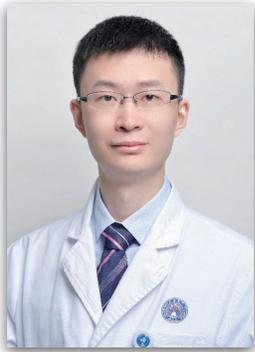


· 中青年学者论坛 ·



胡良皞 医学博士, 教育部青年长江学者、上海市青年拔尖人才, 副主任医师、副教授、硕士生导师, 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院消化内科主任助理。兼任中国医师协会胰腺病学专委会青委会副主任委员和中国医师协会消化内镜专委会副秘书长。主持国家自然科学基金4项、上海市级基金8项, 获国家专利授权12项, 主编、副主编、主译专著10部, 作为第一作者或通信作者在SCI收录期刊发表论文101篇, H指数21, 获上海市科技进步奖一等奖和国际胰腺组织最佳研究奖。荣获第三届“国之名医青年新锐”和“上海市优秀青年医师”等荣誉称号, 当选第十二届上海市青年联合会委员, 先后入选“上海市曙光学者”“上海市青年科技启明星”“上海市晨光学者”计划。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220096

慢性胰腺炎胰腺纤维化机制研究进展

林曦, 王丹, 胡良皞*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院消化内科, 上海 200433

[摘要] 慢性胰腺炎是一种不可逆的慢性胰腺纤维化疾病。胰腺星状细胞是纤维化的关键细胞, 活化的胰腺星状细胞可分泌细胞外基质促进胰腺纤维化发生、发展。胰腺腺泡细胞坏死和巨噬细胞浸润在胰腺纤维化中发挥重要作用, 腺泡细胞坏死后释放多种物质激活胰腺星状细胞可能是胰腺纤维化的启动因素, 而巨噬细胞的极化及表型转换可影响胰腺组织的再生修复过程。胰腺星状细胞、腺泡细胞和巨噬细胞之间存在交互作用, 共同调控胰腺纤维化进程。本文主要讨论以上3种细胞在慢性胰腺炎胰腺纤维化中作用机制的最新研究进展。

[关键词] 慢性胰腺炎; 胰腺纤维化; 胰腺星状细胞; 腺泡细胞; 巨噬细胞

[中图分类号] R 576 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)03-0233-06

Mechanism of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis: research progress

LIN Xi, WANG Dan, HU Liang-hao*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Chronic pancreatitis is an irreversible chronic pancreatic fibrosis disease. Pancreatic stellate cells are the key cells of fibrosis, and activated ones can secrete extracellular matrix to promote the development and progression. Pancreatic acinar cell necrosis and macrophage infiltration are crucial in the process of pancreatic fibrosis. After necrosis, acinar cells would release various substances to activate pancreatic stellate cells, and that may be the initiating factor of fibrosis. The polarization and phenotypic switch of macrophages would affect the regeneration and repair process of pancreatic tissue. The interactions among pancreatic stellate cells, acinar cells and macrophages can jointly regulate the process of pancreatic fibrosis. This article reviews the latest progress on the roles of the above 3 kinds of cells in pancreatic fibrosis of chronic pancreatitis.

[收稿日期] 2022-01-25 **[接受日期]** 2022-03-03

[基金项目] 国家自然科学基金(82070664, 81770635, 81900590), 上海市科技创新行动计划技术标准项目(19DZ12201900), 上海市扬帆计划(19YF1446800), 上海市曙光计划(20SG36), 上海市晨光计划(20CG42)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82070664, 81770635, 81900590), Technical Standard Project of Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan (19DZ12201900), Shanghai Sailing Program (19YF1446800), Shanghai Shuguang Plan (20SG36), and Shanghai Chenguang Plan (20CG42).

[作者简介] 林曦, 硕士生. E-mail: thales939@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873247, E-mail: lianghao-hu@hotmail.com

[Key words] chronic pancreatitis; pancreatic fibrosis; pancreatic stellate cells; acinar cells; macrophages

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(3): 233-238]

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis) 是由基因、环境等因素引起的胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病, 其病理改变主要包括腺泡细胞萎缩、慢性炎症和胰腺间质纤维化^[1], 其中胰腺纤维化是慢性胰腺炎的特征性病理改变。纤维化是一种损伤后修复反应, 在特定细胞因子和促氧化环境的作用下组织稳态破坏并发生纤维化改变, 最终导致器官功能障碍^[2]。纤维化疾病种类很多, 其中肝脏和肺纤维化机制的研究相对最早且最为成熟。研究发现肝星状细胞活化在肝纤维化中起着关键作用^[3], 而对肺纤维化的研究集中在巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等炎症细胞上^[4]。胰腺纤维化研究起步相对较晚, 目前研究证实胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cell, PSC) 是胰腺纤维化的关键细胞, 活化的 PSC 可分泌细胞外基质促进纤维化发生、发展。腺泡细胞坏死后释放多种物质激活 PSC 可能是胰腺纤维化的启动因素, 巨噬细胞的极化及表型转换可影响胰腺组织的再生修复过程。本文从慢性胰腺炎中主要参与细胞的角度讨论胰腺纤维化机制的最新研究进展。

1 PSC 是胰腺纤维化的关键细胞

健康胰腺组织中 PSC 数量很少, 仅占胰腺细胞总数的 4%~7%, 一部分分布在结缔组织中, 另一部分分布在毛细血管外围并与内皮细胞密切接触、被基底层薄膜包裹^[5]。1998 年 Bachem 等^[6] 从小鼠及人类胰腺组织中分离出 PSC, 这类细胞在形态学和生化特征上与肝星状细胞相似, 具有增殖、迁移、分泌基质和生成降解基质的酶类等多样化功能, 在之后 20 多年的胰腺纤维化研究中一直处于核心地位。PSC 存在静息态和活化态 2 种形式。生理状态下的 PSC 呈静息态, 可分泌一些促生长的细胞因子, 维护胰腺的基础结构和功能; 当胰腺组织受损或应对刺激时 PSC 活化, 细胞质中含有维生素 A 的脂滴消失, α -平滑肌肌动蛋白的表达增加, 合成并分泌 I 型胶原、III 型胶原、纤维连接蛋白、层粘连蛋白和其他细胞外基质成分^[5], 细胞外基质合成过多和降解不足导致胰腺纤维化的发展。

在 PSC 活化的过程中, 细胞内部会发生一些

改变, 如自噬水平升高、内质网应激等, 这些近年来受到关注。自噬可促进 PSC 激活和胰腺纤维形成。Li 等^[7] 通过慢病毒转染的方法下调 PSC 上视网膜母细胞瘤螺旋蛋白 1 的表达, 从而抑制自噬通路中的关键蛋白 unc-51 样自噬活化激酶 1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1), 引起 PSC 激活并上调 α -平滑肌肌动蛋白和胶原的表达。在缺氧、营养缺乏和感染的条件下, 内质网折叠蛋白能力相对不足造成内质网应激, 未折叠蛋白反应介导的自噬可激活 PSC^[8]。在胰腺癌中, PSC 约占肿瘤间质的 50%, 肿瘤组织中活化的 PSC 涉及肿瘤发生、发展的多个过程, 如血管生成, 上皮-间质转化的产生, 肿瘤细胞的生长、侵袭、增殖及耐药性的产生等; 敲除对 PSC 表型维持十分重要的 Rho 蛋白激酶后, PSC 转化为癌症相关成纤维细胞, 因此 PSC 的表型对胰腺的稳态至关重要^[9]。IL-33 是一种前炎症因子, 可促进巨噬细胞分泌趋化因子 C-X-C 基序趋化因子配体 3 (C-X-C motif chemokine ligand 3, CXCL3), 其受体 C-X-C 基序趋化因子受体 2 (C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2) 在 PSC 上高表达; 在 IL-33 的刺激下, PSC 活化并转化为肌成纤维细胞样癌症相关成纤维细胞, 上调 α -平滑肌肌动蛋白和 III 型胶原的表达, 促进胰腺癌的转移^[10]。由此可见, PSC 与胰腺纤维化密切相关, 靶向 PSC 活化的治疗策略为慢性胰腺炎和胰腺癌的治疗提供了新思路。

目前, 多种通路如 MAPK、TGF- β 1/Smad、Wnt/ β - 联蛋白 (β -catenin)、Hedgehog、干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 通路等都被证实与 PSC 的促炎症和促纤维功能有关。通过一些药物和小分子物质干预这些通路中的重要靶点可影响 PSC 的激活以改善胰腺纤维化, 如葛根素通过抑制 MAPK 家族蛋白磷酸化改善慢性胰腺炎^[11], 乳脂球表皮生长因子 8 通过抑制 TGF- β 1 诱导的 PSC 自噬改善慢性胰腺炎^[12]。异甘草素是从甘草中提取的一种查尔酮类化合物, 本研究团队通过慢性胰腺炎小鼠模型证实, 异甘草素能够减轻胰腺纤维化和巨噬细胞浸润, 体外细胞实验显示异甘草素通过负向调节 ERK1/2 和

JNK1/2 的活性及相关的信号通路抑制 PSC 的激活, 提示异甘草素可能是一种潜在的对慢性胰腺炎进行抗炎和抗纤维化治疗的药物^[13]。Tamura 等^[14]发现, 单独敲除 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, *PTEN*) 基因 (AKT/PI3K 通路成员) 或 salvador 家族 WW 结构域蛋白 1 (salvador family WW domain containing protein 1, *SAVI*) 基因 (Hippo 通路成员) 不会影响胰腺的表型, 但同时敲除两者会通过上调下游靶基因结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 激活 PSC, 促进慢性胰腺炎的发生, 这表明 PI3K 和 Hippo 信号通路之间的协同作用促进了慢性胰腺炎发病。STING 通路是天然免疫系统的一个组成部分, 其功能是检测细胞质中异常 DNA 的存在, 并在反应中触发炎症基因的表达, 激活 STING 通路可减轻慢性胰腺炎相关的炎症反应和胰腺纤维化, 因此 STING 在慢性胰腺炎中起保护作用^[15]。明确 PSC 激活的复杂网络有助于深入探讨胰腺纤维化的分子机制并提出新的治疗策略。

目前很多关于 PSC 的研究是借助永生化的来源 PSC 细胞系来完成的, 但这种商品化的细胞系与原代 PSC 相比在形态和功能上已经出现了变化, 例如脂滴更少、增殖率和迁移率更低、更容易被激活等^[16]。因此, PSC 的原代培养仍然是体外研究的重要基础。目前最常用的分离原代静息态 PSC 的方法是密度梯度离心法, 但如何提高用该方法提取 PSC 的纯度和产量是面临的主要挑战^[17-18]。PSC 的原代分离和培养方法仍有待改进。

2 腺泡细胞坏死是胰腺纤维化的始动因素

近年来针对胰腺腺泡细胞的研究逐渐增多, 目前一种观点认为腺泡细胞内出现的胰蛋白酶原异常激活所导致的细胞死亡是慢性胰腺炎的最初事件。研究发现当 PSC 与坏死腺泡细胞共同培养时, PSC 吞噬坏死腺泡细胞诱导自身死亡, 但当培养时间延长后, 未死亡的部分 PSC 被激活并开始增殖^[19]。死亡的腺泡细胞会释放损伤相关分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP), 促进 PSC 极化及巨噬细胞的浸润、极化, 在胰腺纤维化的发展中发挥重要作用。在小鼠动物模型上发现, 敲低或过表达腺泡细胞上的某些分子会引发腺泡细胞死亡、炎症反应、间

质代偿性增生及腺泡-导管化生等现象, 如敲除自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, *ATG5*)、自噬相关基因 7 (autophagy-related gene 7, *ATG7*)、空泡膜蛋白 1 (vacuole membrane protein 1, *VMP1*) 基因的小鼠最终都会进展为慢性胰腺炎^[20-21]。这表明腺泡细胞在慢性胰腺炎中可能发挥启动作用。

随着单细胞测序技术的兴起, 人们越来越关注胰腺腺泡细胞在应激情况下的表型变化。2021 年 Backx 等^[22]发现, 当成年小鼠胰腺遭受急性损伤时, 胰腺腺泡细胞会重新表达一种仅在胚胎发育中存在的前体腺泡细胞表达的分子——MDS1 和 EVI1 复合体基因座 (MDS1 and EVI1 complex locus, MECOM), 该分子通过促进胰腺腺泡细胞去分化以避免细胞在应激条件下死亡。同年 Del Poggetto 等^[23]提出, 胰腺腺泡细胞在急性炎症损伤刺激后会产生一种记忆细胞的表型, 该表型能够协调先天免疫的激活与组织修复, 以加速损伤后实质再生和组织完整性的恢复。在慢性胰腺炎的组织损伤与修复过程中, 胰腺腺泡细胞是否表达该亚型值得讨论。

在对胰腺腺泡细胞的研究中, 部分实验依托于原代腺泡细胞的分离和培养技术。目前应用较为普遍的是通过酶解法提取腺泡细胞, 这种技术能够较好地保证细胞膜的完整性并保留了细胞间的相互作用, 但也存在一些问题: 一是提取出来的细胞群并不纯净, 无法保证不掺杂纤维细胞、导管细胞、内皮细胞; 二是原代腺泡细胞存活时间较短, 无法长期培养。除了原代腺泡细胞, 也有实验依托于商品化的细胞系。以大鼠胰腺腺泡细胞 AR42J 为例, 它是一种永生化处理的大鼠胰腺外分泌细胞, 与腺泡细胞有相似之处, 但在对药物的敏感性甚至形态上已经与原代腺泡细胞有了很大的差异。既往有大量的基础研究通过施加胆囊收缩素或雨蛙素刺激来诱导 AR42J 的炎症过程, 然而分析过去 20 年发表的相关文献, 不同研究之间在 AR42J 细胞培养基的选择、是否使用地塞米松预刺激、诱导炎症的药物浓度 (差异跨度甚至达到 1 000 倍)、加药后孵育的时间长短等多个方面都存在差异, 这会影响研究结果的可比性, 可能需要特定的条件才能获得可重复的数据^[24]。

3 免疫细胞在胰腺纤维化中起重要的桥梁作用

在胰腺炎症中, PSC 被胰腺周围免疫细胞释放的促炎物质激活从而出现纤维化表型, 巨噬细胞是

慢性胰腺炎中含量最丰富的免疫细胞。巨噬细胞具有可塑性,依据基因表达及蛋白组学方面的差异可分为M1型(经典活化型)及M2型(替代活化型)。在慢性胰腺炎中,巨噬细胞主要为M2型,它参与组织修复过程,限制炎症反应,并与PSC相互作用促进胰腺纤维化^[25]。通过药物阻断巨噬细胞的浸润和极化可干预胰腺纤维化进程,如Wang等^[26]利用成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF-21)干预慢性胰腺炎小鼠模型,发现其可通过改变巨噬细胞M1/M2比例改善胰腺纤维化。除此之外,巨噬细胞如何与PSC作用促进慢性胰腺炎的纤维化也是研究的重点。有研究表明小鼠巨噬细胞RAW264.7与PSC共培养时巨噬细胞产生的促炎物质水平高于单独培养,而PSC也分泌更多的促纤维化物质如TGF- β 和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)- β ,这种相互作用所构建的微环境加速了胰腺纤维化的发展^[25]。Wu等^[27]发现在慢性胰腺炎状态下NF- κ B通路激活,PSC由静息态转变为活化态,活化态的PSC分泌趋化因子单核细胞趋化蛋白1(macrophage chemoattractant protein 1, MCP-1)将巨噬细胞招募到炎症局部,加重胰腺损伤,促进慢性胰腺炎发展。达沙替尼是一种口服多靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂,研究发现其一方面可抑制巨噬细胞极化,另一方面通过抑制IL-4、IL-13、TGF- β 、PDGF等细胞因子的分泌影响PSC与巨噬细胞的相互作用,进而减轻慢性胰腺炎小鼠胰腺纤维化,提示达沙替尼是一种潜在的对慢性胰腺炎进行抗炎和抗纤维化治疗的药物^[28]。

慢性胰腺炎中适应性免疫的相关研究相对较少。胰腺炎炎症部位局部T淋巴细胞失衡,趋化因子将CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞募集到慢性胰腺炎病变部位,提示T淋巴细胞在慢性胰腺炎的进展中可能也有作用。辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)细胞是一种能够分泌IL-17的T细胞亚群,STING缺失与胰腺中Th17细胞浸润增加有关,STING激动剂可抑制Th17细胞增殖,而IL-17A抗体治疗可减轻慢性胰腺炎的严重程度和胰腺纤维化^[15]。Okamoto等^[29]发现,FTY720(一种免疫抑制剂)可诱导外周血淋巴细胞数量迅速而短暂地减少,上调干扰素 γ 和TGF- β 1表达,缓解胰腺炎症和纤维化。上述研究结果为慢性胰腺炎和胰腺纤维

化的治疗提供了新的靶点和潜在策略。

4 其他与胰腺纤维化相关的细胞

目前对慢性胰腺炎纤维化机制的研究仍聚焦在PSC及胰腺的一些原位细胞。随着研究的不断深入和扩展,人们认识到慢性胰腺炎中的胰腺纤维化是多细胞、多因子协同造成的,并且与疾病状态下胰腺的微环境密不可分。

胰岛细胞是胰腺中的内分泌细胞,胰岛细胞的丧失会导致慢性胰腺炎的并发症——胰源性糖尿病。近期有研究将胰岛上皮细胞与激活的PSC共培养,发现胰岛上皮细胞数量减少且分泌的胰岛素水平下降,表明PSC活化可抑制胰腺内分泌细胞的增殖与活化^[30]。但胰腺内分泌细胞对PSC的作用目前尚未见进一步的报道。

间充质干细胞具有低免疫原性特征和免疫调节功能,而且还具有多向分化、定向迁移、组织修复及对炎症损伤的抑制等能力,可抑制单核细胞和巨噬细胞向受损胰腺组织的不断募集,从而抑制PSC活化,而单核细胞和巨噬细胞的募集效应也是促进慢性胰腺炎进展的重要方面^[31]。

外泌体是一种膜结合纳米囊泡,可携带脂质、蛋白质和核酸等多种生物分子。外泌体来源于细胞的外分泌,被靶细胞摄取后可在局部或远处细胞之间传递生物信号,是近年来的研究热点。胰腺局部的外泌体作为微环境调控胰腺纤维化这一观点促进了人们对胰腺纤维化的整体认知。研究发现腺泡细胞来源外泌体可靶向PSC,并将miRNA-130a-3p转运到PSC中,而miRNA-130a-3p通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR- γ)促进PSC活化和胶原形成,调控胰腺纤维化^[32]。此外,Moutinho-Ribeiro等^[33]认为血浆来源外泌体中的磷脂酰基醇蛋白聚糖水平可用于鉴别慢性胰腺炎和胰腺癌,Desai等^[34]在健康人和慢性胰腺炎患者血清外泌体中鉴定出30种差异表达的miRNA,提示外周血来源的外泌体有望为慢性胰腺炎的诊断带来新思路。

5 小结

胰腺纤维化是一个慢性持续性的过程,最终导致胰腺内分泌和外分泌功能不全,降低患者生活质

量。既往针对胰腺纤维化的基础研究主要围绕PSC激活及相关机制,近年来不少研究开始关注胰腺内其他细胞与PSC的交互作用。目前认为腺泡细胞损伤后释放的化合物启动纤维化程序,而巨噬细胞通过释放炎症因子激活PSC,利用PSC的旁分泌作用共同构建促纤维化的微环境。巨噬细胞的激活及分型间的转换对PSC激活的影响,以及腺泡细胞应对损伤时出现的新亚型是否具有抗损伤、抗纤维化作用等值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] BEYER G, HABTEZION A, WERNER J, LERCH M, MAYERLE J. Chronic pancreatitis[J]. *Lancet*, 2020, 396: 499-512.
- [2] MACK M. Inflammation and fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68/69: 106-121.
- [3] ZHANG C Y, YUAN W G, HE P, LEI J H, WANG C X. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 10512-10522.
- [4] KINOSHITA T, GOTO T. Molecular mechanisms of pulmonary fibrogenesis and its progression to lung cancer: a review[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1461. DOI: 10.3390/ijms20061461.
- [5] BYNIGERI R R, JAKKAMPUDI A, JANGALA R, SUBRAMANYAM C, SASIKALA M, RAO G V, et al. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23: 382-405.
- [6] BACHEM M G, SCHNEIDER E, GROSS H, WEIDENBACH H, SCHMID R M, MENKE A, et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115: 421-432.
- [7] LI L, WANG G, HU J S, ZHANG G Q, CHEN H Z, YUAN Y, et al. RB1CC1-enhanced autophagy facilitates PSCs activation and pancreatic fibrogenesis in chronic pancreatitis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 952. DOI: 10.1038/s41419-018-0980-4.
- [8] GUAN W Y, NAKATA K, SAGARA A, IWAMOTO C, ENDO S, MATSUDA R, et al. ERAP2 is a novel target involved in autophagy and activation of pancreatic stellate cells via UPR signaling pathway[J]. *Pancreatology*, 2022, 22: 9-19.
- [9] MURRAY E R, MENEZES S, HENRY J C, WILLIAMS J L, ALBA-CASTELLÓN L, BASKARAN P, et al. Disruption of pancreatic stellate cell myofibroblast phenotype promotes pancreatic tumor invasion[J/OL]. *Cell Rep*, 2022, 38: 110227. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110227.
- [10] SUN X T, HE X K, ZHANG Y, HOSAKA K, ANDERSSON P, WU J, et al. Inflammatory cell-derived CXCL3 promotes pancreatic cancer metastasis through a novel myofibroblast-hijacked cancer escape mechanism[J]. *Gut*, 2022, 71: 129-147.
- [11] ZENG X P, ZENG J H, LIN X, NI Y H, JIANG C S, LI D Z, et al. Puerarin ameliorates caerulein-induced chronic pancreatitis via inhibition of MAPK signaling pathway[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 686992. DOI: 10.3389/fphar.2021.686992.
- [12] REN Y F, CUI Q, ZHANG J, LIU W M, XU M, LV Y, et al. Milk fat globule-EGF factor 8 alleviates pancreatic fibrosis by inhibiting ER stress-induced chaperone-mediated autophagy in mice[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 707259. DOI: 10.3389/fphar.2021.707259.
- [13] WANG L J, HE L, HAO L, GUO H L, ZENG X P, BI Y W, et al. Isoliquiritigenin ameliorates caerulein-induced chronic pancreatitis by inhibiting the activation of PSCs and pancreatic infiltration of macrophages[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 9667-9681.
- [14] TAMURA T, KODAMA T, SATO K, MURAI K, YOSHIOKA T, SHIGEKAWA M, et al. Dysregulation of PI3K and Hippo signaling pathways synergistically induces chronic pancreatitis via CTGF upregulation[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131: e143414. DOI: 10.1172/JCI143414.
- [15] ZHAO Q L, MANOHAR M, WEI Y, PANDOL S J, HABTEZION A. STING signalling protects against chronic pancreatitis by modulating Th17 response[J]. *Gut*, 2019, 68: 1827-1837.
- [16] SUN L, QU L M, BRIGSTOCK D R, LI H Y, LI Y Y, GAO R P. Biological and proteomic characteristics of an immortalized human pancreatic stellate cell line[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17: 137-144.
- [17] VONLAUFEN A, PHILLIPS P A, YANG L, XU Z H, FIALA-BEER E, ZHANG X G, et al. Isolation of quiescent human pancreatic stellate cells: a promising *in vitro* tool for studies of human pancreatic stellate cell biology[J]. *Pancreatology*, 2010, 10: 434-443.
- [18] ZHAO L T, CAI B B, LU Z P, TIAN L, GUO S, WU P F, et al. Modified methods for isolation of pancreatic stellate cells from human and rodent pancreas[J]. *J Biomed Res*, 2016, 30: 510-516.
- [19] SHIMIZU K. Pancreatic stellate cells: molecular mechanism of pancreatic fibrosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23 (Suppl 1): S119-S121.
- [20] WANG S, CHAO X, JIANG X, WANG T, RODRIGUEZ Y, YANG L, et al. Loss of acinar cell VMP1 triggers spontaneous pancreatitis in mice[J/OL]. *Autophagy*, 2021. DOI: 10.1080/15548627.2021.1990672.
- [21] XIA L, XU Z, ZHOU X, BERGMANN F, GRABE N,

- BÜCHLER M W, et al. Impaired autophagy increases susceptibility to endotoxin-induced chronic pancreatitis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 889. DOI: 10.1038/s41419-020-03050-3.
- [22] BACKX E, WAUTERS E, BALDAN J, VAN BULCK M, MICHIELS E, HEREMANS Y, et al. MECOM permits pancreatic acinar cell dedifferentiation avoiding cell death under stress conditions[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 2601-2615.
- [23] DEL POGGETTO E, HO I L, BALESTRIERI C, YEN E Y, ZHANG S J, CITRON F, et al. Epithelial memory of inflammation limits tissue damage while promoting pancreatic tumorigenesis[J/OL]. *Science*, 2021, 373: eabj0486. DOI: 10.1126/science.abj0486.
- [24] HOLLENBACH M, SONNENBERG S, SOMMERER I, LORENZ J, HOFFMEISTER A. Pitfalls in AR42J-model of cerulein-induced acute pancreatitis[J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16: e0242706. DOI: 10.1371/journal.pone.0242706.
- [25] HU F L, LOU N, JIAO J Y, GUO F Y, XIANG H, SHANG D. Macrophages in pancreatitis: mechanisms and therapeutic potential[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110693. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110693.
- [26] WANG N, ZHAO T T, LI S M, LI Y H, WANG Y J, LI D S, et al. Fibroblast growth factor 21 ameliorates pancreatic fibrogenesis via regulating polarization of macrophages[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2019, 382: 111457. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.06.002.
- [27] WU N, XU X F, XIN J Q, FAN J W, WEI Y Y, PENG Q X, et al. The effects of nuclear factor-kappa B in pancreatic stellate cells on inflammation and fibrosis of chronic pancreatitis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 2213-2227.
- [28] ZENG X P, WANG L J, GUO H L, HE L, BI Y W, XU Z L, et al. Dasatinib ameliorates chronic pancreatitis induced by caerulein via anti-fibrotic and anti-inflammatory mechanism[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2019, 147: 104357. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104357.
- [29] OKAMOTO T, YAMADA T, KUNO A, OGAWA K, TANG M X, SANO H, et al. FTY720, an immunosuppressant, attenuates chronic pancreatitis in rats by suppressing T-cell infiltration[J/OL]. *Pancreas*, 2005, 30: e64-e70. DOI: 10.1097/01.mpa.0000157386.15898.3a.
- [30] SIM E Z, SHIRAKI N, KUME S. Recent progress in pancreatic islet cell therapy[J/OL]. *Inflamm Regen*, 2021, 41: 1. DOI: 10.1186/s41232-020-00152-5.
- [31] KAWAKUBO K, OHNISHI S, KUWATANI M, SAKAMOTO N. Mesenchymal stem cell therapy for acute and chronic pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53: 1-5.
- [32] WANG Q, WANG H, JING Q X, YANG Y, XUE D B, HAO C J, et al. Regulation of pancreatic fibrosis by acinar cell-derived exosomal miR-130a-3p via targeting of stellate cell PPAR- γ [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 461-477.
- [33] MOUTINHO-RIBEIRO P, ADEM B, BATISTA I, SILVA M, SILVA S, RUIVO C F, et al. Exosomal glypican-1 discriminates pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis[J/OL]. *Dig Liver Dis*, 2021: S1590-8658(21)00842-2. DOI: 10.1016/j.dld.2021.10.012.
- [34] DESAI C S, KHAN A, BELLIO M A, WILLIS M L, MAHUNG C, MA X B, et al. Characterization of extracellular vesicle miRNA identified in peripheral blood of chronic pancreatitis patients[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476: 4331-4341.

[本文编辑] 孙岩