

胰腺星状细胞活化相关因子研究进展

余晓云, 陈婕, 侯晓华

余晓云, 陈婕, 侯晓华, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科 湖北省武汉市 430022

通讯作者: 陈婕, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科. chj@medmail.com.cn

电话: 027-85726381

收稿日期: 2006-04-26 接受日期: 2006-05-24

摘要

胰腺纤维化是慢性胰腺炎主要的病理学变化, 而活化的胰腺星状细胞(PSC)是纤维化过程的主要效应细胞. 多种细胞因子, 如转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、结缔组织生长因子(CTGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、白细胞介素-10 (IL-10)等及氧自由基, 细胞内压力等因素, 通过各自的作用来影响PSC的活性. 最终通过有丝分裂原活化蛋白激酶途径(MAPK)、Smad信号转导蛋白、过氧化物酶体增生激活受体- γ (PPAR- γ)等细胞内信号调节PSC的活化及胰腺炎症和纤维化过程.

关键词: 胰腺星状细胞; 胰腺纤维化

余晓云, 陈婕, 侯晓华. 胰腺星状细胞活化相关因子研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(20):2009-2013

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2009.asp>

0 引言

慢性胰腺炎(CP)是由于各种原因所致的胰腺实质进展性炎症, 可引起胰腺坏死、纤维化, 腺泡和胰岛细胞萎缩消失, 导致胰腺组织结构和功能不可逆的损害^[1]. 胰腺纤维化是慢性胰腺炎主要的病理学变化, 而活化的胰腺星状细胞(PSC)作为纤维化主要效应细胞的地位也越来越明确. 目前关于胰腺纤维化机制的研究主要集中于细胞外介质和细胞内信号通路对PSC活化的影响等方面. 现就以上研究做一综述.

1 PSC及其在胰腺纤维化中的作用

1998年Bachem *et al*^[2]从人和大鼠胰腺基质中分离出能产生 I, III型胶原、纤维结合蛋白(Fn)和层黏连蛋白(Ln)等细胞外基质的细胞, 该细胞位于胰腺小叶间和腺泡周围区, 围绕邻近腺细胞

基底部, 与纤维化区肌成纤维细胞相似, 故将其命名为PSC. 胰腺纤维化的本质是以胶原为主的细胞外基质(ECM)合成增多, 而降解相对减少, 两者失去动态平衡状态, 导致过多的ECM沉积. 多项研究表明, 活化的PSC是损伤胰腺中ECM的主要来源^[3-4]. 正常胰腺内PSC为静止状态, 不具备促纤维化作用. 胰腺损伤时各种刺激因子使其激活、细胞增生、胞质内脂滴(视黄醇)消失、呈 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)染色阳性的肌成纤维样细胞转化, 并伴随 I, III型胶原、Fn、Ln大量生成及不规则沉淀, 而逐步形成纤维化. 此过程近来已在动物模型及CP患者的胰腺组织中得到证实^[5].

2 PSC活化信号的细胞外介质

2.1 细胞因子 近年来, 越来越多的文献资料表明, 细胞因子在慢性胰腺炎的炎症和纤维化的调节中起到重要作用, 其中主要的有TGF- β , CTGF, PDGF和IL-10等. 这些因子具有促炎或抗炎作用, 可通过协同、拮抗或补充作用来影响PSC的活性.

2.1.1 转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) TGF- $\beta 1$ 是一种多功能细胞因子, 通过在细胞表面与其受体(R I, R II)结合形成复合物并进行信号传递, 从而调节细胞的生长和分化, 刺激细胞基质的合成, 抑制其降解, 在组织修复和纤维化形成中发挥重要作用, 是目前较为明确的促纤维化生成因子. 在胰腺纤维化的形成过程中, TGF- $\beta 1$ 以PSC为细胞媒介诱发纤维化形成. 有研究显示, PSC能自身合成TGF- $\beta 1$, 提示该细胞可能是胰腺组织中TGF- $\beta 1$ 的主要细胞来源^[6]. TGF- $\beta 1$ 也可激活PSC, 导致后者向成纤维细胞分化并分泌多种细胞外基质, 如 I 型胶原和Fn等^[7]. 过度表达TGF- $\beta 1$ 的转基因小鼠的胰腺形态类似于慢性胰腺炎的形态学特点. Vogelmann *et al*^[8]应用这些转基因小鼠模型, 描述了胰腺纤维化的组成特点和有关的纤维化基因. 小鼠出生后14 d, 纤维化组织主要由 I 型和III型胶原组成, 此时TGF mRNA

■背景资料

慢性胰腺炎(CP)是由于各种原因所致的胰腺实质的进展性炎症, 最终可导致胰腺组织纤维化和胰腺外分泌功能不全. 活化的胰腺星状细胞(PSC)是产生细胞外基质的主要细胞, 在纤维化过程中起重要作用.

■ 研发前沿

目前研究发现多种细胞因子和信号途径参与了PSC的活化过程,这些因子具有促炎或抗炎作用,可通过协同、拮抗或补充作用来影响PSC的活性,起到促进或抑制胰腺纤维化形成的作用。

水平也有所增加。在70 d, 由于Ln的沉积增加而使ECM合成增加, PSC数目也随着时间进行性增加, 表明TGF- β 1通过早期促进PSC活化和I, III型胶原沉积来介导胰腺纤维化。Yoo *et al*^[9]通过对选择性TGF- β 1 II型受体显性负变株(pS2-dnR II)小鼠和野生型小鼠进行反复急性胰腺损伤导致胰腺纤维化, 发现pS2-dnR II小鼠由于减少ECM蛋白, 如I型胶原、Ln和ICAM-1的合成, 以及转录因子包括核因子(NF)- κ B和AP-1的DNA连接活性, 导致炎症反应相关的早期基因的诱导显著降低, 因而比野生型小鼠的胰腺纤维化显著减轻。其他研究也表明, 通过阻断TGF- β 1活性, 不仅可以减少胰腺纤维化, 还能通过防止腺泡细胞凋亡来保护胰腺组织免于慢性损伤^[10]。

2.1.2 激活素A 激活素A是一种分子量为25 kDa的同型二聚体蛋白质, 属TGF- β 超家族成员, 可调节多种细胞的生长和分化。激活素A在胰腺主要存在于胰岛的A细胞和D细胞, follistatin作为内源性激活素A结合蛋白, 可阻断后者的效应。Ohnishi *et al*^[11]通过检测PSC的激活素A受体、PSC培养液中激活素A和TGF- β 1 mRNA及其活性, 以及细胞分泌胶原蛋白的含量, 发现激活素A是大鼠PSC的自分泌激活物质, 激活素A与TGF- β 1相互作用共同促进PSC激活并合成细胞外基质。Follistatin通过阻断激活素A的自分泌, 减少PSC表达和分泌TGF- β 1, 抑制PSC的活化及分泌胶原蛋白。因此, follistatin可望用于胰腺纤维化的治疗。

2.1.3 结缔组织生长因子(CTGF) 基础研究发现, CTGF为分泌型蛋白CNN家族成员之一, 能够根据不同的细胞来源激发相应细胞的有丝分裂、趋化作用、细胞增生及细胞外间质形成, 甚至是分化和凋亡。Abreu *et al*^[12]发现, 当CTGF存在时, TGF- β 1与其所有的三种结合受体蛋白-p聚糖、I型和II型受体的交联均增加, 当予以CTGF的中和抗体后, TGF- β 1的促纤维化作用即被抑制, 提示CTGF和TGF- β 1具有协同作用。同时, TGF- β 1可以时间和剂量依赖性的加强pCTGF-luc的活性, 在短时间内刺激CTGF基因启动子的高水平表达^[13]。

2.1.4 血小板衍生生长因子(PDGF) PDGF是PSC活化和细胞外基质形成的重要刺激因子^[14], 但是PDGF在PSC活化中的分子机制还不清楚。体外培养的活化PSC表达PDGF- α 和 β 受体, PDGF-BB诱导其受体自体磷酸化, 继而活化PI-3激酶, ERK通路, ERK通路可调节PDGF-BB所引起的

PSC增生和迁移, 而阻断ERK通路可以完全阻断PSC的增殖, 并阻断约50%的细胞迁移^[15]。

2.1.5 白细胞介素-10 (IL-10) IL-10是一种能有效抗纤维化的细胞因子, 内源性IL-10可限制胰腺腺体萎缩、纤维化, 并可下调胰腺腺泡细胞和间质细胞中TGF- β 1的释放和在胰内的表达^[16-18]。Demols *et al*^[16]在对IL-10基因敲除小鼠和C57BL/6小鼠(对照组)诱导胰腺炎的试验中发现, IL-10基因敲除小鼠的胰腺组织损伤和纤维化程度比对照组更严重, 其血浆TGF- β 1水平、胰腺导管细胞和间质细胞的转录和表达以及活化PSC的数量均明显增高。

2.2 氧化应激 在实验性慢性胰腺炎和临床观察发现, 氧化应激在胰腺纤维化中具有一定作用^[19-20]。Zeki *et al*^[21]在WBN/Kob大鼠胰腺组织中发现, 氧自由基水平随着胰腺纤维化样改变逐渐增高, 而SOD活性降低。Yoo *et al*^[22]应用一种具有抗炎及抗氧化作用的化学物质DA-9601对蛙皮素诱导的慢性胰腺炎小鼠进行干预, 发现干预组小鼠胰腺炎症明显减轻, 其髓过氧化物酶活性降低, 而保护性蛋白, 如热休克蛋白-70和亲金属蛋白较对照组明显增多。同时, DA-9601也可减少离体培养的PSC α -SMA和I型胶原的表达。因此, 以上研究提示在慢性胰腺炎纤维化发生中存在氧化应激, 氧自由基在DNA氧化损伤和慢性胰腺损伤中起重要作用。

2.3 细胞内压力 Watanabe *et al*^[23]通过向压力负荷仪器中增加压缩氮气来增加体外培养的大鼠PSC内压力。研究表明, 压力的应用主要增加了5-溴脱氧尿苷的掺入和 α -SMA的表达。此外, 压力迅速增加了p44/42和p38 MAPK的磷酸化。MEK拮抗剂和p38 MAPK拮抗剂可抑制压力诱导的细胞增生和 α -SMA表达。同时, 压力也可促进TGF- β 1分泌、I型胶原mRNA的表达和胶原的分泌。结果证实, 压力本身可活化大鼠PSC, 增加胰腺组织的压力可加速慢性胰腺炎胰腺纤维化的进展。

3 调节PSC活化的细胞内信号

近几年, 国内外对调节PSC功能的信号转导通路的研究逐步深入, 对PSC活化的细胞内信号转导机制的认识, 有望为抑制胰腺纤维化提供新的方法。目前, 有关PSC内信号通路的研究主要集中于有丝分裂原活化蛋白激酶途径(MAPK)和PSC活化的转录调控等方面。

3.1 有丝分裂原活化蛋白激酶途径(MAPK)

MAPK是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸特异性的蛋白激酶家族. 研究证实, MAPKs信号转导通路存在于大多数细胞内, 在将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内, 并引起细胞生物学反应(如细胞增殖、分化、转化及凋亡等)的过程中具有至关重要的作用^[24-27]. MAPK超家族的三个重要成员为细胞外信号调节蛋白激酶(ERK), p38和c-Jun N端蛋白激酶(JNK). Jaster *et al*^[28]研究证实, PSC活化过程与ERK信号级联的活性有关, 在PSC呈现肌成纤维细胞之前的早期阶段即有ERK 1/2的活化. McCarroll *et al*^[29]用乙醇-乙醛孵育鼠胰腺星状细胞, 通过对细胞溶解产物进行激酶测定来评价ERK 1/2, JNK和p38激酶的活性. 结果显示乙醇-乙醛可增加PSC的MAPK通路中3个家族成员的活性, 并使 α -SMA表达增加, p38阻滞剂SB203580能抑制持续培养的PSC的自发活化^[30]. 提示, MAPK在PSC活化的过程中起重要作用^[31].

3.2 Smad Smad是TGF信号通路中重要的信号转导蛋白, Smad转录因子在将TGF受体衍生信号转导入细胞核的过程中起关键作用^[32-33]. Ohnishi *et al*^[34]研究发现, TGF通过Smad2依赖途径促进PSC的活化, 而用包含Smad2显性负相表达的腺病毒感染PSC后可抑制PSC的活化. 此外, TGF还可通过ERK依赖途径增加其mRNA表达, 进一步促进PSC的活化. 因此, 以上资料证实, Smad2, ERK依赖途径在TGF调节PSC活化的过程中起重要作用.

3.3 过氧化物酶体增生物激活受体- γ (PPAR- γ) PPAR- γ 是细胞核激素受体超家族成员之一, 在脂肪组织中高表达, 对脂肪细胞的分化起关键作用^[35]. 近来研究表明, PPAR- γ 在阻断PSC的活化中具有一定作用, PPAR- γ 配体曲格列酮通过PPAR- γ 机制的介导, 作为PSC体外活化的拮抗剂, 能减少PSC的增生和 α -SMA的表达, 减轻胰腺炎症和纤维化进程^[36].

此外, 多项研究已证实, 基因突变在胰腺炎的进展中起重要作用. 遗传学研究表明, 阳离子胰蛋白酶原基因功能突变的增加、分泌性胰蛋白酶抑制剂(SPINK 1)功能突变或缺失或调节胰腺分泌功能和损伤后炎症反应的相关基因功能缺陷等, 都与胰腺炎症和纤维化有关^[37-38]. 由于胰腺纤维化形成的机制尚未完全明确, 目前尚无抗胰腺纤维化的特异性治疗. 但是, 随着对纤维化主要效应细胞——PSC研究的深入, 通过抑制细胞因子对ECM合成的刺激、抗氧化或阻断活

化信号通路等来抑制PSC活化已成为其研究热点^[10,22,30,39-41]. 同时, 由于胰腺纤维化和肝纤维化具有相似的形成机制, 某些抗肝纤维化的药物(如血管紧张素受体拮抗剂、丹参等)可能对胰腺纤维化有一定抑制作用^[42-43]. 研究表明, 活化的PSC不能从肌成纤维细胞样表型转化成静止状态, 其降解主要通过细胞凋亡来完成^[44]. 因此, 通过诱导活化PSC凋亡来抑制ECM沉积, 从而减轻胰腺纤维化程度, 将为抗胰腺纤维化提供新的治疗思路.

4 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 Bachem MG, Schneider E, Gross 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
- 3 Jaskiewicz K, Nalecz A, Rzepko R, Sledzinski Z. Immunocytes and activated stellate cells in pancreatic fibrogenesis. *Pancreas* 2003; 26: 239-242
- 4 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
- 5 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
- 6 Shek FW, Benyon RC, Walker FM, McCrudden PR, Pender SL, Williams EJ, Johnson PA, Johnson CD, Bateman AC, Fine DR, Iredale JP. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am J Pathol* 2002; 160: 1787-1798
- 7 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
- 8 Vogelmann R, Ruf D, Wagner M, Adler G, Menke A. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF-beta1 transgenic mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G164-G172
- 9 Yoo BM, Yeo M, Oh TY, Choi JH, Kim WW, Kim JH, Cho SW, Kim SJ, Hahm KB. Amelioration of pancreatic fibrosis in mice with defective TGF-beta signaling. *Pancreas* 2005; 30: e71-e79
- 10 Nagashio Y, Ueno H, Imamura M, Asaumi H, Watanabe S, Yamaguchi T, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Inhibition of transforming growth factor beta decreases pancreatic fibrosis and protects the pancreas against chronic injury in mice. *Lab Invest* 2004; 84: 1610-1618

■创新盘点

本文对调节PSC活化的细胞外介质和细胞内信号转导通路两方面进行了综述, 较系统、全面的阐述了目前胰腺纤维化形成机制的研究进展.

■应用要点

胰腺纤维化及其
所致的胰腺外分
泌功能不全严重
影响患者的生活
质量,深入了解
PSC的活化机制,
将为进一步研究
抑制胰腺纤维化
及治疗慢性胰腺
炎的方法提供重
要的理论依据。

- 11 Ohnishi N, Miyata T, Ohnishi H, Yasuda H, Tamada K, Ueda N, Mashima H, Sugano K. Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis. *Gut* 2003; 52: 1487-1493
- 12 Abreu JG, Ketpura NI, Reversade B, De Robertis EM. Connective-tissue growth factor (CTGF) modulates cell signalling by BMP and TGF-beta. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 599-604
- 13 Sun YW, Zhang YP, Qiao MM, Fu H, Yuan YZ. The study of regulation of connective tissue growth factor gene promoter by transforming growth factor beta1 in pancreatic stellate cells. *Zhonghua Yiyue Zazhi* 2004; 84: 1240-1242
- 14 Luttenberger T, Schmid-Kotsas 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
- 15 Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Kume K, Shimosegawa T. Differential roles of signaling pathways for proliferation and migration of rat pancreatic stellate cells. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199: 69-84
- 16 Demols A, Van Laethem JL, Quertinmont E, Degraef C, Delhay 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
- 17 Zhang LJ, Zheng WD, Shi MN, Wang XZ. Effects of interleukin-10 on activation and apoptosis of hepatic stellate cells in fibrotic rat liver. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1918-1923
- 18 Shi MN, Huang YH, Zheng WD, Zhang LJ, Chen ZX, Wang XZ. Relationship between transforming growth factor beta1 and anti-fibrotic effect of interleukin-10. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2357-2362
- 19 Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Kandefers-Szerszen M. Alcohol-related cirrhosis with pancreatitis. The role of oxidative stress in the progression of the disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2001; 49: 139-146
- 20 Matsumura N, Ochi K, Ichimura M, Mizushima T, Harada H, Harada M. Study on free radicals and pancreatic fibrosis-pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor. *Pancreas* 2001; 22: 53-57
- 21 Zeki S, Miura S, Suzuki H, Watanabe N, Adachi M, Yokoyama H, Horie Y, Saito H, Kato S, Ishii H. Xanthine oxidase-derived oxygen radicals play significant roles in the development of chronic pancreatitis in WBN/Kob rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 606-616
- 22 Yoo BM, Oh TY, Kim YB, Yeo M, Lee JS, Surh YJ, Ahn BO, Kim WH, Sohn S, Kim JH, Hahm KB. Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and inflammation of cerulein-induced chronic pancreatitis in a mouse model. *Pancreatol* 2005; 5: 165-176
- 23 Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, Nomiyama Y, Taguchi M, Tashiro M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1175-G1181
- 24 Zhou FH, Foster BK, Zhou XF, Cowin AJ, Xian CJ. TNF-alpha Mediates p38 MAP Kinase Activation and Negatively Regulates Bone Formation at the Injured Growth Plate in Rats. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1075-1088
- 25 Lou H, Kaur K, Sharma AK, Singal PK. Adriamycin-induced oxidative stress, activation of MAP kinases and apoptosis in isolated cardiomyocytes. *Pathophysiology* 2006; 13: 103-109
- 26 Lee SD, Chang SH, Kuo WH, Ying TH, Kuo WW, Li PC, Hsu HH, Lu MC, Ting H, Huang CY. Role of mitogen-activated protein kinase kinase in Porphyromonas gingivalis-induced myocardial cell hypertrophy and apoptosis. *Eur J Oral Sci* 2006; 114: 154-159
- 27 施新岗, 李兆申, 贾一韬, 许永春, 满晓华, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭. 大鼠重症急性胰腺炎发病机制中p38丝裂原活化蛋白激酶的作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 653-656
- 28 Jaster R, Sparmann G, Emmrich J, Liebe S. Extracellular signal regulated kinases are key mediators of mitogenic signals in rat pancreatic stellate cells. *Gut* 2002; 51: 579-584
- 29 McCarroll JA, Phillips PA, Park S, Doherty E, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Pancreatic stellate cell activation by ethanol and acetaldehyde: is it mediated by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway? *Pancreas* 2003; 27: 150-160
- 30 Masamune A, Satoh M, Kikuta K, Sakai Y, Satoh A, Shimosegawa T. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase blocks activation of rat pancreatic stellate cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 8-14
- 31 Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Satoh A, Shimosegawa T. Alcohol activates activator protein-1 and mitogen-activated protein kinases in rat pancreatic stellate cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 36-42
- 32 ten Dijke P, Miyazono K, Heldin CH. Signaling inputs converge on nuclear effectors in TGF-beta signaling. *Trends Biochem Sci* 2000; 25: 64-70
- 33 Aoki H, Ohnishi H, Hama K, Ishijima T, Satoh Y, Hanatsuka K, Ohashi A, Wada S, Miyata T, Kita H, Yamamoto H, Osawa H, Sato K, Tamada K, Yasuda H, Mashima H, Sugano K. Autocrine loop between TGF-beta1 and IL-1beta through Smad3- and ERK-dependent pathways in rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C1100-C1108
- 34 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
- 35 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
- 36 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
- 37 Simon P, Weiss FU, Sahin-Toth M, Parry M, Nayler O, Lenfers B, Schneckeburger J, Mayerle J, Domschke W, Lerch MM. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122 --> Cys) that alters autoactivation and autodegradation

- of cationic trypsinogen. *J Biol Chem* 2002; 277: 5404-5410
- 38 Weiss FU, Simon P, Witt H, Mayerle J, Hlouschek V, Zimmer KP, Schnekenburger J, Domschke W, Neoptolemos JP, Lerch MM. SPINK1 mutations and phenotypic expression in patients with pancreatitis associated with trypsinogen mutations. *J Med Genet* 2003; 40: e40
- 39 Okamoto T, Yamada T, Kuno A, Ogawa K, Tang M, Sano H, Ohara H, Nakao H, Kataoka H, Shirai T, Itoh M. FTY720, an immunosuppressant, attenuates chronic pancreatitis in rats by suppressing T-cell infiltration. *Pancreas* 2005; 30: e64-e70
- 40 Jaster R, Brock P, Sparmann G, Emmrich J, Liebe S. Inhibition of pancreatic stellate cell activation by the hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor lovastatin. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 1295-1303
- 41 Emori Y, Mizushima T, Matsumura N, Ochi K, Tanioka H, Shirahige A, Ichimura M, Shinji T, Koide N, Tanimoto M. Camostat, an oral trypsin inhibitor, reduces pancreatic fibrosis induced by repeated administration of a superoxide dismutase inhibitor in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 895-899
- 42 Kuno A, Yamada T, Masuda K, Ogawa K, Sogawa M, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Nomura T, Joh T, Shirai T, Itoh M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Gastroenterology* 2003; 124: 1010-1019
- 43 刘成海, 刘平, 胡义扬, 朱大元. 丹酚酸B盐对转化生长因子- β 1刺激肝星状细胞活化与胞内信号转导的作用. *中华医学杂志* 2002; 82: 1267-1272
- 44 Klonowski-Stumpe H, Fischer R, Reinehr R, Luthen R, Haussinger D. Apoptosis in activated rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G819-G826

■同行评价

慢性胰腺炎发生的病理生理机制是胰腺疾病研究的热点之一. 本文对胰腺纤维化过程中多种细胞因子对胰腺星状细胞功能的影响、胰腺星状细胞活化的细胞内信号途径等进行了较详细的综述. 参考的文章数量较多, 内容新颖, 综述的重点突出, 条理性强, 观点明确, 结论合理.

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2006上海中日早期胃肠肿瘤国际研讨会通告

本刊讯 由上海市胃肠肿瘤重点学科、日本早期胃癌检诊协会、上海交通大学瑞金医院消化肿瘤学科群共同主办 “2006上海中日早期胃肠肿瘤国际研讨会” 将于2006-11-09/11在上海召开.

1 会议内容

由日本及香港专家主讲: 功能性消化不良和早期胃癌的临床识别; 根除*H pylori*预防胃癌研究; 内镜诊断早期胃癌的深度及组织学类型; 早期胃癌EMR、ESD及外科手术治疗; 早期胃癌和大肠癌标本处理及病理检查规范及国际共识意见; 大肠锯齿状腺瘤、大肠癌及新生癌的诊断, 外科手术及综合治疗.

由中国专家主讲: 放大内镜诊断早期胃癌; 中国早期胃癌临床现状及前景; 胃肠肿瘤腹腔镜治疗; 大肠侧向生长型肿瘤诊治; 大肠癌早期诊断及筛查; 胶囊内镜、双气囊小肠镜及小肠超声内镜诊断小肠肿瘤及临床评估.

2 征文

征文内容包括胃癌、大肠癌、小肠肿瘤基础研究、流行病学调查, 早期胃肠癌诊断及治疗. 论文(电子版)按中华消化杂志格式书写附500字以内中文摘要, 欢迎网上投稿. 截止日期: 2006-08-10. 来稿寄至: 上海市瑞金二路197号上海瑞金医院消化科 汤美萍 (请写明2006胃肠肿瘤大会稿件), 邮政编码: 200025. 联系电话: 021-64370045-665246, E-mail: wuyunlin1951@163.com.

会议将授予国家继续教育 I 类学分8分.