

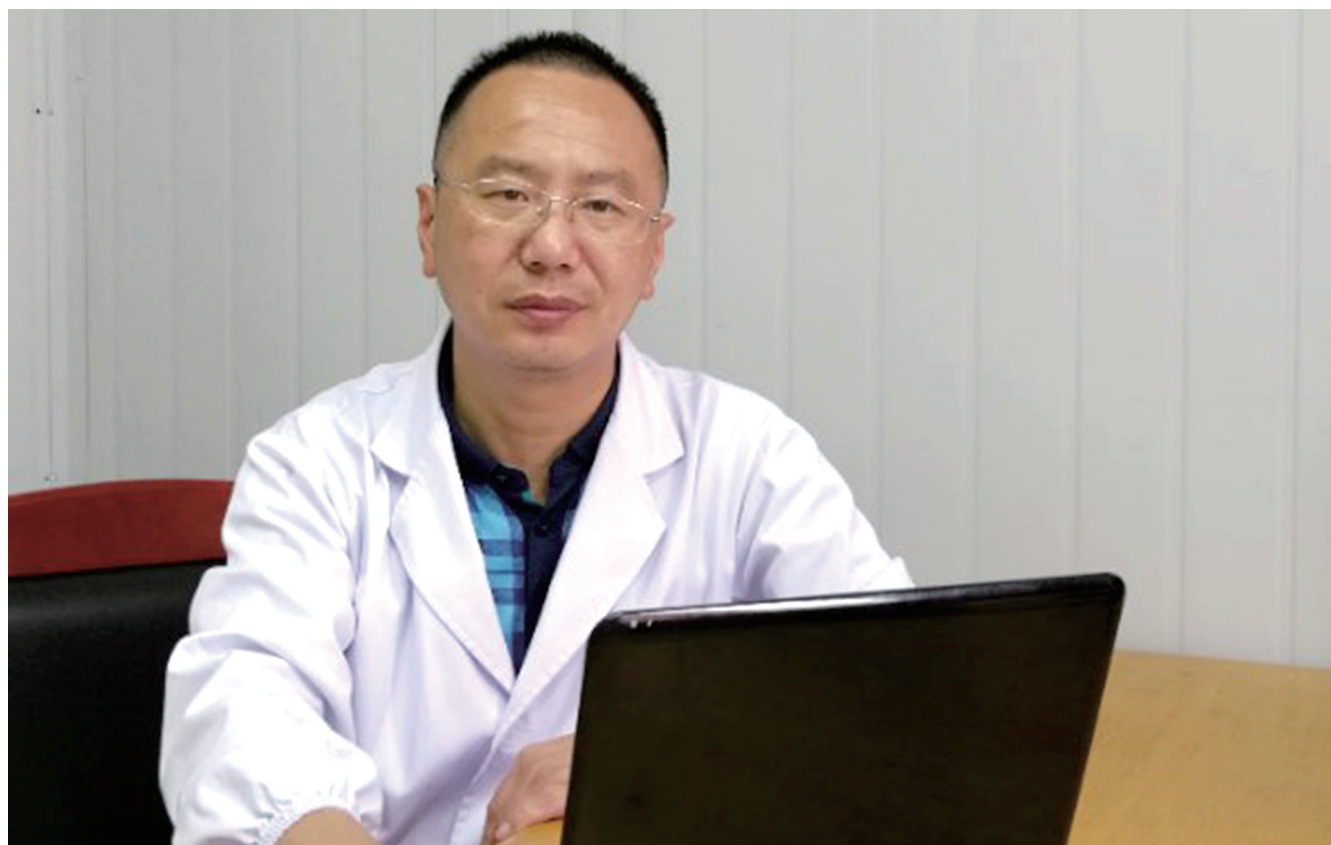
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 9 月 8 日 第 28 卷 第 17 期 (Volume 28 Number 17)



17/2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 819 氧化苦参碱在防治胰腺纤维化的研究前景及临床应用价值
夏时海

基础研究

- 827 miR-145-3p在肝癌中的表达及其对肝癌细胞生长的调控作用
叶小荣, 潘德标, 王理富

临床研究

- 834 益生菌在普通型新型冠状病毒肺炎合并腹泻患者中使用的重要性分析
柯娥, 张海
- 839 改良型水辅助结肠镜下结直肠息肉黏膜切除术的临床应用研究
施宏, 陈建华, 陈素玉, 黄贺, 陈敏敏, 黄剑云, 邵键伟

文献综述

- 847 高剂量三联疗法作为幽门螺杆菌感染根除方案的研究进展
冯心怡, 张云, 邓彬
- 852 浅析半夏泻心汤古今应用
沈沉
- 857 免疫检查点抑制剂耐药机制分析
刘小军, 关泉林

临床实践

- 865 circ_0001785与miR-330-5p在结直肠癌中的表达及其生物学意义
赵卫华, 马睿, 温学红, 刘娜, 胡建功, 王新峰, 马亮

消 息

- 826 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
846 《世界华人消化杂志》栏目设置
856 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

沈美龙, 医学博士, 主任医师, 泰州市中医院脾胃2科肝病科. 现为江苏省肝病免疫学委员, 泰州市肝病学会委员. 《世界华人消化病杂志》编委. 本人积极学习本专业前沿进展, 掌握肝病临床疑难杂症的治疗和处理, 在国内外期刊杂志上发表论文20余篇, 参与编辑书籍3本, 主持并完成省级以上课题2项. 研究方向是肝病基础与临床.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-09-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 17 September 8, 2020

EDITORIAL

- 819 Prospect and clinical value of oxymatrine in prevention and treatment of pancreatic fibrosis

Xia SH

BASIC RESEARCH

- 827 Expression of miR-145-3p in hepatocellular cancer and its regulatory effect on growth of hepatocellular cancer cells

Ye XR, Pan DB, Wang LF

CLINICAL RESEARCH

- 834 Clinical effects of probiotics in ordinary-type COVID-19 patients with diarrhea

Ke E, Zhang H

- 839 Feasibility and safety of modified underwater endoscopic mucosal resection for colorectal polyps

Shi H, Chen JH, Chen SY, Huang H, Chen MM, Huang JY, Shao JW

REVIEW

- 847 Progress in research of high-dose dual therapy as an eradication protocol for
- Helicobacter pylori*
- infection

Feng XY, Zhang Y, Deng B

- 852 Applications of Banxiaxiexin decoction in ancient and modern times

Shen C

- 857 Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors

Liu XJ, Guan QL

CLINICAL PRACTICE

- 865 Biological significance of expression of circ_0001785 and miR-330-5p in colorectal cancer

Zhao WH, Ma R, Wen XH, Liu N, Hu JG, Wang XF, Ma L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 17 September 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mei-Long Shen, Medical Doctor, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Taizhou Traditional Chinese Medical Hospital, No. 6 Yimiao Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date September 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

氧化苦参碱在防治胰腺纤维化的研究前景及临床应用价值

夏时海

夏时海, 武警特色医学中心消化内科(消化疾病研究所) 武警部队肝胆胰脾专科中心 天津市肝胆胰脾纤维化与分子诊疗重点实验室 天津市 300162

夏时海, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事胰腺疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81173393; 天津市自然科学基金资助项目, No. 17JCYBJC26700; 武警特色医学中心创新团队基金资助项目, No. WHTD201310.

作者贡献分布: 本文由夏时海完成.

通讯作者: 夏时海, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主任医师, 300162, 天津市东丽区成林道220号, 武警特色医学中心消化内科(消化疾病研究所), 武警部队肝胆胰脾专科中心, 天津市肝胆胰脾纤维化与分子诊疗重点实验室. xshhcx@sina.com

收稿日期: 2020-04-26

修回日期: 2020-05-24

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-09-08

Prospect and clinical value of oxymatrine in prevention and treatment of pancreatic fibrosis

Shi-Hai Xia

Shi-Hai Xia, Gastroenterology Department of Medical Center of the Chinese People's Armed Police Force (Institute of Digestive Diseases of Medical Center), Medical Center for Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Disease of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin Key Laboratory of Hepatopancreatic Fibrosis and Molecular Diagnosis and Treatment, Tianjin 300162, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173393; Natural Science Foundation of Tianjin, No. 17JCYBJC26700; Innovation Team Fund Projects of Medical Center of CAPF, No. WHTD201310.

Corresponding author: Shi-Hai Xia, MD, Chief physician, Professor, Doctoral Supervisor, Gastroenterology Department of Medical Center of the Chinese People's Armed Police Force (Institute of Digestive Diseases of Medical Center), Medical Center for Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Disease of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin Key Laboratory of Hepatopancreatic Fibrosis and

Molecular Diagnosis and Treatment, 220 Chenglin Road, Dongli District, Tianjin 300162, China. xshhcx@sina.com

Received: 2020-04-26

Revised: 2020-05-24

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-09-08

Abstract

Studies have confirmed that pancreatic stellate cell activation is the central event in the initiation and development of pancreatic fibrosis (PF), but the specific mechanism of PF is still unknown, and there is no specific treatment for PF. Some basic studies have confirmed that oxymatrine (OMT) has a certain therapeutic effect on PF, but further research is needed. It can be predicted that OMT has a far-reaching research prospect and good clinical application value for the prevention and treatment of PF, and is also conducive to the better development and utilization of traditional Chinese herbal medicine radix sophorae flavescens.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic stellate cells; Pancreatic fibrosis; Oxymatrine

Citation: Xia SH. Prospect and clinical value of oxymatrine in prevention and treatment of pancreatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(17): 819-826

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/819.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i17.819>

摘要

研究证实胰腺星状细胞激活是胰腺疾病胰腺纤维化(pancreatic fibrosis, PF)起始与发展的中心环节,但是PF的具体机制尚不清楚,针对PF也无特异性治疗措施. 部分基础研究证实中药成分氧化苦参碱

(oxymatrine, OMT)对PF有一定的治疗作用,但需要进一步深入研究.可以预见OMT对防治PF具有深远的研究前景和良好的临床应用价值,也有利于更好地开发和利用传统中草药苦参.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺星状细胞; 胰腺纤维化; 氧化苦参碱

核心提要: 本述评预见氧化苦参碱在防治胰腺疾病胰腺纤维化方面具有深远的研究前景和良好的临床应用价值,有利于更好地开发和利用传统中草药苦参.

文献来源: 夏时海. 氧化苦参碱在防治胰腺纤维化的研究前景及临床应用价值. 世界华人消化杂志 2020; 28(17): 819-826

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i17/819.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i17.819>

0 前言

目前最常见的胰腺疾病主要包括急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP), 慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)和胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC), 胰腺纤维化(pancreatic fibrosis, PF)在AP, CP和PC的发生发展过程中均发挥了重要的作用^[1,2]. PF主要是指由于胰腺炎症或损伤引起的胰腺实质细胞即腺泡细胞减少, 胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)激活, 以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成增多, 降解相对减少, 两者失去动态平衡而导致过多的ECM沉积为主要特点的病理改变. 中医基于PF脾不主运的病机特点提出了运脾法是其治疗的有效方法; 同时结合肝纤维化发生的病理基础及中医的“同因异病”, “异病同治”理论, 以及中医药在防治肝、肺、肾和脑纤维化方面已积累了一定的经验, 所以研究PF具有很好的借鉴意义^[3]. 目前尚无针对PF有效的治疗措施, 但有大量研究证实中药成分氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)对肝脏等器官的纤维化有明显的治疗作用并用于临床, PF与肝脏纤维化的病理变化和发生机制类似. 所以本文结合作者研究团队的前期研究工作就OMT在防治PF的研究前景及临床应用价值方面进行综述^[4,5].

1 PF的研究进展

1.1 PSC激活是PF的关键,在CP发生发展中发挥重要作用 1982年, Watari等^[6]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. Apte等^[7]从大鼠胰腺组织中成功分离并培养出PSC, 该细胞分布在胰腺腺泡周围, 大约占有胰腺细胞的4%, 研究发现它们与肝星状

细胞有以下相似的特性: (1)在细胞静息期, 细胞呈梭形或星形; (2)在细胞质中有大量富含维生素A的脂滴; (3)结蛋白和细胞骨架蛋白染色均呈阳性; (4)体外培养48 h后, 细胞进入激活状态, α -SMA染色呈阳性. 1998年德国学者Bachem等^[8]又成功地从人和鼠的胰腺基质中分离出这种细胞, 并命名为PSC; 并发现静止的PSC受到致病因子的刺激而激活, 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)释放多种细胞因子.

PSC在正常的胰腺组织中呈静止状态, 胰腺损伤后, 激活的PSC增殖活跃, 趋化, 集聚, 合成和分泌大量的I型, III型胶原及纤连蛋白(fibronectin, FN)等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PF的发生^[9]. 可见, PSC激活是PF发生发展的关键环节. 大量研究证实, PSC的激活主要受细胞因子和乙醇及其代谢产物的影响^[10,11], 细胞因子主要有: 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 家族中的TGF- β 1, PDGF, TGF- α , 激活蛋白A, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) α , 白介素(interleukin, IL) -1和IL-6等. 当胰腺损伤时, 巨噬细胞, 腺泡细胞以及血小板被激活, 可分别分泌TGF- β 1, TNF- α , IL-1, IL-6和PDGF; 激活的PSC也可通过自体分泌的方式释放TGF- β 1, TNF- α , IL-1, IL-6, PDGF和ET-1^[12-14]. 由此可见, 当外源性刺激因子激活PSC后, 其自体分泌作用将形成恶性循环, 从而加快PF的进程.

1.2 PSC与CP关系的研究进展 在病理因素刺激下, 如发生急慢性胰腺炎, 胰腺肿瘤和自身免疫性胰腺炎时, ECM增生明显且刺激持续时, ECM合成远远超过它的降解, 胰腺的纤维化就会出现并逐渐加重, 最终导致CP的形成^[16,17]. PF是各种原因所致CP的共同特征, 同时也是与其伴随的组织病理学特点, 表现为大量成纤维细胞增生和富含连接组织的ECM在胰腺内沉积, 导致胰腺实质纤维化, 胰腺功能性组织丧失, 腺泡细胞萎缩, 胰管狭窄或扩张, 胰管结石以及炎症细胞浸润等后果, 但是PF的发病机制及其调控过程迄今为止还未完全明确.

随着对CP纤维化发病机制研究的深入, 发现胰腺间质中的PSC, 巨噬细胞^[17]及肥大细胞在PF中发挥了重要作用^[18], 并对其调控因素及机制已有所认识, 从而有助于抗PF治疗的研究. 近年来大量研究显示CP病人PSC的激活程度与胰腺组织纤维化程度呈正相关, PSC在胰腺慢性纤维化的进程中具有重要作用, 是各种诱因作用的靶点, 也是导致CP纤维化的重要物质基础^[19]. PSC激活所致的胰腺慢性纤维化是CP和PC共同的病理经过, 认为激活的PSC有望成为CP和PC治疗的一个新靶标^[20,21].

1.3 TGF- β 1作为最重要的促PF因子在CP的PSC激活与转归过程中发挥重要作用 PSC激活是PF的关键,然而又是什么因素导致了PSC的激活? PSC激活后的调控与转归也是极其复杂的(图1)^[22-24],其具体机制也不完全清楚.近来的研究显示细胞因子在PSC激活中具有重要作用^[25],而最重要的促纤维化因子是TGF- β 1^[26].TGF- β 是一种多肽类细胞生长因子,可来源于血小板,炎症细胞,胰腺腺泡细胞,导管上皮细胞及PSC等,通过与细胞表面高亲和力受体TGF- β 受体(TGF- β receptor, T β R)结合,调节细胞生长分化,能刺激间质细胞增生,抑制上皮类细胞生长,促进ECM合成并抑制其降解,在组织的修复和纤维化形成中起关键作用^[27].在TGF- β 超家族中包括有6种TGF- β 分子,其中TGF- β 1与PF密切相关.研究表明在二丁基二氯化物诱发的CP大鼠和自发性胰腺炎WBN/Kob大鼠可见TGF- β 1的过度表达^[28].TGF- β 1通过促进PSC的激活和增殖来影响ECM的合成和沉淀,从而促进PF形成^[28,29].TGF- β 1是目前已知的最强效的致纤维化细胞因子^[30],并由T β R介导,目前认为至少有5种不同类型受体(I-V型),I型和II型属于丝氨酸/苏氨酸的激酶受体家族,IV型和V型受体的作用目前尚不清楚.TGF- β 1的信号转导通过I,II型受体传递,III型受体又称附属受体,本身不传递信号,但是它能增强TGF- β 1与T β R I/II的结合率,调节TGF- β 1与信号受体的结合^[31].TGF- β 1首先与T β R II结合,形成复合物,此时TGF- β 1构象发生改变,从而可被T β R I识别并结合,T β R I发生自身磷酸化而激活,形成T β R II-TGF- β 1-T β R I异源四聚体复合物,进而启动下游转导信号蛋白,发挥调节细胞生长增殖,分化等一系列生物学作用^[32,33],激活的II型受体蛋白激酶使I型受体磷酸化,激活的I型受体蛋白激酶直接作用于Smad2,3,使其MH2结构域的SSXS基序磷酸化,随后Smad2,3与Smad4形成异源寡聚体复合物,移入核内.在核内通过直接与DNA结合,与其他转录因子协同作用及与转录复合激活物或复合抑制物结合调节靶基因转录.在纤维化胰腺组织中,TGF- β 1的表达与Smad3的表达呈正相关,而与Smad7的表达呈负相关.推测Smad7作为TGF- β /smad信号转导通路中的负调节因子,对PSC的激活及PF可能也会起到抑制作用.近年来,信号转导通路对PSC功能的调节作用受到广泛关注,对信号通路的深入研究为进一步探索抑制PF的治疗策略提供了理论基础.常见的一些信号通路有^[24,34-36]:(1)TGF- β /smad信号通路;(2)MAPK信号通路;(3)PI3K/AKT信号通路;(4)JAK-STAT通路;(5)Hedgehog信号通路;(6)Rho-ROCK信号通路;(7)PPAR- γ 信号通路;(8)LPS信号通路;(9)Wnt/ β -catenin信号通路;(10)活性氧信号通路等.其中TGF- β /smad信号通路与其他信号通路存在相互

作用^[37],对PF的发生发展起到关键性作用^[38,39].TGF- β 的主要作用包括^[29,32,33,40]:(1)增加PSC合成分泌ECM;(2)通过抑制PSC分泌蛋白酶及刺激PSC分泌蛋白酶抑制剂而减少ECM降解;(3)上调PSC表达TGF- β 及TGF- β 受体,产生自身放大效应;(4)调节其他细胞因子如PDGF,IL的生成.但是关于TGF- β 1引发PSC激活的分子机制尚需进一步研究.

2 抗PF治疗的研究进展

由于PSC在CP的具体机制尚未完全阐明,目前临床上缺乏特异性的方法,更没有针对PF的有效药物,治疗也仅限于缓解症状或对其并发症的处理,如中医中药,外科手术,内镜治疗及胰酶替代治疗等,治疗效果并不理想,而且复发率较高.甲磺酸卡莫司他(camostat mesilate, CM)在日本用于治疗CP,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,凝血酶和纤溶酶等,它的作用机制目前不明确^[41],并没有得到广泛认可和应用.自从发现PSC在PF中的重要作用后,学者们提出了旨在抗PSC方面取得了一些进展.

首要环节是抑制PSC激活.研究显示维生素E,表没食子酸儿茶素-3-没食子,鞣花酸,异泽兰黄素,中草药丹参等主要通过抗氧化的作用抑制PSC的激活^[1,42];维生素D,干扰素,姜黄素,PPAR- γ 配体-曲格列酮,I型血管紧张素II受体拮抗剂Ang II和IL-17抗体等主要通过抗炎,抗增殖和免疫调节的作用抑制PSC的激活^[43,44].最近发现洛伐他汀联合赖诺普利对胰腺远端切除的小鼠慢性酒精性胰腺炎具有重要作用,通过抑制PSC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,其机制是降低 α -SMA,结蛋白,波形蛋白,胶质纤维酸性蛋白和TIMP-2的表达,而使MMP-1与TIMP-2比值升^[45].还有一些抑制剂也显示能抑制PSC的激活^[46],比如蛋白酶抑制剂CM,HMG-CoA还原酶抑制剂洛伐他汀,TGF- β 抑制物柴胡,TNF- α 抑制剂乙酮可可碱,PDGF抑制剂曲匹地尔和内皮素受体拮抗剂波生坦等.

抗PSC的第二个环节是让激活的PSC转变为静止状态.静止的PSC富含维生素A脂滴,激活的PSC脂滴消失,因此补充维生素A及其代谢物维甲酸能否使激活的PSC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激活的PSC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PSC增殖,形态变化和迁移^[47],其作用机制为抑制MPAK途径(ERK, JNK, P38)调节的PSC激活进程使其转变为静止状态^[48].同时,研究还发现,维甲酸在PC中则能使周围的癌细胞

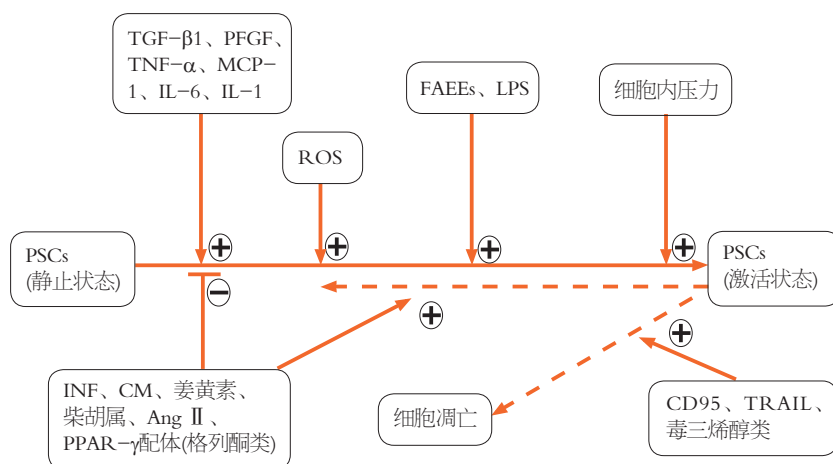


图1 PSC的调控与转归。TGF: 转化生长因子; TNF: 肿瘤坏死因子; MCP: 单核细胞趋化蛋白; IL: 白介素; ROS: 活性氧簇; FAEEs: 脂肪酸乙酯; LPS: 脂多糖; PSCs: 胰腺星状细胞; INF: 干扰素; CM: 甲磺酸卡莫司他; PDGF: 聚乙二醇化纤维细胞生长因子; Ang II: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; PPAR: 过氧化物酶体增殖物激活受体; TRAIL: 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体。

凋亡^[49], 这可能为PC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 fibroblast, 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CAFs分泌IL-6来抗癌细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PC的新药。

抗PSC的第三个环节是促PSC凋亡。CD95L和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)可促使PSC凋亡, 在体外培养的PSC中分别加入CD95L和TRAIL后, PSC发生凋亡, 且其程度与体外培养天数和CD95L和TRAIL的剂量正相关, 而胰腺腺泡细胞则对CD95L和TRAIL不敏感^[50]。研究发现骨髓间充质干细胞转染NF- κ B基因突变体形成I κ B α M-MSCs后注射给CP的小鼠模型, 可以使激活的PSC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^[51]。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PSC凋亡。而生育三烯酚类可以通过线粒体途径诱导PSC凋亡。另外, 胰腺再生蛋白(pancreas regeneration protein, reg)逐渐受到特别关注, reg由胰腺腺泡细胞分泌。李玲等^[52]报道reg在促胰岛 β 细胞再生的同时, 抑制了PSC的活性, 使PSC增殖和迁移等生物学行为受限, 从而使病变局部PSC的数目减少, 且reg可降低TIMP-1和TIMP-2的合成和分泌, 促进ECM的降解在胰腺修复再生过程中发挥作用; 这也提示胰腺损伤时, 腺泡细胞大量分泌reg可能是一种自我保护机制。

总之, 目前PF的治疗仍然停留在动物和体外实验阶段, 主要是由于PF的病理机制尚不明确, 因此阐明PF发生的分子机制, 将为PF的治疗奠定基础。

3 OMT抗纤维化的作用及其机制

苦参系药用豆科槐属植物苦参的干燥根, 性寒味苦, 始载于我国最早的药学文献《神农本草经》。随着分离提取技术的进步, 发现在苦参, 苦豆子, 广豆根中存在同一类以苦参碱为代表的生物碱。苦参碱和OMT化学分子式分别为 $C_{15}H_{24}N_2O$ 和 $C_{15}H_{24}N_2O_2$, 分子量分别为266和282, 是苦参型生物碱的主要活性成分, 二者在一定条件下可以转化, 有多方面的药理作用, 如抗菌, 抗炎, 抗风湿, 抗肿瘤, 抗过敏, 免疫和生物反应调节作用等^[53-55]。

近年大量的实验和临床研究结果表明OMT具有明显的抗器官纤维化作用, 如抗肝纤维化, 抗心肌纤维化和抗肾间质纤维化等, 其中以抗肝纤维化研究得较为深入^[56-58]。临床研究发现, OMT在慢性肝炎和肝纤维化的治疗中可明显降低肝纤维化指标透明质酸, 前III型胶原, IV型胶原和层黏连蛋白等, 对于肝纤维化具有明显的治疗作用^[59,60]。OMT抗肝纤维的作用机制可能有以下几方面^[61-66]: (1)抑制或下调TGF- β 1的表达; (2)抑制TNF- α 活性及Fas, FasL表达, 从而阻断LPS所致肝细胞凋亡及坏死; (3)抑制肝星状细胞, 贮脂细胞, 成纤维细胞的增殖和ECM的合成; (4)抑制乙肝病毒复制, 促进肝细胞生长, 阻断肝细胞凋亡等; (5)抑制蛋白激酶C活性从而抑制枯否细胞释放TNF及IL-6; (6)可通过抑制细胞自噬, 减少肝星状细胞活化实现其减轻肝纤维化的作用等。

中医学认为不同的疾病若病因相同, 病机吻合, 可采用相同的治法, 即“异病同治”。研究表明, 病理状态下体内大部分脏器多会发生纤维化的病理改变, 尽管不同器官纤维化的致病因素并不完全相同, 但纤维化发生的基本机理则可能相同, 因此可以通过相同的细胞和分子调控治疗不同器官的纤维化。如肝纤维化与PF在发病机制上有许多相似之处, 二者有相同的细胞病理

学基础,即激活的肝胰星状细胞是纤维化发生的主要效应细胞,因此防治肝纤维的思路和方法也同样可以用于PF的研究,从激活的PSC的生物学特性入手探讨其发生、发展以及抗纤维化药物的作用机制。因此OMT也可以将其推广来治疗PF,这不仅为祖国医学“异病同治”理论提供重要的实验依据,也为中医药防治PF的研究开拓了新的思路和方法。

作者研究团队前期也发现OMT可以抑制PSC从静止向激活的转化,通过减少胰腺组织内胶原的生成及 α -SMA的表达抑制PF的发展^[4,5,34,67,68]。在脂多糖诱导的胰腺微血管内皮细胞中,OMT可明显抑制TLR4/MyD88/NF- κ B p65通路和炎症因子IL-1 β 的表达^[69]。近期研究发现OMT可能通过促进大鼠胰腺星状细胞LTC-14中Gli2表达而发挥抗PF作用^[70];发现PSC中的miR-211-5p通过调节TLR4/NF- κ B信号通路调节炎症反应,OMT可以调节炎症模型中miR-211-5p的表达,OMT调节炎症反应的作用机制可能是通过miR-211-5p调节TLR4/NF- κ B信号通路实现的^[71]。然而OMT抑制PF的具体分子机制尚需深入研究。

4 OMT在防治PF研究前景的展望

4.1 研究前沿 针对PSC激活环节,PF逆转机制和OMT对PF的作用机制等均是研究的热点问题。国内外的研究人员在OMT在防治PF的研究方面已经取得了长足的进步,而且有着广泛的研究前景及较高的临床应用价值,主要基于以下三个方面。

第一,随着研究人员对OMT本身研究的深入,其需要越来越多,需求量也日益增加,其资源的保护也被重视,推动了国内产学研这一链条的发展。为此,建立规范化栽培种植基地是保护OMT资源的有效手段,OMT药理活性的研究也应该与中医理论相结合,以及分子靶点的作用机制,提高其生物活性研究的意义和价值。因此,我们需要在中医药理论的指导下,加强对苦参活性成分、药理作用及炮制方法的研究,合理开发资源,推动中医药产业的蓬勃发展。

第二,近二十年来,每年发表的关于PSC的论文数量呈稳定的线性增长,越来越多的研究工作致力于揭示控制PSC生理的信号通路。由于PSC的激活是胰腺疾病发病机制的基础也是关键,因此细胞表型转变的信号通路引起了人们的特别关注,这些信号的靶向操作可能阻止甚至逆转PSC的激活,成为治疗CP和PC的有效工具,PSC激活途径相关的靶向治疗的方法也成为研究的热点^[72]。另外,为了更好地探索CP和PC的发生和发展的机制,PSC永生化的问题目前也是值得积极探索的方向^[73]。总之,对于PSC领域的进一步研究可能为CP和PC治疗提供重大突破。

第三,CP是由多种病因所致的复杂的消化系统疾病,其发病机制虽尚未完全阐明,但大量的研究使CP的发病机制形成了一定的共识,即PF是不同病因所致CP的共同病理学改变,PSC因其可产生ECM,被作为PF的核心靶点进行深入研究。同时认为被激活的PSC是胰腺过度纤维化的重要前体,是CP及PC发生发展的重要标志之一。因此,抗纤维化治疗已被确定为一种新的非常重要的治疗策略之一,那就是通过靶向PSC来治疗CP及PC^[74]。近年来发现的具有潜在抗纤维化作用的药物除了OMT外还包括黄芩苷、雷公藤甲素、姜黄素、白藜芦醇、大黄素、绿茶儿茶素衍生物、二甲双胍、鞣花酸等^[75,76]。这些药物是植物性药物,并已被证明是有前途的临床应用,但是他们单独或联合作用机制和相关的分子靶点还不清楚,仅仅局限于基础研究和I/II期临床试验,其中大部分工作是进行CP和PC模型基础研究。未来抗PF的研究要探索植物性药物的生物利用度,药物设计,各种配方及其分子机制等问题,以实现具有良好活性和耐受性的临床应用类药物。

4.2 创新盘点 系统阐述了PSC、PF和OMT三者各自的研究进展及其相互之间的关系以及提出了需要进一步解决的关键问题。

5 结论

已经认识到PSC激活是PF起始与发展的中心环节,但是PF的发病机制尚不完全清楚,针对PF的特异性治疗也是空白。但是与之相对应的肝纤维化的发病机制研究得较为深入,其治疗也有很大的进步。研究发现PF与肝纤维化的病理变化和发生机制又类似。基于这些理论,实验和事实依据以及我国中医的“异病同治理论”,为了更接近临床实践,所以研究PSC在CP和PC胰腺的动态变化(包括形态学、生化指标、差异基因、差异蛋白和信号转导途径等),以及研究OMT对CP和PC中PSC的动态影响,筛选CP和PC中PSC与正常PSC的差异基因和差异蛋白,甚至进行生物信息学分析和研究,寻找CP和PC信号转导网络关系以及寻找新的针对CP和PC治疗靶点,将对临床防治CP和PC具有深远的研究意义和良好的应用价值,也有利于更好地开发和利用传统中草药苦参等,为临床提供一种安全、廉价的中药制剂。

6 参考文献

- Sherman MH, Yu RT, Engle DD, Ding N, Atkins AR, Tiriach H, Collisson EA, Connor F, Van Dyke T, Kozlov S, Martin P, Tseng TW, Dawson DW, Donahue TR, Masamune A, Shimosegawa T, Apte MV, Wilson JS, Ng B, Lau SL, Gunton JE, Wahl GM, Hunter T, Drebin JA, O'Dwyer PJ, Liddle C, Tuveson DA, Downes M, Evans RM. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell* 2014; 159: 80-93 [PMID: 25259922 DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.007]

- 2 Kanno A, Masamune A, Hanada K, Kikuyama M, Kitano M. Advances in Early Detection of Pancreatic Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9: 18 [PMID: 30764550 DOI: 10.3390/diagnostics9010018]
- 3 唐元瑜. 从脾胃学说探讨中医药防治胰腺纤维化的治疗思路及对策. *中医药导报* 2010; 16: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-951X.2010.08.001]
- 4 荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 陈凯, 张志广. 氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的NF- κ B表达的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 761-766 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i5.761]
- 5 陈伟, 许威, 向晓辉, 陈凯, 张青, 夏时海. 氧化苦参碱对脂多糖诱导的胰腺星状细胞NOD样受体蛋白3活化的影响. *药物评价研究* 2019; 42: 2159-2164 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.006]
- 6 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 [PMID: 7122019 DOI: 10.2535/ofaj1936.58.4-6.837]
- 7 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 [PMID: 9771417 DOI: 10.1136/gut.43.1.128]
- 8 Bachem MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grünert A, Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 421-432 [PMID: 9679048 DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70209-4]
- 9 Jaster R, Emmrich J. Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 17-29 [PMID: 18206810 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.004]
- 10 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 [PMID: 11889076 DOI: 10.1136/gut.50.4.535]
- 11 Aoki H, Ohnishi H, Hama K, Shinozaki S, Kita H, Yamamoto H, Osawa H, Sato K, Tamada K, Sugano K. Existence of autocrine loop between interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in activated rat pancreatic stellate cells. *J Cell Biochem* 2006; 99: 221-228 [PMID: 16598747 DOI: 10.1002/jcb.20906]
- 12 Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, Zhang X, Yang L, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut* 2011; 60: 238-246 [PMID: 20870739 DOI: 10.1136/gut.2010.211250]
- 13 严豪杰, 崔乃强, 张淑坤, 赵二鹏, 卢洪军. 胰腺星状细胞在胰腺纤维化进程中的作用. *中国中西医结合外科杂志* 2015; 21: 204-207 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.02.036]
- 14 Hamada S, Masamune A, Yoshida N, Takikawa T, Shimosegawa T. IL-6/STAT3 Plays a Regulatory Role in the Interaction Between Pancreatic Stellate Cells and Cancer Cells. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1561-1571 [PMID: 26738736 DOI: 10.1007/s10620-015-4001-5]
- 15 Kang ZS, Wang C, Han XL, Du JJ, Li YY, Zhang C. Design, synthesis and biological evaluation of non-secosteroidal vitamin D receptor ligand bearing double side chain for the treatment of chronic pancreatitis. *Eur J Med Chem* 2018; 146: 541-553 [PMID: 29407979 DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.01.073]
- 16 夏时海, 李嫒华. 慢性胰腺炎发生的分子机制. *武警医学* 2019; 30: 277-282 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2019.04.001]
- 17 Gatti R, Marchi AG. [Coniderations on 2 cases of vitamin-resistant rickets]. *Minerva Pediatr* 1966; 18: 1151-1155 [PMID: 5981357 DOI: 10.1038/]
- 18 Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Bamba T. Do mast cells play any role in the pathogenesis of experimental pancreatic fibrosis in rats? *Pancreas* 2002; 25: 415-417 [PMID: 12409841 DOI: 10.1097/00006676-200211000-00019]
- 19 Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Shimosegawa T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S48-S54 [PMID: 19896099 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.038]
- 20 Thomas D, Radhakrishnan P. Pancreatic Stellate Cells: The Key Orchestrator of The Pancreatic Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1234: 57-70 [PMID: 32040855 DOI: 10.1007/978-3-030-37184-5_5]
- 21 Lee L, Ito T, Nakamura T, Jensen RT, Igarashi H, Takayanagi R. Antifibrotic Effect of Saturated Fatty Acids via Endoplasmic Reticulum Stress Response in Rat Pancreatic Stellate Cells. *Pancreas* 2017; 46: 385-394 [PMID: 28099257 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000757]
- 22 吴春华, 孙子林, 杨家悦, 陈碧君, 李凤飞, 李玲. 胰腺星状细胞的调控及转归. *中国细胞生物学学报* 2014; 36: 1443-1449 [DOI: 10.11844/cjcb.2014.10.0114]
- 23 Storck H, Hild B, Schimmelpfennig S, Sargin S, Nielsen N, Zaccagnino A, Budde T, Novak I, Kalthoff H, Schwab A. Ion channels in control of pancreatic stellate cell migration. *Oncotarget* 2017; 8: 769-784 [PMID: 27903970 DOI: 10.18632/oncotarget.13647]
- 24 Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, Reddy DN, Talukdar R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 382-405 [PMID: 28210075 DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.382]
- 25 Jaskiewicz K, Nalecz A, Rzepko R, Sledzinski Z. Immunocytes and activated stellate cells in pancreatic fibrogenesis. *Pancreas* 2003; 26: 239-242 [PMID: 12657949 DOI: 10.1097/00006676-200304000-00006]
- 26 Su SB, Motoo Y, Xie MJ, Miyazono K, Sawabu N. Expression of transforming growth factor-beta in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 151-159 [PMID: 10695628 DOI: 10.1023/a:1005481931793]
- 27 Talukdar R, Tandon RK. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 34-41 [PMID: 17995943 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x]
- 28 Hama K, Ohnishi H, Aoki H, Kita H, Yamamoto H, Osawa H, Sato K, Tamada K, Mashima H, Yasuda H, Sugano K. 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: 742-750 [PMID: 16380081 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.12.069]
- 29 Sun L, Xiu M, Wang S, Brigstock DR, Li H, Qu L, Gao R. Lipopolysaccharide enhances TGF- β 1 signalling pathway and rat pancreatic fibrosis. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 2346-2356 [PMID: 29424488 DOI: 10.1111/jcmm.13526]
- 30 Makino S, Sugai S. Potentiometric titration of poly-S-carboxymethyl-L-cysteine in aqueous NaCl solution. *Biopolymers* 1970; 9: 1049-1058 [PMID: 5449434 DOI: 10.1016/j.jcanlet.2014.10.020]
- 31 Chen C, Wang XF, Sun L. Expression of transforming growth factor beta (TGFbeta) type III receptor restores autocrine TGFbeta1 activity in human breast cancer MCF-7 cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 12862-12867 [PMID: 9139748 DOI: 10.1074/jbc.272.19.12862]
- 32 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: 2711-2722 [PMID: 21728885 DOI: 10.1089/ars.2011.4079]
- 33 苏丽婷, 夏时海, 郑永青. 转化生长因子 β 1 II型受体在大鼠慢性胰腺炎中的表达及氧化苦参碱对其的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 121-125 [DOI: 10.5435/00124635-201102000-00007]
- 34 Zhou Q, Xia S, Guo F, Hu F, Wang Z, Ni Y, Wei T, Xiang H, Shang D. Transforming growth factor- β in pancreatic diseases: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Res* 2019; 142: 58-69 [PMID: 30682425 DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.038]
- 35 Hou XJ, Jin ZD, Jiang F, Zhu JW, Li ZS. Expression of Smad7 and Smad ubiquitin regulatory factor 2 in a rat model of chronic pancreatitis. *J Dig Dis* 2015; 16: 408-415 [PMID: 25943897 DOI: 10.1111/1751-2980.12253]
- 36 Song H, Zhang Y. Regulation of pancreatic stellate cell activation by Notch3. *BMC Cancer* 2018; 18: 36 [PMID: 29304760 DOI: 10.1186/s12943-018-0800-4]

- DOI: 10.1186/s12885-017-3957-2]
- 37 Tung CW, Hsu YC, Cai CJ, Shih YH, Wang CJ, Chang PJ, Lin CL. Trichostatin A ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis through modulation of the JNK-dependent Notch-2 signaling pathway. *Sci Rep* 2017; 7: 14495 [PMID: 29101337 DOI: 10.1038/s41598-017-15162-6]
 - 38 Li X, Nania S, Fejzibegovic N, Moro CF, Klopp-Schulze L, Verbeke C, Löhr JM, Heuchel RL. Cerulein-induced pancreatic fibrosis is modulated by Smad7, the major negative regulator of transforming growth factor- β signaling. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 1839-1846 [PMID: 27349482 DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.06.017]
 - 39 Tang D, Wu Q, Zhang J, Zhang H, Yuan Z, Xu J, Chong Y, Huang Y, Xiong Q, Wang S, Tian Y, Lu Y, Ge X, Shen W, Wang D. Galectin-1 expression in activated pancreatic satellite cells promotes fibrosis in chronic pancreatitis/pancreatic cancer via the TGF- β 1/Smad pathway. *Oncol Rep* 2018; 39: 1347-1355 [PMID: 29328490 DOI: 10.3892/or.2018.6202]
 - 40 Yasuda M, Ito T, Oono T, Kawabe K, Kaku T, Igarashi H, Nakamura T, Takayanagi R. Fractalkine and TGF- β 1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6488-6495 [PMID: 19030200 DOI: 10.3748/wjg.14.6488]
 - 41 Okuno M, Akita K, Moriwaki H, Kawada N, Ikeda K, Kaneda K, Suzuki Y, Kojima S. Prevention of rat hepatic fibrosis by the protease inhibitor, camostat mesilate, via reduced generation of active TGF- β . *Gastroenterology* 2001; 120: 1784-1800 [PMID: 11375959 DOI: 10.1053/gast.2001.24832]
 - 42 Jiang F, Liao Z, Hu LH, Du YQ, Man XH, Gu JJ, Gao J, Gong YF, Li ZS. Comparison of antioxidative and antifibrotic effects of α -tocopherol with those of tocotrienol-rich fraction in a rat model of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 1091-1096 [PMID: 21926544 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31821b59c6]
 - 43 Lee BJ, Lee HS, Kim CD, Jung SW, Seo YS, Kim YS, Jeon YT, Chun HJ, Um SH, Lee SW, Choi JH, Ryu HS. The Effects of Combined Treatment with an HMG-CoA Reductase Inhibitor and PPAR γ Agonist on the Activation of Rat Pancreatic Stellate Cells. *Gut Liver* 2012; 6: 262-269 [PMID: 22570758 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.262]
 - 44 Zhao Q, Manohar M, Wei Y, Pandol SJ, Habtezion A. STING signalling protects against chronic pancreatitis by modulating Th17 response. *Gut* 2019; 68: 1827-1837 [PMID: 30705050 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317098]
 - 45 Nichitaïlo ME, Kravchenko DA, Shpon'ka IS, Medvet'skiĭ EB, Savitskaia IM, Bulik II, Khil'ko IuA. [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; 64-66 [PMID: 23705487]
 - 46 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 2012; 12: 4981-4984
 - 47 Froeling FE, Feig C, Chelala C, Dobson R, Mein CE, Tuveson DA, Clevers H, Hart IR, Kocher HM. Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt- β -catenin signaling to slow tumor progression. *Gastroenterology* 2011; 141: 1486-1497, 1497.e1-1497.14 [PMID: 21704588 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.047]
 - 48 Erkan M, Adler G, Apte MV, Bachem MG, Buchholz M, Detlefsen S, Esposito I, Friess H, Gress TM, Habisch HJ, Hwang RF, Jaster R, Kleff J, Klöppel G, Kordes C, Logsdon CD, Masamune A, Michalski CW, Oh J, Phillips PA, Pinzani M, Reiser-Erkan C, Tsukamoto H, Wilson J. StellaTUM: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. *Gut* 2012; 61: 172-178 [PMID: 22115911 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301220]
 - 49 Guan J, Zhang H, Wen Z, Gu Y, Cheng Y, Sun Y, Zhang T, Jia C, Lu Z, Chen J. Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett* 2014; 345: 132-139 [PMID: 24334138 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.006]
 - 50 高志强, 王彩花. 胰腺星状细胞凋亡研究进展. 国际消化病杂志 2006; 26: 231-233 [DOI: 10.1080/09575140600898381]
 - 51 Qin T, Liu CJ, Zhang HW, Pan YF, Tang Q, Liu JK, Wang YZ, Hu MX, Xue F. Effect of the Ikb α mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis. *Genet Mol Res* 2014; 13: 371-385 [PMID: 24535864 DOI: 10.4238/2014.January.21.5]
 - 52 Li L, Bimmler D, Graf R, Zhou S, Sun Z, Chen J, Siech M, Bachem MG. PSP/reg inhibits cultured pancreatic stellate cell and regulates MMP/TIMP ratio. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 151-158 [PMID: 20860757 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02390.x]
 - 53 吴双, 史华, 夏时海. 氧化苦参碱药理作用的进展. 武警医学院学报 2009; 18: 238-239+244
 - 54 高佩佩, 王珍, 刘静, 龙建翔. 氧化苦参碱的药代动力学, 毒理学及药理作用. 中国药理学通报 2019; 35: 898-902 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.07.003]
 - 55 Jiang Y, Zhu Y, Mu Q, Luo H, Zhi Y, Shen X. Oxymatrine provides protection against Coxsackievirus B3-induced myocarditis in BALB/c mice. *Antiviral Res* 2017; 141: 133-139 [PMID: 28115196 DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.01.013]
 - 56 Huang XY, Chen CX. Effect of oxymatrine, the active component from *Radix Sophorae flavescentis* (Kushen), on ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine* 2013; 20: 202-212 [PMID: 23211799 DOI: 10.1016/j.phymed.2012.10.012]
 - 57 Jiang X, Xie L, Huang C, Liu Y, Liu H, Liu B, Zheng L. Oral oxymatrine for hepatitis B cirrhosis: A systematic review protocol. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13482 [PMID: 30544440 DOI: 10.1097/MD.00000000000013482]
 - 58 Liu L, Wang Y, Yan R, Li S, Shi M, Xiao Y, Guo B. Oxymatrine Inhibits Renal Tubular EMT Induced by High Glucose via Upregulation of SnoN and Inhibition of TGF- β 1/Smad Signaling Pathway. *PLoS One* 2016; 11: e0151986 [PMID: 27010330 DOI: 10.1371/journal.pone.0151986]
 - 59 郑崇广, 汪世红, 薛美华, 马志红, 吴超扬, 黄大光. 恩替卡韦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎纤维化的临床对照研究. 北方药学 2018; 15: 57
 - 60 Yang J, Hou Y, Ji G, Song Z, Liu Y, Dai G, Zhang Y, Chen J. Targeted delivery of the RGD-labeled biodegradable polymersomes loaded with the hydrophilic drug oxymatrine on cultured hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Eur J Pharm Sci* 2014; 52: 180-190 [PMID: 24296297 DOI: 10.1016/j.ejps.2013.11.017]
 - 61 Wu J, Pan L, Jin X, Li W, Li H, Chen J, Yang W. The role of oxymatrine in regulating TGF- β 1 in rats with hepatic fibrosis. *Acta Cir Bras* 2018; 33: 207-215 [PMID: 29668780 DOI: 10.1590/s0102-865020180030000002]
 - 62 吴琴, 高云. 氧化苦参碱药理作用的分子机制研究进展. 中国药理学通报 2015; 31: 759-762 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2015.06.005]
 - 63 Parvez MK, Arbab AH, Al-Dosari MS, Al-Rehaily AJ. Antiviral Natural Products Against Chronic Hepatitis B: Recent Developments. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 286-293 [PMID: 26561057 DOI: 10.2174/138161282266615112152733]
 - 64 Zhao HW, Zhang ZF, Chai X, Li GQ, Cui HR, Wang HB, Meng YK, Liu HM, Wang JB, Li RS, Bai ZF, Xiao XH. Oxymatrine attenuates CCl4-induced hepatic fibrosis via modulation of TLR4-dependent inflammatory and TGF- β 1 signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 2016; 36: 249-255 [PMID: 27179304 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.040]
 - 65 金学琴, 黎伟华, 李志梅, 何生存, 潘琳. 苦参素对肝纤维化大鼠肝脏转化生长因子- β 1的调节作用. 畜牧与饲料科学 2018; 39: 13-16
 - 66 马子华, 张景允, 杨柳, 田甜, 汤雷, 郑璐, 蔡爽, 韩冰, 谢汝佳, 杨婷, 杨勤. 氧化苦参碱干预致肝星状细胞活化中细胞自噬的研究. 中国病理生理杂志 2019; 35: 1662-1667 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.09.020]

- 67 王昱良, 郑永青, 夏时海, 汪海燕, 苏丽婷, 吴双. 氧化苦参碱对慢性胰腺炎胰腺组织中 I 型胶原及 α -SMA 的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1331-1336 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i13.1331]
- 68 Lu ML, Xiang XH, Xia SH. Potential Signaling Pathways Involved in the Clinical Application of Oxymatrine. *Phytother Res* 2016; 30: 1104-1112 [PMID: 27165263 DOI: 10.1002/ptr.5632]
- 69 Lu M, Zhang Q, Chen K, Xu W, Xiang X, Xia S. The regulatory effect of oxymatrine on the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced MS1 cells. *Phytomedicine* 2017; 36: 153-159 [PMID: 29157809 DOI: 10.1016/j.phymed.2017.10.001]
- 70 李嫚华, 陈凯, 张青, 向晓辉, 许威, 夏时海. 氧化苦参碱通过促进胰腺星状细胞中 Gli2 表达发挥抗胰腺纤维化作用. 中草药 2018; 49: 3069-3072 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.017]
- 71 李如月, 向晓辉, 张斌, 张青, 夏时海. 氧化苦参碱通过胰腺星状细胞中 miRNA-211-5p 调节 TLR4/NF- κ B 通路调控炎症反应. 药物评价研究 2018; 41: 540-546 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.007]
- 72 Kusiak AA, Szopa MD, Jakubowska MA, Ferdek PE. Signaling in the Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Stellate Cells - a Brief Review of Recent Advances. *Front Physiol* 2020; 11: 78 [PMID: 32116785 DOI: 10.3389/fphys.2020.00078]
- 73 Sun L, Qu L, Brigstock DR, Li H, Li Y, Gao R. Biological and Proteomic Characteristics of an Immortalized Human Pancreatic Stellate Cell Line. *Int J Med Sci* 2020; 17: 137-144 [PMID: 31929747 DOI: 10.7150/ijms.36337]
- 74 Ramakrishnan P, Loh WM, Gopinath SCB, Bonam SR, Fareez IM, Mac Guad R, Sim MS, Wu YS. Selective phytochemicals targeting pancreatic stellate cells as new anti-fibrotic agents for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 399-413 [PMID: 32140388 DOI: 10.1016/j.apsb.2019.11.008]
- 75 范建伟, 许小凡, 辛嘉其, 段丽芳, 熊慧敏, 姜盛楠, 杨娟, 彭青侠, 魏圆圆, 张红. 黄芩苷通过调控 TGF- β 1/TAK-NF- κ B 通路对胰腺纤维化的防治作用. 中国病理生理杂志 2020; 36: 268-275 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.02.012]
- 76 谭鹏, 陈浩, 王安康, 钱保林, 黄治伟, 石昊, 高琳, 付文广. 雷公藤甲素对雨蛙素诱导的慢性胰腺炎小鼠模型胰腺纤维化的影响. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 641-644 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.03.034]

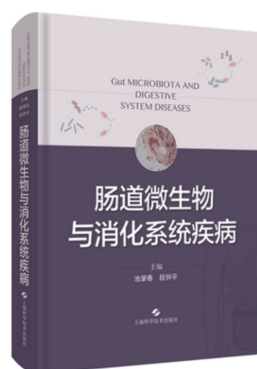
科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

