

胰腺星状细胞与胰腺癌的相互关系

倪建琦, 蒋小华, 汤文浩

■背景资料

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤, 预后极差。胰腺癌周围组织纤维化明显, 而活化的胰腺星状细胞在其中起着重要的作用。研究胰腺星状细胞在发展和转移中的作用可能会对胰腺癌的治疗提供新的治疗思路。

倪建琦, 蒋小华, 汤文浩, 东南大学附属中大医院普外科 江苏省南京市 210009

作者贡献分布: 本文的文献检索及撰写由倪建琦完成; 蒋小华、汤文浩审校。

通讯作者: 汤文浩, 210009, 江苏省南京市丁家桥87号, 东南大学附属中大医院普外科. tangwh126@jlonline.com

电话: 025-83272204 传真: 025-83272011

收稿日期: 2008-09-18 修回日期: 2008-10-21

接受日期: 2008-10-27 在线出版日期: 2008-11-28

Relationship between pancreatic stellate cells and pancreatic cancer

Jian-Qi Ni, Xiao-Hua Jiang, Wen-Hao Tang

Jian-Qi Ni, Xiao-Hua Jiang, Wen-Hao Tang, Department of General Surgery, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wen-Hao Tang, Department of General Surgery, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China. tangwh126@jlonline.com

Received: 2008-09-18 Revised: 2008-10-21

Accepted: 2008-10-27 Published online: 2008-11-28

Abstract

Pancreatic carcinoma is a highly malignant tumor in digestive tract, characterized by rapid progression, early metastasis, limited response to chemotherapy and radiotherapy, and an intense fibrotic reaction known as tumor desmoplasia. Carcinoma cells are surrounded by dense stroma consisting of myofibroblast-like cells, collagens, and fibronectin. Recent studies suggest that pancreatic stellate cells play an important role in this reaction and can stimulate pancreatic tumor cell proliferation, progression and metastasis. This review describes the discovery, activation pathway, interaction between pancreatic stellate cells and pancreatic tumor cells, and the role of pancreatic stellate cells in the process of pancreatic cancer initiation, progression, and metastasis.

Key Words: Pancreatic stellate cell; Pancreatic carcinoma; Stroma

Ni JQ, Jiang XH, Tang WH. Relationship between pancreatic stellate cells and pancreatic cancer. *Shijie*

Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(33): 3782-3786

摘要

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤, 其生长速度快、转移早, 对放射和化学治疗不敏感。胰腺癌重要的病理特征是癌组织周围有大量以成纤维细胞、胶原和纤维黏连蛋白等结缔组织聚集。目前已有文献报道, 活化的胰腺星状细胞在其中起着重要的作用; 更有研究认为, 胰腺星状细胞在胰腺癌的发生、发展和转移中亦可能起到一定的作用。本文就胰腺星状细胞和胰腺癌细胞之间的相互关系及其在胰腺癌发展和转移中的作用作一综述。

关键词: 胰腺星状细胞; 胰腺癌; 基质

倪建琦, 蒋小华, 汤文浩. 胰腺星状细胞与胰腺癌的相互关系. 世界华人消化杂志 2008; 16(33): 3782-3786

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3782.asp>

0 引言

胰腺癌是一种严重危害人类健康的消化系统疾病, 在欧美国家, 其为恶性肿瘤死因的第4位, 其发病率和死亡率相近, 5年生存率不到5%^[1]。胰腺癌生长速度快, 在早期就有转移, 对放射和化学疗法不敏感, 胰腺癌的病理特征是癌组织周围有大量以成纤维细胞、胶原和纤维黏连蛋白等结缔组织聚集^[2-5]。而近年的研究认为, 胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)从静止状态转化为活化状态, 并且通过和胰腺癌细胞相互作用可能促进胰腺癌的发展^[6-10]。

1 胰腺星状细胞的发现

对胰腺星状细胞的早期认识, 是通过对肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的不断实验和研究中积累起来的, 肝星状细胞是由Karl von Kupffer首先发现, 起初, 他被认为是巨噬内皮细胞^[11]。除了肝和胰腺以外, 星状细胞也存在于肾和肺等器官中^[12-13]。1982年日本学者Watari *et al*^[14]在鼠和人的胰腺组织中发现了Vit A贮存细胞, 能自发蓝绿色荧光; 在酒精性胰腺炎模型中, 观察

■同行评议者

崔云甫, 教授, 哈尔滨医科大学第二附属医院普外科

到该细胞位于胰腺纤维化区, 细胞形态与HSC类似. 1990年Ikejiri^[15]通过电子显微镜在正常人和大鼠胰腺内识别出这种细胞. 1997年Saotome *et al*^[16]在人胰腺腺泡周围发现类成纤维细胞, 当时将该细胞命名为胰腺腺泡周围成纤维细胞样细胞(periacinar fibroblast-like cell, PFC). 直到1998年Bachem *et al*^[17]从人和大鼠胰腺基质中分离能产生I、III型胶原、纤维黏连蛋白(fibronectin, FN)和成黏连蛋白(laminin, LN)等细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)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, 约占胰腺细胞数的3.99%, 与胰腺纤维化区肌成纤维细胞(myofibroblast)类似, 将该细胞命名为胰腺星状细胞(PSC). 现未见文献报道在胰岛中发现胰腺星状细胞.

2 胰腺星状细胞的生物学特性及其可能的活化机制

与HSC相似, PSC也存在静止和激活两种状态. 在正常的胰腺组织中, PSC呈静止状态, 胞内富含Vit A脂滴和油脂酸视黄醇, 具有摄取和酯化视黄醇的能力, 结蛋白(desmin)和神经胶质原酸性纤维蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)染色阳性. 当胰腺受损后, 发生细胞活化现象. PSC发生了形态学和功能学的双重变化, 表现为: 细胞体积变大, 增殖活跃; 脂质减少或丢失; α -平滑肌蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达阳性; 对细胞因子如血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)反应性增加; 分泌ECM, 尤其是I、III型胶原^[18-21]. 目前, PSC已知的生物学特性如下: 细胞增殖、迁移、合成和分泌ECM, 合成和分泌基质金属蛋白酶(matris metallo proteinases, MMP)和金属蛋白酶的抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP), 表达细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecules-1, ICAM-1), 维持胰腺的正常结构^[22-23]. 活化的PSC表达多种其他细胞所特有的蛋白, 比如肌细胞中的结蛋白(desmin)、星形胶质细胞中的GFAP、白细胞中的波形蛋白(vimentin)、神经上皮干细胞中的巢蛋白(Nestin)等^[24-25].

3 胰腺星状细胞和胰腺癌的相互作用关系

Yen *et al*^[26]研究证明, 在胰腺癌中发现大量SMA阳性的胰腺星状细胞位于胰腺癌周围. Apet *et al*^[27]

研究发现胰腺癌中的胰腺星状细胞desmin、SMA、GFAP染色阳性. 提示胰腺癌中存在胰腺星状细胞, 在胰腺癌的病理发展过程中可能起一定的作用. 研究证明胰腺癌细胞可以刺激胰腺星状细胞增殖和TIMP-1的生成. 反过来, 在体内和体外实验也经证明, 胰腺星状细胞可以促进胰腺癌的生长和转移^[28]. 有学者提出, 胰腺癌结缔组织中的大量星状细胞, 可能是由胰腺癌细胞释放的某些化学因子招募而来, 也可能是由癌细胞直接刺激星状细胞增殖而来. 下面就以他们两者之间的相互作用关系做一小结.

3.1 胰腺癌细胞促进PSC迁移, 并招募PSC到癌组织周围 Bachem *et al*^[20]用“wound assay”法发现, 用SW850、Mia-PaCa2、Panc1 3个胰腺癌细胞株上清液和PSC共培养, PSC向创面迁移, 并且几乎完全覆盖了创面. 进一步研究其中可能的机制, 发现胰腺星状细胞PDGF受体、成簇黏附激酶(focal adhesion kinase, FAK)和细胞外信号调节激酶(ERK)发生了磷酸化. 用ERK的阻滞剂PD-98059可以使PSC的移动明显受阻. 因此, 他们认为癌细胞释放的PDGF及PDGF受体, 以及FAK、RK的磷酸化在促进PSC的迁移过程中起着重要作用. 同时运用癌细胞和PSC作共培养发现, PSC向癌细胞方向移动, 运用PDGF的中和抗体或者PDGF受体阻滞剂可以使PSC的迁移明显受阻. 从而他们认为, 癌细胞是通过释放PDGF来刺激PSC迁移, 并招募PSC到癌组织周围.

3.2 癌细胞可以促进PSC活化增殖 Armstrong *et al*^[22]将胰腺癌细胞MIAPaCa-2、PANC1和AsPC-1的培养上清液作用于原代培养的PSC, 通过 $[H^3]$ 胸苷结合力判断PSC增殖情况. 培养16 h后, $[H^3]$ 胸苷结合力较常规培养的PSC增加6倍, 并具有浓度依赖性. 另有研究发现SW850、Mia-PaCa2、Panc1 3个胰腺癌细胞株上清液和PSC共培养, 用BrdU法发现, 以上3种细胞株上清液可以促进PSC增殖. 加入PDGF中和抗体后, PSC增殖情况明显减少^[20]. 另外, 已有实验证实, 胰腺癌细胞还能分泌TGF- β 1、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、IL-1、IL-6、IL-8、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等^[22-27]. 而TGF- β 1、PDGF、CTGF、IL-1、IL-6、IL-8、bFGF等均可刺激PSCs的增殖与活化^[29-30].

3.3 癌细胞可以促进PSC合成ECM 研究表明, 胰腺癌细胞可以在体内和体外生成I、II、IV型胶原纤维、层黏连蛋白以及表达基质金属蛋

■研发前沿

胰腺癌细胞促使胰腺星状细胞的活化并形成癌周纤维化组织, 研究胰腺星状细胞的活化机制及其对胰腺癌细胞的作用, 已成为研究胰腺癌及癌周基质之间关系的一个热点.

■相关报道

目前有关活化胰腺星状细胞在胰腺炎中的作用报道较多, 最近的研究发现, 胰腺癌组织中也存在胰腺星状细胞的活化, 但活化的胰腺星状细胞在胰腺癌中作用尚处于研究之中.

■创新盘点

本文就胰腺星状细胞的发现、活化途径、其与胰腺癌细胞之间的相互关系及其在胰腺癌发展和转移中的作用作一综述。

白酶诱导剂(emmprin)^[20,31]。但是现有研究认为胰腺癌中的大量纤维化组织是由活化的PSC产生, Bachem *et al*^[20]用MiaPaCa2、Panc1和SW850培养上清液与PSC作共培养,并用免疫荧光和RT-PCR测定PSC I、III型胶原的表达发现,以上3种培养上清液可以促进PSC生成I、III型胶原。并通过进一步研究发现,癌细胞可能通过释放FGF-2、TGF- β 1来刺激PSC合成ECM。Luttenberger *et al*^[21]也发现PDGF可以促进PSC合成ECM,而胰腺癌细胞本身即分泌PDGF。

3.4 活化的PSC促进胰腺癌细胞生长及转移
Bachem *et al*^[32]通过体外实验发现,与只注入胰腺癌细胞所形成的肿瘤比较,同时注入癌细胞和PSC所形成的肿瘤与人类体内胰腺癌组织结构更为相似,并且具有更快的生长速度和更大的体积。提出PSC可能通过3种机制刺激癌细胞增殖:(1)PSC释放某种生长因子刺激癌细胞,(2)PSC产生了癌细胞生长的微环境,(3)PSC可以抑制癌细胞凋亡;并通过实验数据推测第一种机制更有可能。Vonlaufen *et al*^[33]发现PSC通过分泌PDGF促进胰腺癌细胞增殖。腱糖蛋白-C(tenascin C, TNC)由PSC表达,是细胞外基质糖蛋白中一类具有重要生物活性的蛋白质分子;肿瘤细胞表面有膜联蛋白-2(annexin II),他是TNC的剪接受体的高亲和力受体。Esposito *et al*^[34]报道,胰腺癌组织中TNC和膜联蛋白-2 mRNA表达水平远高于正常胰腺组织。层粘连蛋白及纤维连接蛋白的作用均通过其整合素受体调节,而整合素受体又由肿瘤细胞表达^[28]。此外,胶原蛋白-1可促进胰腺导管腺癌的恶性程度增加^[22]。Bachem *et al*^[20]发现,胰腺癌细胞表达的EMMPRIN可以促进PSC合成MMP,他可降解ECM,破坏基底膜的完整性,有利于肿瘤的侵袭和转移。Yoshida *et al*^[35]发现PSC胞质表达COX-2,胰腺癌能刺激PSC中COX-2表达,而COX-2是胰腺癌独立的预后相关因子,阳性表达者预后差^[36-37]。COX-2可调节细胞的凋亡,使一些致癌物质被氧化后激活具有致癌性或激活癌基因,促进血管内皮细胞增生,也可由其参与合成的前列腺素(PGs)产物进入核内调节细胞内其他基因的转录,活化癌基因,抑制免疫监视,利于癌细胞的免疫逃逸,促进恶性细胞生长、癌栓形成和肿瘤转移^[38-39]。

新生血管是胰腺癌中的重要成分,新生血管可为肿瘤组织提供氧气和营养,并利于远处转移。血管形成受血管内皮生长因子(VEGF)、

bFGF、PDGF、TGF- β 、胰岛素样生长因子(IGF-1)等因子调控,而PSC可分泌TGF- β 。Masamune *et al*^[40]研究发现低氧可以刺激PSC诱导胰腺癌新生血管的生成。这些结果均提示在胰腺癌的进程中,PSC不仅仅包绕肿瘤,对于肿瘤的发生、发展亦起促进作用。

有研究发现,SW1990可表达半乳糖凝集-3(GAL-3),并且在与PSC培养上清液作共培养时,GAL-3表达增多。PSC并不表达GAL-3,但可以与GAL-3共同作用来促进胰腺癌细胞的增殖和侵袭^[41]。Hwang *et al*^[42]发现永生化的PSC的培养上清液可以促进PANC-1和BXP3增殖、迁移、侵袭,并且显示这些现象具有浓度依赖性。研究提示,PSC的培养上清液还可以抑制上述两种细胞株对化疗(2, 2-二氟脱氧胞嘧啶核苷)和放疗(100-Gy)射线的敏感性。Muerkoster *et al*^[43]通过研究显示,PSC通过释放NO上调T3M4、PT45-P1合成白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),最终诱导上述两种细胞株对依托泊沙的耐受。并且提示IL-8可以促进PSC释放NO,从而形成环路来放大该效应。

虽然大量研究表明活化PSC促进胰腺癌生长及转移,但也有研究表明PSC活化可能抑制胰腺癌的生长。PSC可分泌核心蛋白聚糖(decorin),并是胰腺癌组织Decorin的主要来源^[44]。但研究发现,Decorin在胰腺癌的生长过程中表现负性调控作用,通过控制基质聚集、胶原纤维形成,与生长因子结合而抑制肿瘤生长。Koninger *et al*^[45]在胰腺癌细胞培养瓶中加入100 mg/L Decorin,所有胰腺癌细胞株都发生生长抑制现象。

4 结论

活化的PSC与胰腺癌细胞相互作用,可能对胰腺癌的发展和转移有推动作用,然而对于PSC的研究,目前还有很多问题没有完全清楚。比如,对于胰腺癌中PSC的活化机制没有完全清楚。首先,慢性胰腺炎和胰腺癌中均有胰腺星状细胞的活化,但其分子机制有何不同目前并不清楚;其次,活化的胰腺星状细胞在胰腺癌的发生和转移中是否起促进作用及其分子机制,这些研究还处于起步阶段,并没有一致肯定的结论。致力于对PSC的研究,抑制PSC活化或促进其凋亡,或者阻止PSC和胰腺癌细胞间相互作用的关键分子通路,可能对阻断胰腺癌的发生起到一定作用。如,McCarroll *et al*^[46]报道,用Vit A及其代谢产物全反式维甲酸促进活化的PSC转

■应用要点

阐明胰腺癌中胰腺星状细胞的活化机制及其对胰腺癌发展和转移的作用,可能对胰腺癌的治疗带来新突破。

变为静止状态的PSC. 用CD95和TNF相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)诱导PSC凋亡^[47]. 刘文滨 *et al*^[48]的研究结果表明, 血管紧张素 II (Ang II) I型受体(AT1)拮抗剂洛沙坦(losartan)对人胰腺星状细胞在体外对PSC具有直接的促凋亡效应, Rickmann *et al*^[49]发现生育三烯酚类可以通过线粒体途径诱导PSC凋亡, 从而可以阻断PSC与胰腺癌细胞的相互作用. 目前, 已有针对基质细胞治疗肿瘤的报道, 在胰腺癌中, 如能致力于其基质细胞PSC在胰腺癌中作用的研究, 有望对胰腺癌的治疗提供新的思路.

5 参考文献

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66
- Brand RE, Tempero MA. Pancreatic cancer. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 362-366
- Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-465
- Hernandez-Munoz I, Skoudy A, Real FX, Navarro P. Pancreatic ductal adenocarcinoma: cellular origin, signaling pathways and stroma contribution. *Pancreatol* 2008; 8: 462-469
- Chu GC, Kimmelman AC, Hezel AF, DePinho RA. Stromal biology of pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2007; 101: 887-907
- Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, Goldstein D, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells: an unholy alliance. *Cancer Res* 2008; 68: 7707-7710
- Algul H, Treiber M, Lesina M, Schmid RM. Mechanisms of disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas--a potential role for pancreatic stellate cells? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 454-462
- Mahadevan D, Von Hoff DD. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 1186-1197
- Jaster R, Emmrich J. Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 17-29
- Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandolfi SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 50-59
- Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 311-335
- Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006; 69: 213-217
- Keane MP, Strieter RM, Belperio JA. Mechanisms and mediators of pulmonary fibrosis. *Crit Rev Immunol* 2005; 25: 429-463
- 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
- Ikejiri N. The vitamin A-storing cells in the human and rat pancreas. *Kurume Med J* 1990; 37: 67-81
- Saotome T, Inoue H, Fujimiya M, Fujiyama Y, Bamba T. Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini. *Pancreas* 1997; 14: 373-382
- 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
- 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: 376-380
- 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: 2009-2013
- Bachem MG, Zhou S, Buck K, Schneiderhan W, Siech M. Pancreatic stellate cells-role in pancreas cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 891-900
- 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
- Armstrong T, Packham G, Murphy LB, Bateman AC, Conti JA, Fine DR, Johnson CD, Benyon RC, Iredale JP. Type I collagen promotes the malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7427-7437
- Schneiderhan W, Diaz F, Fundel M, Zhou S, Siech M, Hasel C, Moller P, Gschwend JE, Seufferlein T, Gress T, Adler G, Bachem MG. Pancreatic stellate cells are an important source of MMP-2 in human pancreatic cancer and accelerate tumor progression in a murine xenograft model and CAM assay. *J Cell Sci* 2007; 120: 512-519
- Lohr M, Trautmann B, Gottler M, Peters S, Zauner I, Maillat B, Kloppel G. Human ductal adenocarcinomas of the pancreas express extracellular matrix proteins. *Br J Cancer* 1994; 69: 144-151
- Lardon J, Rooman I, Bouwens L. Nestin expression in pancreatic stellate cells and angiogenic endothelial cells. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 535-540
- Yen TW, Aardal NP, Bronner MP, Thorning DR, Savard CE, Lee SP, Bell RH Jr. Myofibroblasts are responsible for the desmoplastic reaction surrounding human pancreatic carcinomas. *Surgery* 2002; 131: 129-134
- Apte MV, Park S, Phillips PA, Santucci N, Goldstein D, Kumar RK, Ramm GA, Buchler M, Friess H, McCarroll JA, Keogh G, Merrett N, Pirola R, Wilson JS. Desmoplastic reaction in pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells. *Pancreas* 2004; 29: 179-187
- Edderkaoui M, Hong P, Vaquero EC, Lee JK, Fischer L, Friess H, Buchler MW, Lerch MM, Pandolfi SJ, Gukovskaya AS. Extracellular matrix stimulates reactive oxygen species production and increases pancreatic cancer cell survival through 5-lipoxygenase and NADPH oxidase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G1137-G1147
- Sawai H, Okada Y, Funahashi H, Matsuo Y, Takahashi H, Takeyama H, Manabe T. Interleukin-1alpha enhances the aggressive behavior of pancreatic cancer cells by regulating the alpha6beta1-integrin and urokinase plasminogen activator

■名词解释

胰腺星状细胞: 胰腺基质中分离出的能产生 I、III 型胶原、纤维粘连蛋白和成粘连蛋白等细胞外基质的细胞; 在正常的胰腺组织中呈静止状态, 当胰腺受损后, 发生细胞活化现象并发挥作用。

■同行评价

本文选题新颖,思路清晰,参考文献引用恰当,是一篇较好的综述文章。

- 30 Karger A, Fitzner B, Brock P, Sparmann G, Emmrich J, Liebe S, Jaster R. Molecular insights into connective tissue growth factor action in rat pancreatic stellate cells. *Cell Signal* 2008; 20: 1865-1872
- 31 Zhang W, Erkan M, Abiatari I, Giese NA, Felix K, Kaye H, Buchler MW, Friess H, Kleeff J. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN/CD147) in pancreatic neoplasm and pancreatic stellate cells. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 218-227
- 32 Bachem MG, Schunemann M, Ramadani M, Siech M, Beger H, Buck A, Zhou S, Schmid-Kotsas A, Adler G. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells. *Gastroenterology* 2005; 128: 907-921
- 33 Vonlaufen A, Joshi S, Qu C, Phillips PA, Xu Z, Parker NR, Toi CS, Pirola RC, Wilson JS, Goldstein D, Apte MV. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 2085-2093
- 34 Esposito I, Penzel R, Chaib-Harrireche M, Barcena U, Bergmann F, Riedl S, Kaye H, Giese N, Kleeff J, Friess H, Schirmacher P. Tenascin C and annexin II expression in the process of pancreatic carcinogenesis. *J Pathol* 2006; 208: 673-685
- 35 Yoshida S, Ujiki M, Ding XZ, Pelham C, Talamonti MS, Bell RH Jr, Denham W, Adrian TE. Pancreatic stellate cells (PSCs) express cyclooxygenase-2 (COX-2) and pancreatic cancer stimulates COX-2 in PSCs. *Mol Cancer* 2005; 4: 27
- 36 Matsubayashi H, Infante JR, Winter J, Klein AP, Schulick R, Hruban R, Visvanathan K, Goggins M. Tumor COX-2 expression and prognosis of patients with resectable pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 1569-1575
- 37 Juuti A, Louhimo J, Nordling S, Ristimäki A, Haglund C. Cyclooxygenase-2 expression correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59: 382-386
- 38 Lev-Ari S, Zinger H, Kazanov D, Yona D, Ben-Yosef R, Starr A, Figer A, Arber N. Curcumin synergistically potentiates the growth inhibitory and pro-apoptotic effects of celecoxib in pancreatic adenocarcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 Suppl 2: S276-S280
- 39 Hasan S, Satake M, Dawson DW, Funahashi H, Angst E, Go VL, Reber HA, Hines OJ, Eibl G. Expression analysis of the prostaglandin E2 receptor expression. *BMC Cell Biol* 2006; 7: 8
- 40 Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Hirota M, Shimosegawa T. Hypoxia stimulates pancreatic stellate cells to induce fibrosis and angiogenesis in pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G709-G717
- 41 Jiang HB, Xu M, Wang XP. Pancreatic stellate cells promote proliferation and invasiveness of human pancreatic cancer cells via galectin-3. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2023-2028
- 42 Hwang RF, Moore T, Arumugam T, Ramachandran V, Amos KD, Rivera A, Ji B, Evans DB, Logsdon CD. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression. *Cancer Res* 2008; 68: 918-926
- 43 Muerkoster S, Wegehenkel K, Arlt A, Witt M, Sipos B, Kruse ML, Sebels T, Kloppel G, Kalthoff H, Folsch UR, Schafer H. Tumor stroma interactions induce chemoresistance in pancreatic ductal carcinoma cells involving increased secretion and paracrine effects of nitric oxide and interleukin-1beta. *Cancer Res* 2004; 64: 1331-1337
- 44 Koninger J, Giese T, di Mola FF, Wente MN, Esposito I, Bachem MG, Giese NA, Buchler MW, Friess H. Pancreatic tumor cells influence the composition of the extracellular matrix. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 943-949
- 45 Koninger J, Giese NA, di Mola FF, Berberat P, Giese T, Esposito I, Bachem MG, Buchler MW, Friess H. Overexpressed decorin in pancreatic cancer: potential tumor growth inhibition and attenuation of chemotherapeutic action. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4776-4783
- 46 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: 79-89
- 47 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
- 48 刘文滨, 王兴鹏, 吴恺, 张汝玲. 血管紧张素 II 受体拮抗剂对人胰腺星状细胞增殖和迁移的影响. *胰腺病学* 2006; 6: 135-140
- 49 Rickmann M, Vaquero EC, Malagelada JR, Molero X. Tocotrienols induce apoptosis and autophagy in rat pancreatic stellate cells through the mitochondrial death pathway. *Gastroenterology* 2007; 132: 2518-2532

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志网络版的发表前链接

本刊讯 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。(常务副总编辑:张海宁 2008-11-28)