炎性细胞内^[16]. 有人观察到^[17], 慢性进行性酒精性胰腺炎患者外周血单核细胞中TNF- α 及其受体TNFR p55和p75表达明显上调, 说明慢性胰腺炎过程中TNF- α 强烈的细胞毒素作用对免疫应答具有明显影响.

2.2 TGF- β 纤维化形成的病理生理基础是由于ECM过量沉积导致组织功能紊乱和器官功能衰竭. 胰腺疾病, 特别是慢性胰腺炎和胰腺癌, 和纤维化过程关系非常密切. 越来越多的证据表明胰纤维化主要表现为损伤后修复过程失调. 这一概念基于纤维化和组织修复的生物学效应都涉及类似的分子调节机制, 上述两个过程均与TGF- β 家族成

员参与有关. TGF- β 1 是高度同源的 TGF- β 家族成员中的主要代表, 具有刺激 ECM 表达、促进胶原沉积和抑制 ECM 降解的能力. 近年来, 生长因子介导纤维化形成的靶细胞已被锁定为 PSC. 有关 TGF- β 在肝纤维化分子机制中的作用近年来取得了很大进展. 业已证实, TGF- β 1 通过活化 HSC 在肝纤维化的发生发展中起着重要作用^[14]. 他不仅刺激 ECM 的产生, 而且通过 PI-3K 途径调控 PDGF 激活 HSC 的生物学效应^[18]. 有证据表明, TGF- β 1 与胰纤维化的形成也关系密切, 在胰腺损伤修复过程中, 内皮细胞通过自分泌机制使 TGF- β 1 合成增加, 同时 TGF- β 1 可诱导胰腺中自身受体的表达^[14]. 有人采用单克隆抗体分别检测健康和慢性胰腺炎小鼠胰腺中胞质型 TGF- β 1 的表达, 结果出现两种不同的现象: 正常组仅在小叶中心和周边胰管的内皮细胞中染色阳性; CP 模型组在所有胰管的内皮细胞中都呈阳性反应^[19]. Vogelmann *et al* 也发现^[20], TGF- β 1 转基因小鼠胰腺中 TGF- β 1 mRNA 明显升高, 同时 I 和 III 型胶原表达显著上调, 组织学上也呈现出慢性胰腺炎的形态学变化. 研究显示^[21], TGF 以自分泌和旁分泌方式调控细胞的生物学行为, 在组织修复和 ECM 生成过程中发挥关键效应. Smad 基因家族成员是 TGF 信号转导通路中关键的信号分子, 受体激活的 Smad2 和 Smad3 进入核内与收缩蛋白 Smad4 结合形成寡聚复合体, 作为转录调节子在复杂的信号网络中调控基因的表达.

2.3 PDGF CP 时, PDGF 和 PDGF- β R 除在小叶内腺细胞, 胰管、血管和胰岛的内皮细胞中表达外, 在 PSC 和炎性细胞中也广泛表达, PDGF 及其受体同时过度表达的现象提示细胞中可能存在 PDGF 依赖性自分泌和旁分泌环^[15]. Bachem *et al* 证实^[3], TGF- α , TGF- β 1 和 PDGF 可诱致原代培养的 PSC 活化使 ECM 产生增加, 其中以 TGF- β 1 的作用最为明显, 由此推测 TGF- β 1 可能是刺激基质合成的主要递质, 而 PDGF 似乎起着关键的丝裂原作用. Schneider *et al*^[22] 从蛙皮素处理 Wistar 大鼠胰腺中分离培养 PSC, 采用 PDGF-AB, TGF- β 1 和纤维母细胞生长因子 bFGF 等作用于培养激活的 PSC, 结果发现除 TGF- β 1 外, PDGF-AB 也是刺激 PSC 产生 ECM 的重要致纤维化递质. 多肽生长因子 PDGF 含 A 链 B 链, 可构成同源或异源二聚体, 其与特异性受体酪氨酸蛋白激酶结合而发挥丝裂原效应^[23]. 与配体结合后, PDGFR 发生二聚化和自磷酸化进一步激活下游信号分子. 对人 HSC 研究结果表明^[24-25], 小 G 蛋白 Ras, 丝/苏氨酸特异性蛋白激酶 Raf-1, 细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal regulated kinase, ERK), 磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K), 黏附斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 等是 PDGF 信号通路中重要的信号分子, 其中 ERK (包括 ERK1 和 ERK2) 调控细胞生长、增生和运动的作用尤其关键. 受体激活后通过 Ras-Raf-ERK 通路触发磷酸化转录因子 Elk-1 和鞘脂类活化蛋白 1 (SAP-1) 等转录因子的活化, 最终诱致靶基因如 c-Fos 的表达. 体外研究表明, PDGF 不仅刺激 PSC 增生, 而且也诱导 PSC 中 ECM 的合成^[22, 26]. 与 HSC

相比, TGF- β 1 和 PDGF 调控 PSC 生物学行为的分子机制还远未探明. 尽管大量体外研究显示, TGF- β 1 和 PDGF 在刺激 PSC 增生、分化和迁移等方面发挥了重要作用, 但还需要进一步的体内研究和临床研究来证实.

2.4 IL IL 种类繁多, 与炎症、损伤、缺血、肿瘤等病变相关, 其中大多属于炎性递质的范畴. 有研究显示多种 IL 可能与 CP 的发生发展有关.

2.4.1 IL-1 AP 时, IL-1 主要来源于胰腺中的炎性细胞, 发挥促炎作用. 体外 IL-1 与 PSC 共孵育可促进 α -SMA 的表达^[12], 推测 IL-1 可能参与了 CP 的发展过程, 但 IL1 与 PSC 活化和胰纤维化的关系目前尚难定论.

2.4.2 IL-6 在体内, IL-1 和 TNF- α 分泌增加可促使多种类型的细胞产生 IL-6, IL-1 和 IL-6 都属于早期促炎递质, 他们与 TNF- α 在 AP 时发挥协同作用. IL-6 的一般特性包括^[27]: 调节 IL-1 和 TNF- α 的分泌; 在肝脏中具有抑炎特性; 诱导肾上腺糖皮质激素合成而调节内分泌功能; 在循环系统中可检出. HSC 受 IL-1 和 TNF- α 刺激活化后可产生 IL-6, PSC 是否有类似效应还有待于进一步研究. 然而, IL-6 作用于 PSC 后可抑制 PSC 的增生并减少胶原合成, 但却增加 α -SMA 的表达^[12], 这一矛盾现象似乎反映了细胞因子在 CP 发生进程中的作用非常复杂.

2.4.3 IL-8 AP 时, 炎症浸润细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞和单核细胞可分泌细胞因子 IL-8, 在实验性 CP 胰腺中, IL-8 主要存在于小叶细胞、胰管分化细胞和间质细胞中, 而正常胰腺细胞中未见 IL-8 的表达. 结果提示, IL-8 在 CP 发生的起始环节可能发挥潜在作用, 这一过程往往同时伴有其他趋化因子和细胞因子的参与^[28].

2.4.4 IL-10 AP 时, IL-10 是潜在的抑炎因子, 通过内在反馈机制调节炎症性反应和炎症过程^[29]. 他可抑制单核细胞和巨噬细胞中 TNF- α , IL-1, IL-6 和 IL-8 的合成. 据报道, HSC 受 TNF- α 或内毒素等因素激活后可产生 IL-10, 而且用中和抗体阻断内源性 IL-10 的活性后, “静止性”和活性 HSC 中胶原的合成明显增加^[30]. Demols *et al*^[31] 对 IL-10 缺失的转基因小鼠采用蛙皮素诱导 AP 模型, 观察 IL-10 在调节急性炎症、再生和纤维化过程中的作用. 研究发现, IL-10 缺失组病变程度和纤维化程度比 IL-10 正常组都更为严重, 而且血浆和胰腺中 TGF- β 1 表达上调, 胰腺中活化的 PSC 数量也明显增加. 结果提示, 内源性 IL-10 可调控 AP 时组织的再生修复, 限制纤维化进程. Mews *et al* 证实^[12], 外源性 IL-10 可促进 PSC 中胶原的合成, 结果与内源性 IL-10 的作用明显矛盾, 目前尚不能对此作出合理解释, 可能间接提示 IL-10 在 CP 发生发展过程中作用复杂.

2.5 Leptin 最近有学者提出 leptin 是促进肝纤维化的因子, 他是一种主要由脂肪组织分泌的肽类激素^[32]. 有学者报道, 激活的 HSC 也可分泌 leptin, 敲除 leptin 基因或 leptin 受体缺失的 ob/ob 小鼠可耐受多种致纤维化因子如四氯化碳和硫代乙酰胺 (TAA) 等的攻击, 不易发生肝纤维化, 认为 leptin 可能通过上调 PDGFR 的表达而

发挥促纤维化的作用^[33-34]. Leptin 可通过激活多种信号通路如 c-Jun 氨基末端激酶 / 信号转导激活转录因子 3 (JNK/STAT3) 信号级联^[35]、PDGF 通路或 PI3K 通路^[36], 调控靶细胞的生长、增生和分化等生物学活动, 其在 PSC 活化和 ECM 产生中的作用目前还不明确.

3 核转录因子在胰纤维化中的作用

核转录因子是一组正常情况下存在于胞质中的蛋白质, 具有 5-7 个特异的核酸结合序列, 经激活后能够转移至核内与双链 DNA 结合, 激活结合序列下游多种基因的转录与表达. 目前研究表明多种核转录因子如 NF- κ B, 蛋白活化转录因子 1 (AP-1), 过氧化物酶体增生物激活受体 γ (PPAR- γ) 和 Krüppel 样转录因子 6 (KLF6) 等对于 PSC 的激活以及调节胶原的表达具有重要作用.

3.1 NF- κ B 多效性转录因子 NF- κ B 由 Rel 蛋白家族 (p65, p50, p53, c-Rel 和 RelB) 组成同源或异源二聚体, 是众多促炎递质 (如 TNF- α 和 IL-1) 基因表达的主要调控子^[37]. 在哺乳动物细胞中典型的 NF- κ B 由 p65/p50 构成异源二聚体, 细胞因子、丝裂原、紫外线等刺激因素可诱导其合成. 细胞内 NF- κ B 的活力取决于内源性抑制蛋白 I κ B- α 的特性^[38], I κ B- α 与 NF- κ B 在胞质内结合成无活性的复合体, 直接使 NF- κ B 失活. 在各种刺激因素作用下, 细胞因子介导的细胞信号通路激活, 蛋白酶自磷酸化导致 I κ B- α 降解, 活性 NF- κ B 从复合体中释放. 此时, 活性 NF- κ B 二聚体转运至核内, 与特异性 DNA 序列 (包括 I κ B- α 编码基因) 结合调控基因的转录^[37]. 在刺激开始的数小时内, 随着 NF- κ B 活性的增强, 通过负反馈机制 I κ B- α 表达增加并在胞质中逐渐积聚, I κ B- α 与 NF- κ B 再次结合使之回复到无活性状态^[39]. 研究表明, IL-6, IL-8, KC 等细胞因子启动子中存在 NF- κ B 结合位点, 多种细胞株中这些细胞因子的表达都受到 NF- κ B 的调控^[40-41]. 许多研究证实, HSC 的活化与 NF- κ B 活性升高有关^[42], 在活化的 HSC 中 NF- κ B 活性升高, 主要是经典的 p65/p50 表达升高, 同时 p65 同源二聚体呈低水平升高, 此外一种未明的 NF- κ B DNA 结合物也显著升高. 活化 NF- κ B 的调控机制尚不清楚, 可能与胞质内和核内 I κ B- α 的表达持续减少有关^[43]. NF- κ B 在炎症、损伤和细胞凋亡中起关键作用, 其在 AP 炎症早期阶段活性快速升高, 并可被 TNF- α 中和抗体所抑制从而改善蛙皮素诱导的胰腺炎症过程^[44]. NF- κ B 在胰腺中的作用目前知之甚少, 对 PSC 是否具有和 HSC 类似的活化作用还有待于进一步研究证实.

3.2 PPAR- γ 过氧化物酶体增生物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 属核激素受体超家族成员, 最早报道其在脂肪组织中高水平表达, 并在脂肪细胞增生中起关键作用^[45-46]. PPAR- γ 属于配体激活的转录因子, 可调控组织的生长、增生和炎症反应. 核受体 PPAR- γ 的配体包括多链不饱和脂肪酸的氧化代谢产物和前列腺素 J 类物质^[47]. 实验研究表明, PPAR- γ 配体罗格列酮和 15 d-PGJ2 可抑制 PDGF 诱导的 PSC 增生,

减少 α -SMA 和 α 1 前胶原 mRNA 的表达, 其中 15 d-PGJ2 可抑制 I κ B- α 的降解而降低 NF- κ B 的活性^[48]. PPAR- γ 配体可明显减轻胰腺炎症和纤维化进程, 初步显示其在慢性胰腺炎和纤维化的治疗上具有较好的应用前景.

3.3 Krüppel 样转录因子 Krüppel 样转录因子 (Krüppel-like transcription factor, KLF) 家族成员包括 SP1, 基本转录元件结合蛋白 1 (BTEB1) 和 KLF6 (前称 Zf9) 等, 具有调控 α 1 I 型胶原基因转录的生物学作用^[49-51]. 在活化的 HSC 中, 许多致纤维化因子如 α 1 I 型胶原、TGF β 1、TGF β R I 和 II 等编码基因调控区都富含 GC 序列和 GT 或 CACCC 盒, 这些序列是 KLF 转录因子基因家族成员的识别位点. 该家族成员以含 3 个锌指结构为共同特征, 可与上述特定的 DNA 识别位点相结合调控基因的表达^[52]. 在活化的 HSC 中, SP1 DNA 结合活性和蛋白表达受转录后机制调节. 最近研究发现, KLF6 可能就是一种潜在的关键调控子, 在活化的“肌纤维母细胞样”HSC 中, KLF6 基因转录在 HSC 活化的超早期阶段即被诱导, 并且持续表达^[51]. 除了刺激 α 1 I 型胶原基因转录外, KLF6 也是 TGF- β 1 通路中几种关键信号分子基因转录的调控子^[53-54]. KLF 家族在 PSC 活化和胰纤维化发生中的作用目前还不清楚, 着眼于 KLF 家族各成员对活化 PSC 中 ECM 表达的影响, 以找出胰纤维化形成的关键作用“靶点”, 可能对于调控胰纤维化进程具有重要意义.

4 小结

胰纤维化的形成与 PSC 活化密切相关, 而 PSC 活化和 ECM 的产生是由复杂的信号网络通路所介导的, 多种细胞因子、核转录因子参与了这一重要过程^[55-60]. IL 与炎症反应有关, 其中 IL-1, IL-6 和 IL-8 主要发挥促炎作用, 可能是潜在的活化 PSC 的递质; IL-10 则具有抑炎效应, 并且调控星状细胞中胶原的合成, 可能具有部分阻断早期纤维化进程的作用. 生长因子 TGF- β 1 和 PDGF 在 PSC 生长、增生、分化、迁移和促进 ECM 合成过程中发挥了关键作用, 信号分子 Smad 家族成员和 ERK 分别在两种不同而又相互联系的信号通路中扮演了重要角色. 信号级联最终通过活化的转录因子, 与特定的 DNA “靶位” 结合而发挥对靶基因表达的调控作用. NF- κ B 和 KLF 家族能促进 PSC 分化、增生和增加 ECM 合成, 而 PPAR- γ 及其配体可抑制纤维化相关基因的表达, 转录因子在靶基因调控方面的作用值得重视. 进一步找出 PSC 活化和致纤维化关键的细胞因子、信号分子和调控子可能是今后研究胰纤维化的分子发生机制和探索新的有效治疗方法的重要课题.

5 参考文献

- 1 Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2256-2270
- 2 Apte MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998;43:128-133

- 3 Bachem M, Schneider E, Grobe H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grunert A, Adler G. Identification, culture and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998;115:421-432
- 4 Haber PS, Keogh GW, Apte MV, Moran CS, Stewart NL, Crawford DH, Pirola RC, McCaughan GW, Ramm GA, Wilson JS. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am J Pathol* 1999;155:1087-1095
- 5 Apte MV, Haber PS, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut* 1999;44:534-541
- 6 Masamune A, Satoh M, Kikuta K, Suzuki N, Shimosegawa T. Establishment and characterization of a rat pancreatic stellate cell line by spontaneous immortalization. *World J Gastroenterol* 2003;9:2751-2758
- 7 Kikuta K, Masamune A, Satoh M, Suzuki N, Shimosegawa T. 4-hydroxy-2, 3-nonenal activates activator protein-1 and mitogen-activated protein kinases in rat pancreatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2004;10:2344-2351
- 8 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;58:837-858
- 9 Ikejire N. The vitamin A-storing cells in the human and rat pancreas. *Kurume Med J* 1990;37:67-81
- 10 Wells RG, Crawford JM. Pancreatic stellate cells: the new stars of chronic pancreatitis? *Gastroenterology* 1998;115:491-493
- 11 Schuppan D, Koda M, Bauer M, Hahn EG. Fibrosis of liver, pancreas and intestine: common mechanisms and clear targets? *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:366-370
- 12 Mews P, Phillips P, Fahmy R, Korsten M, Pirola R, Wilson J, Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;50:535-541
- 13 Berberat PO, Friess H, Buchler MW. Chronic pancreatitis-new pathophysiological concepts. *Swiss Surg* 2000;6:227-230
- 14 Menke A, Geerling I, Giehl K, Vogelmann R, Reinshagen M, Adler G. Transforming growth factor-beta-induced upregulation of transforming growth factor-beta receptor expression in pancreatic regeneration. *Biochim Biophys Acta* 1999;1449:178-185
- 15 Ebert M, Kasper HU, Hernberg S, Friess H, Buchler MW, Roessner A, Korc M, Malfertheiner P. Overexpression of platelet-derived growth factor(PDGF)B chain and type beta PDGF receptor in human chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:567-574
- 16 Xie MJ, Motoo Y, Su SB, Sawabu N. Expression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interferon-gamma in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat. *Pancreas* 2001;22:400-408
- 17 Hanck C, Rossol S, Hartmann A, Singer MV. Cytokine gene expression in peripheral blood mononuclear cells reflects a systemic immune response in alcoholic chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999;26:137-145
- 18 Marra F, Gentilini A, Pinzani M, Choudhury GG, Parola M, Herbst H, Dianzani MU, Laffi G, Abboud HE, Gentilini P. Phosphatidylinositol 3-kinase is required for platelet-derived growth factor's actions on hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1997;112:1297-1306
- 19 Slater SD, Williamson RC, Foster CS. Expression of transforming growth factor-beta 1 in chronic pancreatitis. *Digestion* 1995;56:237-241
- 20 Vogelmann R, Ruf D, Wagner M, Adler G, Menke A. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF- β 1 transgenic mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G164-G172
- 21 Kruse ML, Hildebrand PB, Timke C, Folsch UR, Schmidt WE. TGF β 1 autocrine growth control in isolated pancreatic fibroblastoid cells/stellate cells *in vitro*. *Regul Pept* 2000;90:47-52
- 22 Schneider E, Schmid-Kotsas A, Zhao J, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Adler G, Waltenberger J, Grunert A, Bachem MG. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C532-C543
- 23 Claesson-Welsh L. Platelet-derived growth factor receptor signals. *J Biol Chem* 1994;269:32023-32026
- 24 Carloni V, Pinzani M, Giusti S, Romanelli RG, Parola M, Bellomo G, Failli P, Hamilton AD, Sebt SM, Laffi G, Gentilini P. Tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase by PDGF is dependent on ras in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2000;31:131-140
- 25 Lewis TS, Shapiro PS, Ahn SG. Signal transduction through MAP kinase cascades. *Adv Cancer Res* 1998;74:49-139
- 26 Luttenberger T, Schmid-Kotasis A, Menke A, Siech M, Beger H, Adler G, Grunert A, Bachem MG. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. *Lab Invest* 2000;80:47-55
- 27 Di Sebastiano P, Di Mola FF, Di Febbo C, Baccante G, Porreca E, Innocenti P, Friess H, Buchler MW. Expression of interleukin 8(IL-8) and substance P in human chronic pancreatitis. *Gut* 2000;47:423-428
- 28 Madro A, Celinski K, Slomka M. The role of pancreatic stellate cells and cytokines in the development of chronic pancreatitis. *Med Sci Monit* 2004;10:RA166-RA170
- 29 Cook JW, Karakozis S, Kim D, Provido H, Gongora E, Kirkpatrick JR. Interleukin-10 attenuates proinflammatory cytokine production and improves survival in lethal pancreatitis. *Am Surg* 2001;67:237-241
- 30 Wang SC, Ohata M, Schrum L, Rippe RA, Tsukamoto H. Expression of interleukin 10 by *in vitro* and *in vivo* activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 1998;273:302-308
- 31 Demols A, Van Laethem JL, Quertinmont E, Degraef C, Delhaye M, Geerts A, Deviere J. Endogenous interleukin-10 modulates fibrosis and regeneration in experimental chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G1105-G1112
- 32 Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002;35:762-771
- 33 Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, Lang T, Fukuda T, Yamashina S, Kitamura T, Sato N. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002;122:1399-1410
- 34 Potter JJ, Mezey E. Leptin deficiency reduces but does not eliminate the development of hepatic fibrosis in mice infected with schistosoma mansoni. *Liver* 2002;22:173-177
- 35 Lang T, Ikejima K, Yoshikawa M, Enomoto N, Iijima K, Kitamura T, Takei Y, Sato N. Leptin facilitates proliferation of hepatic stellate cells through up-regulation of platelet-derived growth factor receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:1091-1095
- 36 Baldwin AS Jr. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996;14:469-481
- 37 Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF- κ B and Rel proteins: evolutionary conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998;16:225-260
- 38 Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: The control of NF- κ B activity. *Annu Rev Immunol* 2000;18:621-663
- 39 Ohmori Y, Fukumoto S, Hamilton TA. Two structurally distinct κ B sequence motifs cooperatively control LPS-induced KC gene transcription in mouse macrophages. *J Immunol* 1995;155:3593-3600
- 40 Wulczyn FG, Krappmann D, Scheidereit C. The NF- κ B/Rel and I κ B gene families: mediators of immune response and inflammation. *J Mol Med* 1996;74:749-769

- 41 Hellerbrand C, Jobin C, Licato LL, Sartor RB, Brenner DA. Cytokines induce NF- κ B in activated but not in quiescent rat hepatic stellate cells. *Am J Physiol* 1998;275(2Pt1):G269-G278
- 42 Hellerbrand C, Jobin C, Iimuro Y, Licato L, Sartor RB, Brenner DA. Inhibition of NF- κ B in activated rat hepatic stellate cells by proteasome inhibitors and an I κ B super-repressor. *Hepatology* 1998;27:1285-1295
- 43 Elsharkawy AM, Wright MC, Hay RT, Arthur MJ, Hughes T, Bahr MJ, Degitz K, Mann DA. Persistent activation of nuclear factor-kappa B in cultured rat hepatic stellate cells involves the induction of potentially novel Rel-like factors and prolonged changes in the expression of I κ B family proteins. *Hepatology* 1999;30:761-769
- 44 Gukovsky I, Gukovskaya AS, Blinman TA, Zaninovic V, Pandol SJ. Early NF- κ B activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 1998;275(6Pt1):G1402-G1414
- 45 Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;240:889-895
- 46 Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994;79:1147-1156
- 47 Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995;83:803-812
- 48 Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Sakai Y, Satoh A, Shimosegawa T. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor- γ block activation of pancreatic stellate cells. *J Biol Chem* 2002;277:141-147
- 49 Rippe RA, Almounajed G, Brenner DA. Sp1 binding activity increases in activated Ito cells. *Hepatology* 1995;22:241-251
- 50 Chen A, Davis BH. The DNA binding protein BTEB mediates acetaldehyde-induced Jun N-terminal kinase-dependent α 1(I)collagen gene expression in rat hepatic stellate cells. *Mol Cell Biol* 2000;20:2818-2826
- 51 Ratzliff V, Lalazar A, Wong L, Dang Q, Collins C, Shaulian E, Jensen S, Friedman SL. Zf9, a Kruppel-like transcription factor up-regulated in vivo during early hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9500-9505
- 52 Turner J, Crossley M. Mammalian Kruppel-like transcription factors: more than just a pretty finger. *Trends Biochem Sci* 1999;24:236-240
- 53 Kim Y, Ratzliff V, Choi SG, Lalazar A, Theiss G, Dang Q, Kim SJ, Friedman SL. Transcriptional activation of transforming growth factor beta1 and its receptors by the Kruppel-like factor Zf9/core promoter-binding protein and Sp1. Potential mechanisms for autocrine fibrogenesis in response to injury. *J Biol Chem* 1998;273:33750-33758
- 54 Kojima S, Hayashi G, Shimokado K, Suzuki Y, Shimada J, Crippa MP, Friedman SL. Transcriptional activation of urokinase by the Kruppel-like factor Zf9/COPEB activated latent TGF-beta 1 in vascular endothelial cells. *Blood* 2000;15:1309-1316
- 55 Ellenrieder V, Schneiderhan W, Bachem M, Adler G. Fibrogenesis in the pancreas. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004;49:40-46
- 56 Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function. *Mol Cancer* 2004;3:26
- 57 Shimizu K, Shiratori K, Kobayashi M, Kawamata H. Troglitazone inhibits the progression of chronic pancreatitis and the profibrogenic activity of pancreatic stellate cells via a PPARgamma-independent mechanism. *Pancreas* 2004;29:67-74
- 58 Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Suzuki N, Shimosegawa T. Protease-activated receptor-2-mediated proliferation and collagen production of rat pancreatic stellate cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:651-658
- 59 McCarroll JA, Phillips PA, Kumar RK, Park S, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Pancreatic stellate cell migration: role of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) pathway. *Biochem Pharmacol* 2004;67:1215-1225
- 60 Ohnishi H, Miyata T, Yasuda H, Satoh Y, Hanatsuka K, Kita H, Ohashi A, Tamada K, Makita N, Iiri T, Ueda N, Mashima H, Sugano K. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions. *J Biol Chem* 2004;279:8873-8878

编辑 潘伯荣 审读 张海宁