

胰腺星状细胞活化参与慢性胰腺炎的转录调控研究进展

黄邦伟, 王鹏源, 胡良皞

黄邦伟, 王鹏源, 胡良皞, 海军军医大学第一附属医院消化内科 上海市 200433

王鹏源, 联勤保障部队第九八一医院消化内科 河北省承德市 067000

黄邦伟, 医师, 研究方向为慢性胰腺炎机制研究及药物筛选.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 82070664和82104257.

作者贡献分布: 此述评由胡良皞设计; 黄邦伟和王鹏源进行撰写; 胡良皞对述评进行审阅和校对.

通讯作者: 胡良皞, 副主任医师, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学附属第一医院消化内科. lianghao-hu@smmu.edu.cn

收稿日期: 2023-10-07

修回日期: 2023-10-21

接受日期: 2023-11-01

在线出版日期: 2023-11-08

Transcriptional regulation of pancreatic stellate cell activation in chronic pancreatitis

Bang-Wei Huang, Peng-Yuan Wang, Liang-Hao Hu

Bang-Wei Huang, Peng-Yuan Wang, Liang-Hao Hu, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Peng-Yuan Wang, Department of Gastroenterology, The 981st Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82070664 and No. 82104257.

Corresponding author: Liang-Hao Hu, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, No. 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. lianghao-hu@smmu.edu.cn

Received: 2023-10-07

Revised: 2023-10-21

Accepted: 2023-11-01

Published online: 2023-11-08

Abstract

Pancreatic fibrosis is an important feature in the occurrence and development of chronic pancreatitis (CP), and activated pancreatic stellate cells (PSC) play an important role in the progression of pancreatic fibrosis. In recent years, more and more signaling pathways related to pancreatic fibrosis have been found. These signaling pathways regulate the activation of pancreatic stellate cells through transcription factors, thereby affecting pancreatic fibrosis and the progression of CP. This article reviews the progress in the research of the signaling pathways and related transcription factors involved in PSC activation in pancreatic fibrosis, hoping to provide ideas for further understanding the mechanism and therapeutic targets of pancreatic fibrosis in CP.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic pancreatitis; Pancreatic fibrosis; Pancreatic stellate cells; Transcription factors

Citation: Huang BW, Wang PY, Hu LH. Transcriptional regulation of pancreatic stellate cell activation in chronic pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(21): 877-881

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/877.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i21.877>

摘要

胰腺纤维化是慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)发生发展的重要特征, 而活化的胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)在胰腺纤维化进展中扮演着重要角色. 近年来越来越多胰腺纤维化的信号通路得以发现, 这些信号通路通过所介导的转录因子调控胰腺星状细胞活化, 进而影响胰腺纤维化和CP进程. 本文就PSC活化参与CP胰腺纤维化的信号通路及相关转录因子的研究进展与现状做了回顾和分析, 希望为深入理解CP纤维化机制和治疗靶点提供思路.

关键词: 慢性胰腺炎; 胰腺纤维化; 胰腺星状细胞; TGF- β 信号通路; 转录因子

核心提要: 慢性胰腺炎纤维化致病机制不明, 研究发现有多种信号通路参与胰腺星状细胞活化进而调控胰腺纤维化的发生发展. 目前以转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)为主的信号通路在胰腺星状细胞活化、细胞外基质沉积、纤维化发生发展中扮演重要角色. 此外, 转录因子在胰腺纤维化中的独特作用也逐渐被挖掘. 本文旨在对以TGF- β 为首的信号通路和转录因子在慢性胰腺炎胰腺纤维化中作用进行述评.

文献来源: 黄邦伟, 王鹏源, 胡良焯. 胰腺星状细胞活化参与慢性胰腺炎的转录调控研究进展. 世界华人消化杂志 2023; 31(21): 877-881

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i21/877.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i21.877>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是胰腺进行性、不可逆的纤维炎性综合征, 最终导致胰腺内外功能损伤. 在中国、印度和日本, CP患病率约为36-125/10万人, 目前全球CP患者预计超过700万人, 并且呈逐年上升趋势^[1]. CP的主要病理特征包括腺泡细胞萎缩、炎性细胞浸润、胰腺纤维化等, 其中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白沉积引起的进行性胰腺纤维化是CP的特征性病理变化^[2].

在肝脏纤维化发生的过程中, 活化的肝脏星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是肌成纤维细胞的主要来源. 与肝脏类似, 胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)活化是参与CP胰腺纤维化的重要事件, 在纤维化发生发展中扮演重要角色^[3]. 在PSC活化参与胰腺纤维化及CP发生、发展过程中, 多种信号通路[如转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、JAK-STAT、Wnt、Hedgehog等]、转录因子参与了PSC的活化及纤维化进程. 本文就PSC活化参与CP胰腺纤维化的TGF- β 信号通路和转录因子进行述评, 并针对靶向TGF- β 治疗CP的研究进展进行分析.

1 PSC活化在CP胰腺纤维化中扮演重要角色

纤维化是器官实质细胞坏死和ECM过度沉积, 导致结缔组织增生, 甚至产生器官硬化的病理过程, 如肝硬化、心肌纤维化以及胰腺纤维化等, 通常是组织损伤的终末阶段. 器官纤维化导致的死亡占工业化世界死亡率的45%^[4]. 组织纤维化通常伴随着成纤维细胞增殖和活化, 成纤维细胞是高度动态的细胞, 纤维化进程中成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 在组织修复和纤维化中起核心

作用.

胰腺纤维化是CP最具特征性的病理表现, PSC作为成纤维细胞在CP胰腺纤维化中扮演重要角色. 在正常胰腺组织中, PSC处于静止状态, 分布于腺泡周围和小叶间隙, 可能与维持腺泡细胞的正常结构和功能有关^[5]. 然而在胰腺损伤过程中, 各种刺激因子可激活PSC并向肌成纤维细胞转化, 肌成纤维细胞高表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA), 并分泌大量ECM, 包括I型和III型胶原蛋白、纤连蛋白等, 过量的ECM沉积在损伤的胰腺组织中, 从而出现胰腺纤维化, 影响胰腺组织的正常功能^[6]. 活化的PSC表现出很强的增殖和迁移能力, 通过影响能量代谢、细胞死亡和氧化应激等途径参与胰腺纤维化^[7], 研究证明TGF- β 为代表的多种信号通路参与这一过程.

2 TGF- β 及其介导的经典Smad信号通路在胰腺纤维化调控中发挥重要作用

2.1 TGF- β 1是最强的促纤维化细胞因子 TGF- β 是一种具有多种功能的细胞因子, 发挥多种生物学功能, 包括调控细胞增殖和分化、细胞凋亡、免疫反应、组织修复等过程^[8]. TGF- β 由细胞内具备激酶结构域的T β R II受体识别, 该结构域招募并磷酸化T β R I受体, 从而使T β R II和T β R I形成复合物. 此外, TGF- β 1还是最强的促纤维化细胞因子之一, 通过自分泌或旁分泌的方式调控成纤维细胞的活^[9]. TGF- β 1和PSC之间构成一个自分泌刺激环路. 活化的PSC可产生TGF- β 1, 与PSC受体结合后可启动其下游信号传导, 加速PSC的激活, 因此TGF- β 1也被称为PSC的激活剂. 除此之外, 损伤的腺泡细胞也是TGF- β 1的重要来源. 在萎缩的腺泡细胞内发现TGF- β 1表达明显升高, 损伤的腺泡细胞可通过旁分泌TGF- β 1的形式介导PSC的活化^[10]. 总之, TGF- β 通过旁分泌和自分泌的方式促进PSC活化和ECM的沉积, 在胰腺纤维化的发生发展中起着至关重要的作用.

2.2 TGF- β 介导的纤维化信号通路分为经典的Smad信号通路和非Smad信号通路

2.2.1 经典的TGF- β /Smad信号通路: 经典的TGF- β /Smad信号通路在器官纤维化中起重要作用^[11]. 其中Smad是TGF- β 信号通路中的关键转录因子^[12]. 不同的Smad转录因子可能发挥不同的作用. 活化的T β R I可磷酸化Smad2和/或Smad3蛋白, 并与Smad4结合形成异三聚体复合物. Smad2/3/4复合物作为转录因子进入细胞核中, 促进纤维化相关基因的表达^[13]. 而Smad7是TGF- β 介导的胰腺纤维化的负性调控因子, Smad7在胰腺中的过表达能够显著抑制雨蛙素诱导的胰腺纤维化^[14].

Smad能直接调控PSC的活化促进胰腺纤维化. 有

研究发现Smad6在CP小鼠胰腺组织中明显增加, 在新鲜分离的PSC中过表达Smad6和Smad7可显著降低 α -SMA、I型和III型胶原蛋白的mRNA水平^[15]. 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)在活化的PSC和CP组织中增加, 而报道IL-6是通过上调TGF- β 1/Smad2/3途径来促进PSC的活化^[16]. TGF- β 1/Smad通路还与PSC的增殖和迁移相关. 过表达半乳糖凝集素(galectin-1)通过促进TGF- β 1/Smad通路来降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases1, MMP)/基质金属蛋白酶组织抑制剂(matrix metalloproteinases tissue inhibitors, TIMP)的比例, 从而促进PSC的增殖和迁移^[17].

2.2.2 非Smad通路: 非Smad通路包括丝裂活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)信号通路、Janus激酶信号转导和转录激活因子(janus activating kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)等信号通路. 非Smad信号通路与Smad信号通路共同促进胰腺纤维化的发生.

MAPK家族的三种激酶(JNK1/2、ERK1/2和p38)与CP胰腺纤维化关系密切^[18]. 在活化的PSC中加入ERK抑制剂, 可显著降低PSC中炎症趋化因子受体和 α -SMA的表达. JNK在TGF- β 等细胞因子作用下, 被MAPK磷酸化后激活. 报道中药复方柴胡桂枝干姜汤通过促进JNK磷酸化, 并激活JNK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路抑制PSC自噬从而抑制PSC的活化并缓解胰腺纤维化. 此外, p38是一种应激活化蛋白激酶, 可被多种细胞因子激活, 参与细胞凋亡、转录调控等过程. 应用p38特异性抑制剂处理新鲜分离的小鼠PSC后, 可显著降低PSC中 α -SMA和I型胶原的水平^[19]. 由此可见TGF- β 信号通路通过经典的TGF- β /Smad信号通路和非Smad信号通路在CP胰腺纤维化中发挥着至关重要的作用.

2.3 靶向TGF- β 及其相关信号通路治疗CP胰腺纤维化的策略 进入21世纪, 精准医学得到了长足的发展, 其中靶向治疗是最有前途的一种治疗方式. 大量证据表明, 靶向TGF- β 及其相关信号通路具有治疗纤维化的潜力. 目前TGF- β 靶向药物主要分为中和抗体、小分子TGF- β 抑制剂、生物制药、siRNA等^[20].

如上所述, TGF- β 信号通路的异常激活在CP纤维化发挥着重要作用, 因此靶向TGF- β 及其下游通路有望在未来开发出治疗CP胰腺纤维化的药物. SB-431542是一种抑制TGF- β RI磷酸化的化合物, SB431542可显著下调血清淀粉酶、IL-6和TGF- β 水平, 并可减弱雨蛙素诱导的急性胰腺炎小鼠模型胰腺组织病理改变, 表明SB431542对急性胰腺炎具有保护作用. 急性胰腺炎反复发作可进展为CP, 因此SB431542对CP

胰腺纤维化是否也具有保护作用值得进一步研究. Galunisertib(LY2157299)和SD-093是一种可特异性下调Smad2/3磷酸化程度的TGF- β RI激酶抑制剂, 能显著抑制胰腺癌细胞的活性和侵袭能力^[21,22]. 然而这种靶向TGF- β RI激活的药物并没有在CP纤维化中进行研究. 但是, 抑制TGF- β 下游信号传导来缓解CP胰腺纤维化是一种可行的策略.

由于TGF- β 可调节多种信号通路以及胰腺纤维化的复杂性, 靶向TGF- β 及下游分子的策略在纤维化患者中的应用具有挑战性. 一些天然产物, 如大黄素和绿茶多酚, 可降低CP动物模型中TGF- β 的水平, 能够有效缓解CP纤维化水平. 天然化合物有望在未来成为缓解CP胰腺纤维化的新型药物之一^[23]. 另外, 生物制药产品拥有药代清晰、非靶效应少的优势, 小RNA药物能够靶向一些难以成药的靶点, 在胰腺纤维化药物研发中也有广阔的前景. 但我们需要认清的是, 目前胰腺纤维化研究远没有纤维化疾病, 如肝脏纤维化、心肌纤维化等广泛且深入, 也没有针对明确靶点的相关药物进行临床研究, 与患者的需求还存在很大的差距.

3 其他转录因子与胰腺纤维化

3.1 缺氧诱导因子-1 α 缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是一种异二聚体转录因子, 在细胞和组织应对缺氧环境下的适应性反应中起关键作用, 由HIF α 亚基和HIF- β 亚基组成. 在哺乳动物中, HIF- α 亚基具有三种亚型(HIF-1 α 、HIF-2 α 和HIF-3 α). HIF-1 α 是细胞适应缺氧环境中的关键转录因子, 对维持哺乳动物细胞适应缺氧状态尤为重要. 由于胰腺纤维化导致致密纤维结缔组织的形成和血管重塑, 胰腺微环境处于缺血缺氧状态, 因此HIF在CP胰腺纤维化中也发挥出独特的作用. 最新研究发现HIF-1 α 和HIF-2 α 在CP组织中升高, HIF-1 α 和HIF-2 α 可以在缺氧条件下促进腺泡细胞的鞘氨醇激酶1表达, 进而通过调节鞘氨醇激酶1受体/AMPK/mTOR通路促进PSC的活化, 促进胰腺纤维化^[24].

3.2 核因子 κ B 核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)是一种以二聚体形式存在的核转录因子, 在炎症和免疫应答中发挥着重要作用^[25]. NF- κ B信号通路是由细胞外的刺激引起的, 常见的炎症因子(包括TGF- β 和肿瘤坏死因子- α 等)都可以激活NF- κ B. 这些细胞外因子与细胞膜上的受体结合后活化I κ B激酶(I κ B, kinase, IKK). IKK可将细胞内的NF- κ B/I κ B复合物上的I κ B亚基磷酸化, 进而使I κ B亚基泛素化修饰, 使I κ B被降解, 从而释放NF- κ B转录因子. NF- κ B可进入核内, 调节炎症相关基因的转录. p65是NF- κ B异二聚体的主要形式, p65含有一个Rel同源结构域, 负责与DNA结合^[26].

在CP胰腺纤维化中, NF- κ B信号通路也起着重要作用。Huang等^[27]发现小鼠腺泡细胞中NF- κ B信号通路的激活与急性胰腺炎的严重程度相关, 长期激活可导致胰腺纤维化。该研究报道CP小鼠和活化的PSC中NF- κ B水平升高, 使用NF- κ B抑制剂雷公藤甲素抑制NF- κ B信号通路可抑制PSC的活化^[27]。另一项研究发现P65 siRNA抑制NF- κ B表达后, PSC活化水平显著降低, 并且TGF- β 1对MMP1的抑制作用减弱, 而TIMP1的升高被抑制。这些结果表明, NF- κ B激活可导致PSC中MMP-1和TIMP-1表达失衡, 进而导致ECM沉积及胰腺纤维化^[28]。

3.3 Bmal1 Bmal1(brain and muscle ARNT-like-1)是生物钟相关基因转录的核心转录因子, 能够与昼夜自发输出周期蛋白(circadian locomoter output cycles kaput, CLOCK)形成异二聚体。胰腺生物钟在CP病程中发挥关键作用, 而Bmal1是促进胰腺纤维化的关键转录因子。在Bmal1基因敲除的小鼠中胰腺纤维化加重, 研究证实腺泡Bmal1缺失不直接影响腺泡细胞, 而是通过促进PSC活化加重胰腺纤维化。进一步发现Bmal1蛋白是一种转录因子, 可与人类和小鼠基因组的E钙粘着蛋白/上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin, E-cad)启动子中两个E-box序列结合^[29]。

3.4 转录因子激活蛋白1 转录因子激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)作为启动基因转录的分子开关, 参与增殖、分化、凋亡、转化等多种细胞过程^[30], 是纤维化信号通路的重要下游转录因子, 在心脏、肺、肝纤维化发展中发挥重要作用^[31]。纤维调素(fibromodulin, FMOD)对纤维化疾病具有重要意义, FMOD表达上调可促进HSC活化、增殖、迁移, 从而诱导肝纤维化的发生^[32]。另外AP-1也是胰腺纤维化的重要调节因子, 而FMOD在CP胰腺组织中表达升高。An等^[33]的研究首次揭示了AP-1和FMOD在胰腺纤维化中的重要作用, 过表达AP-1可以上调FMOD蛋白表达。AP-1可以通过结合FMOD启动子促进其转录来激活PSC, 促进PSC增殖和迁移, 以及胰腺纤维化的发展。

3.5 核因子E2相关因子2 核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种调节氧化应激的转录因子, 是调控机体发挥抗氧化反应的重要防御因子。Kelch样ECH-辅助蛋白-1(kelch-like ECH-assiatiated protein-1, Keap1)是介导Nrf2转移与降解的重要蛋白。在氧化应激条件下, Keap1与Nrf2结合从而发生构象改变, Nrf2磷酸化后和Keap1解离, 异位到细胞核, 进而与抗氧化反应的基因结合, 从而发挥抗氧化作用^[34]。氧化应激介导PSC活化, 并在胰腺纤维化中发挥重要作用, 研究发现Nrf2激动剂可抑制PSC的激活^[35]。同样Nrf2也可以抑制HSC的激活, Nrf2缺失的HSC氧化应激水平升高、活性氧表达升高以及抗氧化能力下降^[36]。

4 结论

胰腺纤维化的转录调控是涉及多通路、多细胞参与的复杂过程, 目前的研究仍以单一细胞和单通路为主, 因此我们仍然没有足够的信息来解释在不同细胞甚至在整个胰腺微环境中是否存在一致的调控机制, 需要进行更深入的研究。活化的PSC在CP胰腺纤维化中固然扮演重要角色, 大部分CP胰腺纤维化的研究也都是围绕PSC进行, 然而巨噬细胞、胰腺导管细胞甚至内分泌细胞以及这些细胞和腺泡细胞、PSC之间的相互作用在胰腺纤维化也非常重要, 只有全面了解这些细胞间的相互作用及相关信号通路调控网络, 才有可能找到控制胰腺纤维化的总开关, 并针对相关靶点进行药物研究, 从根本上缓解CP患者的痛苦。

5 参考文献

- 1 Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]
- 2 Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med* 2022; 386: 869-878 [PMID: 35235728 DOI: 10.1056/NEJMcpl809396]
- 3 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]
- 4 Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature* 2020; 587: 555-566 [PMID: 33239795 DOI: 10.1038/s41586-020-2938-9]
- 5 Riopel MM, Li J, Liu S, Leask A, Wang R. β 1 integrin-extracellular matrix interactions are essential for maintaining exocrine pancreas architecture and function. *Lab Invest* 2013; 93: 31-40 [PMID: 23069938 DOI: 10.1038/labinvest.2012.147]
- 6 Jaskiewicz K, Nalecz A, Rzepko R, Sledzinski Z. Immuncytes and activated stellate cells in pancreatic fibrogenesis. *Pancreas* 2003; 26: 239-242 [PMID: 12657949 DOI: 10.1097/00006676-200304000-00006]
- 7 Xue R, Jia K, Wang J, Yang L, Wang Y, Gao L, Hao J. A Rising Star in Pancreatic Diseases: Pancreatic Stellate Cells. *Front Physiol* 2018; 9: 754 [PMID: 29967585 DOI: 10.3389/fphys.2018.00754]
- 8 Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700 [PMID: 12809600 DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00432-x]
- 9 Liu Q, Liao Q, Zhao Y. Chemotherapy and tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 68 [PMID: 28694739 DOI: 10.1186/s12935-017-0437-3]
- 10 Asama H, Suzuki R, Hikichi T, Takagi T, Masamune A, Ohira H. MicroRNA let-7d targets thrombospondin-1 and inhibits the activation of human pancreatic stellate cells. *Pancreatology* 2019; 19: 196-203 [PMID: 30393009 DOI: 10.1016/j.pan.2018.10.012]
- 11 Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF- β Mediated SMAD Signaling for the Prevention of Fibrosis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 461 [PMID: 28769795 DOI: 10.3389/fphar.2017.00461]
- 12 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 [PMID: 14688282 DOI: 10.1074/jbc.M309698200]
- 13 Xu P, Liu J, Derynck R. Post-translational regulation of TGF- β

- receptor and Smad signaling. *FEBS Lett* 2012; 586: 1871-1884 [PMID: 22617150 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.05.010]
- 14 He J, Sun X, Qian KQ, Liu X, Wang Z, Chen Y. Protection of cerulein-induced pancreatic fibrosis by pancreas-specific expression of Smad7. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 56-60 [PMID: 19015026 DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.10.010]
- 15 Lin H, Dong B, Qi L, Wei Y, Zhang Y, Cai X, Zhang Q, Li J, Li L. Inhibitory Smads suppress pancreatic stellate cell activation through negative feedback in chronic pancreatitis. *Ann Transl Med* 2021; 9: 384 [PMID: 33842605 DOI: 10.21037/atm-20-4282]
- 16 Zheng M, Li H, Sun L, Brigstock DR, Gao R. Interleukin-6 participates in human pancreatic stellate cell activation and collagen I production via TGF- β 1/Smad pathway. *Cytokine* 2021; 143: 155536 [PMID: 33893003 DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155536]
- 17 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]
- 18 Zeng XP, Zeng JH, Lin X, Ni YH, Jiang CS, Li DZ, He XJ, Wang R, Wang W. Puerarin Ameliorates Caerulein-Induced Chronic Pancreatitis via Inhibition of MAPK Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 2021; 12: 686992 [PMID: 34149430 DOI: 10.3389/fphar.2021.686992]
- 19 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 [PMID: 12490569 DOI: 10.1124/jpet.102.040287]
- 20 Kim BG, Malek E, Choi SH, Ignatz-Hoover JJ, Driscoll JJ. Novel therapies emerging in oncology to target the TGF- β pathway. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 55 [PMID: 33823905 DOI: 10.1186/s13045-021-01053-x]
- 21 Lonardo E, Hermann PC, Mueller MT, Huber S, Balic A, Miranda-Lorenzo I, Zagorac S, Alcalá S, Rodríguez-Arabaolaza I, Ramirez JC, Torres-Ruiz R, García E, Hidalgo M, Cebrián DÁ, Heuchel R, Löhr M, Berger F, Bartenstein P, Aicher A, Heeschen C. Nodal/Activin signaling drives self-renewal and tumorigenicity of pancreatic cancer stem cells and provides a target for combined drug therapy. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 433-446 [PMID: 22056140 DOI: 10.1016/j.stem.2011.10.001]
- 22 Subramanian G, Schwarz RE, Higgins L, McEnroe G, Chakravarty S, Dugar S, Reiss M. Targeting endogenous transforming growth factor beta receptor signaling in SMAD4-deficient human pancreatic carcinoma cells inhibits their invasive phenotype1. *Cancer Res* 2004; 64: 5200-5211 [PMID: 15289325 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0018]
- 23 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]
- 24 Wang D, Han S, Lv G, Hu Y, Zhuo W, Zeng Z, Tang J, Huang Y, Wang F, Wang J, Zhao Y, Zhao G. Pancreatic Acinar Cells-Derived Sphingosine-1-Phosphate Contributes to Fibrosis of Chronic Pancreatitis via Inducing Autophagy and Activation of Pancreatic Stellate Cells. *Gastroenterology* 2023 [PMID: 37634735 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.029]
- 25 Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1: a001651 [PMID: 20457564 DOI: 10.1101/cshperspect.a001651]
- 26 Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* 2004; 18: 2195-2224 [PMID: 15371334 DOI: 10.1101/gad.1228704]
- 27 Huang H, Liu Y, Daniluk J, Gaiser S, Chu J, Wang H, Li ZS, Logsdon CD, Ji B. Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: 202-210 [PMID: 23041324 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.059]
- 28 Wu N, Xu XF, Xin JQ, Fan JW, Wei YY, Peng QX, Duan LF, Wang W, Zhang H. The effects of nuclear factor-kappa B in pancreatic stellate cells on inflammation and fibrosis of chronic pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2021; 25: 2213-2227 [PMID: 33377616 DOI: 10.1111/jcmm.16213]
- 29 Jiang W, Jin L, Ju D, Lu Z, Wang C, Guo X, Zhao H, Shen S, Cheng Z, Shen J, Zong G, Chen J, Li K, Yang L, Zhang Z, Feng Y, Shen JZ, Zhang EE, Wan R. The pancreatic clock is a key determinant of pancreatic fibrosis progression and exocrine dysfunction. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabn3586 [PMID: 36170444 DOI: 10.1126/scitranslmed.abn3586]
- 30 Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol* 2002; 4: E131-E136 [PMID: 11988758 DOI: 10.1038/ncb0502-e131]
- 31 Cheng WH, Chen CL, Chen JY, Lin CH, Chen BC. Hypoxia-induced preadipocyte factor 1 expression in human lung fibroblasts through ERK/PEA3/c-Jun pathway. *Mol Med* 2021; 27: 69 [PMID: 34229599 DOI: 10.1186/s10020-021-00336-w]
- 32 Mormone E, Lu Y, Ge X, Fiel MI, Nieto N. Fibromodulin, an oxidative stress-sensitive proteoglycan, regulates the fibrogenic response to liver injury in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 612-621.e5 [PMID: 22138190 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.029]
- 33 An W, Zhu JW, Jiang F, Jiang H, Zhao JL, Liu MY, Li GX, Shi XG, Sun C, Li ZS. Fibromodulin is upregulated by oxidative stress through the MAPK/AP-1 pathway to promote pancreatic stellate cell activation. *Pancreatol* 2020; 20: 278-287 [PMID: 31831391 DOI: 10.1016/j.pan.2019.09.011]
- 34 Baird L, Yamamoto M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol Cell Biol* 2020; 40 [PMID: 32284348 DOI: 10.1128/MCB.00099-20]
- 35 Kojayan GG, Alizadeh RF, Li S, Ichii H. Reducing Pancreatic Fibrosis Using Antioxidant Therapy Targeting Nrf2 Antioxidant Pathway: A Possible Treatment for Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2019; 48: 1259-1262 [PMID: 31688588 DOI: 10.1097/MPA.0000000000001433]
- 36 Lee BH, Hsu WH, Hsu YW, Pan TM. Suppression of dimeric acid on hepatic fibrosis caused from carboxymethyl-lysine (CML) by attenuating oxidative stress depends on Nrf2 activation in hepatic stellate cells (HSCs). *Food Chem Toxicol* 2013; 62: 413-419 [PMID: 24036144 DOI: 10.1016/j.fct.2013.09.007]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





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

