

本文引用: 张晓芹, 刘芳, 张红. 慢性胰腺炎发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(2): 142-145.

【综述】

## 慢性胰腺炎发病机制研究进展

张晓芹, 刘芳 综述, 张红 审校

(陕西中医学院基础医学院 陕西中医学院医学科研实验中心 陕西 咸阳 712046)

**摘要:** 慢性胰腺炎的病因复杂多样, 但不同病因所致慢性胰腺炎的病理学改变相似。胰腺纤维化已被视为各种原因所致慢性胰腺炎的共同病理学特征, 是慢性胰腺炎病程中的核心事件及防治的关键靶标。慢性胰腺炎的发病机制尚未明确, 临床治疗效果不够理想。近年来研究显示胰腺星状细胞活化是胰腺纤维化的核心事件, 胰腺星状细胞活化受到胰腺浸润炎细胞分泌的细胞因子的调控。本文就近年来慢性胰腺炎发病机制的相关研究进展作一综述。

**关键词:** 慢性胰腺炎; 发病机制; 研究进展

**中图分类号:** R576 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2014)02-0142-04

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种世界范围内的常见病, 其病因复杂, 包括胆道疾病、长期饮酒、遗传因素及免疫异常等<sup>[1]</sup>。研究发现, 不同病因所致的CP虽然起始步骤各异, 但病理学改变相似, 即持续进展的慢性炎症最终导致胰腺腺泡和胰岛细胞出现不可逆性损害, 并逐渐被纤维组织所取代, 致使胰腺内、外分泌功能显著障碍, 严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。胰腺纤维化已被视为各种原因所致CP的共同病理学特征, 是CP病程中的核心事件及防治的关键靶标<sup>[3]</sup>。但由于CP胰腺纤维化的发病机制迄今还未明确, 临床治疗仅限于缓解症状或对其并发症进行处理, 治疗效果不理想, 复发率较高<sup>[4]</sup>。CP确诊后20~25 a的病死率为50%, 并有4%的患者发展为胰腺癌<sup>[5]</sup>。近年来对CP胰腺纤维化的发病机制认识有了很大进展, 现将研究进展综述如下。

### 1 胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)活化是胰腺纤维化的核心事件

多项研究表明, 胰腺纤维化的本质是胰腺组织反复发作的炎症、坏死修复过程中以胶原纤维为主的细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)过度沉积的结果<sup>[6]</sup>, ECM主要包括4种成分: 胶原、蛋白聚糖、糖蛋白及弹性蛋白, 胶原又有I、II、III、IV 4种表型, 在纤维组织中各型均有表达。1982年日本学

者 Watari 等<sup>[7]</sup>在鼠和人的胰腺组织中首次发现了贮维生素A细胞, 德国学者 Bachem 等<sup>[8]</sup>1998年从胰腺基质中分离出一种与肝星状细胞相似的细胞, 并将其命名为PSC。PSC分为静止和活化2种表型, 在未损伤的胰腺组织中PSC呈静止状态, 胰腺受损时在各种刺激因子的作用下, 或离体的PSC经传代培养后可以活化。近年来大量研究显示CP患者PSC的活化程度与胰腺组织纤维化程度呈正相关, ECM合成主要由PSC进行, PSC活化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, 是胰腺纤维化形成的核心<sup>[9]</sup>。活化的PSC已经成为CP胰腺纤维化治疗中的新靶标<sup>[10-12]</sup>。

PSC活化后可以发生如下变化<sup>[13-14]</sup>: (1) PSC的胞体变大, 增殖活跃, 细胞内脂滴(维生素)消失; (2) 表达 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA), 呈现出肌成纤维细胞样表型,  $\alpha$ -SMA表达阳性是PSC激活的标志; (3) 产生胶原蛋白, 主要包括I型、III型胶原以及纤维结合蛋白和纤连蛋白等ECM。ECM的产生与分解受到基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及其抑制物金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)的调节。MMP是一个基质蛋白水解酶大家族, 因其需要 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 等金属离子作为辅助因子而得名<sup>[15]</sup>, 迄今已分离鉴别出26个成员, 根据作用底物以及片段同源性的不同, 将MMP分为6类, 包括胶原酶、明胶酶、基质降解素、基质溶解素、膜型MMP和其他MMP, 其中胶原酶为最重要的一类。胶原酶有2种结构形式: 一种被糖化, 相对分子质量为92 000, 命名为MMP-9; 另一种非糖化, 相对分子质量为72 000, 被称为MMP-2。目前对MMP-2、MMP-9的研究较深入, 研究显示MMP能促进ECM

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.02.020

收稿日期: 2013-07-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81102725); 陕西省教育厅自然科学基金资助项目(编号: 2010JK479, 11JK0692)

作者简介: 张晓芹(1960-), 女, 陕西西安人, 学士, 副教授, 研究方向: 胰腺炎发病机制。

通信作者: 张红(1971-), 女, 陕西铜川人, 博士, 教授, 研究方向: 胰腺炎发病机制。

的降解<sup>[16]</sup>。TIMP 是 MMP 的天然抑制剂,能抑制 ECM 降解。TIMP 已发现 4 种,分别为 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 和 TIMP-4,其中 TIMP-1 能抑制绝大多数的 MMP。MMP/TIMP 失衡是 ECM 沉积的主要机制之一<sup>[15]</sup>。在胰腺纤维化形成过程中,MMP 和 TIMP 家族中的所有成员并非同等重要。研究显示,PSC 能够分泌 MMP-2、MMP-9、MMP-13 及其抑制剂 TIMP-1、TIMP-2,当 PSC 受到乙醇或乙醛刺激时,MMP-2 及 TIMP-2 的分泌增加,炎症因子刺激 PSC 也能增加 MMP-2 的分泌,而 MMP-9 的表达却无明显变化<sup>[16]</sup>。新近研究发现,在 PSC 培养上清液中加入重组 MMP-10 后可以减少纤连蛋白的产生,减少脂多糖所诱发的 PSC 活化,MMP-10 也被视为胰腺纤维化的潜在保护因子<sup>[17]</sup>。胰腺 ECM 合成和降解的失调使胰腺基质重塑,是 CP 胰腺纤维化的关键环节<sup>[18]</sup>。

## 2 PSC 活化受细胞因子的调控及其相关调控通路

### 2.1 转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 在 PSC 活化中发挥重要作用

PSC 活化是 CP 胰腺纤维化的核心事件,但 PSC 活化的机制目前尚不清楚。近来的研究证实,PSC 激活主要受细胞因子的影响,此外乙醇及其代谢产物也可以引起 PSC 的激活<sup>[19]</sup>。研究发现当胰腺损伤时,巨噬细胞、腺泡细胞以及血小板被激活,分泌 TGF- $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 和血小板源性生长因子等,刺激 PSC 活化,活化的 PSC 通过自体分泌的方式释放 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子,进一步诱发 PSC 活化<sup>[20-29]</sup>。因此,胰腺损伤引发炎症细胞的旁分泌效应和 PSC 的自分泌作用形成恶性循环,从而加速胰腺纤维化的进程。

TGF- $\beta$  是一种多肽类细胞生长因子,可来源于血小板、炎性细胞、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<sup>[18]</sup>。在 TGF- $\beta$  超家族中包括有 6 种分子,其中 TGF- $\beta_1$  与胰腺纤维化关系最为密切<sup>[19]</sup>。研究发现,CP 患者 TGF- $\beta_1$  表达增强,二丁基二氯化物 (dibutyltin dichloride, DBTC) 诱发的 CP 大鼠和自发性胰腺炎 WBN/Kob 大鼠均可见 TGF- $\beta_1$  的过度表达<sup>[20-21]</sup>。

TGF- $\beta_1$  是目前已知的最强效的致纤维化细胞因子<sup>[22]</sup>,但是关于 TGF- $\beta_1$  引发 PSC 的活化及随之

发生的胰腺纤维化的细胞内信号通路并未完全阐明,研究发现,当 TGF- $\beta$  与 PSC 胞膜受体 (TGF- $\beta$  receptor, T $\beta$ R) 结合后可导致 T $\beta$ R 活化,通过一系列细胞内信号通路使 PSC 活化<sup>[22-23]</sup>。目前的研究发现 PSC 的激活因子作用于 PSC 后主要通过 Smad 依赖途径和非 Smad 依赖途径,尤其是 TGF- $\beta$ /Smad 途径和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径在 PSC 信号转导中发挥非常重要的作用。

### 2.2 TGF- $\beta$ /Smad 途径

TGF- $\beta$  是一组调节细胞生长和分化的超家族分子。Smads 是一组将 TGF- $\beta$  信号由细胞膜向细胞核内转导的蛋白质,是 TGF- $\beta$  信号通路的关键转导分子。Smads 的 N 端和 C 端含有保守的氨基酸序列,分别称为 MH1 和 MH2 结构域,之间有富含脯氨酸的 L 连接区域。按其生理功能 Smads 蛋白可分为 3 类<sup>[23]</sup>:(1) 受体激活型 Smad (receptor activated Smad, R-Smad),包括 Smad1、2、3、5、8。R-Smad 分子 C 末端有保守的富含丝氨酸的磷酸化位点 SSXS,可被 T $\beta$ R I 磷酸化。R-Smad 被磷酸化后与 Smad4 结合成二聚体转入核内。(2) 共同调节型 Smad (common mediator Smad, Co-Smad),包括 Smad4。它不是受体的直接底物,因此其 C 末端无保守的 SSXS 基序。但 Smad4 蛋白是该信号通路的节点分子,可通过与其他 Smads 蛋白形成复合体,并募集相应的转录调节因子,参与基因表达调控。(3) 抑制型 Smad (inhibitory Smad, I-Smad),包括 Smad6、Smad7, I-Smad 可与 Smad2 或 Smad3 竞争结合 TGF- $\beta$  I 型受体或 Smad4,阻断 Smad2 或 Smad3 被磷酸化并转位至细胞核内,抑制 TGF- $\beta_1$  信号的转导。

在 TGF- $\beta$ /Smad 信号转导通路中,TGF- $\beta_1$  首先与其 II 型受体结合,活化的 II 型受体蛋白激酶使 I 型受体磷酸化,I 型受体蛋白激酶活化后直接作用于 Smad2、3,使 Smad2 和 Smad3 发生磷酸化、构型改变而活化,活化的 Smad2 和 Smad3 与 Smad4 结合形成异源寡聚复合物,转移进入细胞核内,作为转录因子与靶基因的特异序列相结合,调节靶基因的转录,如上调 I 型、III 型胶原基因的转录,促进胶原的合成,发挥组织损伤修复、连接等生理作用<sup>[24]</sup>。在 CP 患者胰腺的纤维化组织中,TGF- $\beta_1$  的表达与 Smad3 的表达呈正相关,而与 Smad7 的表达呈负相关<sup>[25]</sup>。在 DBTC 和二乙基二硫代氨基甲酸酯诱导的大鼠胰腺纤维化模型中均存在 Smad3 表达升高和 Smad7 表达降低<sup>[26-27]</sup>,抑制 Smad3 的表达和增强 Smad7 的表达能改善胰腺纤维化。

在 PSC,一定浓度的 TGF- $\beta_1$  在诱导其活化的同

时可见 Smad3 表达上调, Smad7 表达下降<sup>[28]</sup>, Smad 依赖途径在 TGF 调节 PSC 活化的过程中起重要作用。He 等<sup>[29]</sup>采用 Smad7 转基因小鼠以 cerulein 腹腔注射复制 CP 模型,发现与野生型小鼠相比, Smad7 转基因小鼠的胰腺 Smad7 蛋白在表达上调的同时,胰腺的纤维化程度明显减轻。上述研究结果提示,通过阻断 Smad3 信号和(或)上调 Smad7 信号可能成为治疗胰腺纤维化的新手段。

**2.3 MAPK 途径** MAPK 途径是 PSC 中又一个细胞内信号传导通路。MAPK 是一组分布于细胞质中具有丝氨酸和酪氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶<sup>[30-31]</sup>,能将多种细胞外刺激产生的信号从细胞膜传递到细胞核内。在哺乳动物中,已鉴定出 3 种亚型:细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)。MAPK 可以被多种细胞因子激活,活化的 MAPK 将信号传导入核内,能使多种转录因子磷酸化,随后发生一系列的细胞反应,包括细胞的增殖、转化以及调节一些特异性的代谢途径。

ERK 作为 MAPK 家族中重要成员,有 5 个亚族:ERK1/ERK2、ERK5、ERK3/ERK4。ERK1/2 与细胞增殖最为密切<sup>[30-31]</sup>。王东盛等<sup>[32]</sup>采用胰管内注射三硝基苯磺酸复制大鼠胰腺纤维化模型,4 周后发现胰腺组织明显纤维化, $\alpha$ -SMA 表达增加,且与 P-ERK1/P-ERK2 成正相关,提示 ERK1/ERK2 信号传导通路在 CP 发生纤维化过程中具有重要作用。用乙醇-乙醛孵育大鼠 PSC,通过对细胞溶解产物进行激酶测定来评价 ERK1/2、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  $\alpha$ -SMA 表达增加, p38 阻滞剂 SB203580 能抑制 PSC 的自发活化,提示 MAPK 在 PSC 活化的过程中起重要作用<sup>[33]</sup>。内皮素-1 刺激 PSC 可导致其活化及 ERK1/2 和 p38 的快速磷酸化<sup>[23]</sup>。TGF- $\beta_1$  刺激 PSC 导致其活化,活化的 PSC 可以通过自体分泌的方式持续释放 TGF- $\beta_1$  等因子, TGF- $\beta_1$  导致 PSC 自分泌及 ECM 合成增多的过程受到 ERK1/2 通路调节,而且 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就有 ERK1/2 活化<sup>[34]</sup>。给予 ERK1/2 通路抑制剂 PD98059,在下调 ERK1/2 磷酸化表达的同时可以明显减少 PSC 活化<sup>[24]</sup>,提示通过控制 ERK1/2 信号通路可以抑制胰腺纤维化。上述研究结果提示 MAPK 通路参与了 CP 胰腺纤维化,但其具体机制还不清楚。

### 3 炎性细胞作为细胞因子的重要来源在 PSC 活化中发挥关键性作用

随着 CP 发病机制研究的不断深入,细胞因子在 CP 发病中的作用越来越受到重视。炎性细胞因子可以调控 PSC 的活化、与胰腺纤维化密切相关已成为共识<sup>[20]</sup>。但是这些细胞因子的源头是什么,究竟由哪些细胞产生,目前尚不清楚。

近年来的研究证实,CP 胰腺纤维化与 CP 的反复发作相关<sup>[19-23]</sup>。针对胰腺纤维化的发生,学者们提出了 2 个主要的假说<sup>[28]</sup>,即“坏死-纤维化序贯”假说和“前哨急性胰腺炎发作”假说。这 2 种假说均认为胰腺急性炎症的反复发作伴随大量炎细胞浸润,可能导致细胞因子分泌不断增加、PSC 持续活化,这些聚集在胰腺基质和变质腺泡周围的炎性细胞已被看做胰腺慢性炎症的一个标志,炎细胞可能通过释放细胞因子成为胰腺纤维化的主要动力之一<sup>[30]</sup>。Cerulein 腹腔注射复制的小鼠 CP 模型发现胰腺炎性细胞的浸润明显增多,单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)表达也增加,而非甾体类抗感染药 Sulindac 可以通过抑制胰腺炎性细胞的浸润及胰腺 MCP-1 的表达,进而减轻胰腺纤维化。以上实验结果提示,胰腺浸润的炎性细胞与胰腺纤维化密切相关,也是 CP 胰腺纤维治疗的重要靶标<sup>[35]</sup>。

### 4 问题与展望

综上所述,CP 胰腺纤维化的最终病理变化表现为胰腺间质纤维组织的增生和腺泡的萎缩及破坏使胰腺的内分泌和外分泌功能受到很大损害,探索胰腺纤维化的发病机制以及拓展相应的治疗思路将对人类对抗纤维化有着至关重要的意义。目前医学界针对胰腺纤维化的研究主要集中在阻止纤维化形成以及促进纤维化组分的降解,并取得了诸多研究成果,但仍无里程碑式的进展和应用,尤其在纤维化发生机制上仍没有建立系统的、全面的、成熟的理论,因此胰腺纤维化的发病机制还需继续深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 王洛伟,李兆申,李淑德,等.慢性胰腺炎全国多中心流行病学调查[J].胰腺病学,2007,7(1):1-5.
- [2] Zhang S K, Tsui N C, Li D H, et al. Expression of transforming growth factor beta1/Sma and Mad-related proteins in rat with chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride[J]. *Pancreas*, 2010, 39(2):252-253.
- [3] 狄扬,傅德良.慢性胰腺炎胰腺纤维化发病机制的研究进展[J].中国实用外科杂志,2011,31(9):826-829.

- [4] Apte M, Pirola R, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells [J]. *Antioxid Redox Signal* 2011, 15(10): 2711-2722.
- [5] Shimosegawa T, Kume K, Satoh K. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer: prediction and mechanism [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009, 7(11 Suppl): S23-S28.
- [6] 梁晓强, 章学林, 张静喆. 胰腺星形细胞活化及信号转导 [J]. *医学综述* 2008, 14(22): 3364-3367.
- [7] 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 [J]. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1982, 58(4/6): 837-858.
- [8] Bachem M G, Schneider E, Gross H *et al.* Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans [J]. *Gastroenterology* 1998, 115(2): 421-432.
- [9] Algül H, Treiber M, Lesina M *et al.* Mechanisms of disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas: a potential role for pancreatic stellate cells [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4(8): 454-462.
- [10] Masamune A, Watanabe T, Kikuta K *et al.* Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009, 7(11 Suppl): S48-S54.
- [11] Nishida A, Andoh A, Imaeda H *et al.* Expression of interleukin 1-like cytokine interleukin 33 and its receptor complex (ST2L and IL1RAcP) in human pancreatic myofibroblasts [J]. *Gut* 2010, 59(4): 531-541.
- [12] Talukdar R, Tandon R K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(1): 34-41.
- [13] Masamune A, Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells [J]. *J Gastroenterol* 2009, 44(4): 249-260.
- [14] Shimizu K. Pancreatic stellate cells: molecular mechanism of pancreatic fibrosis [J]. *J Gastroenterol Hepatol* 2008, 23( Suppl 1): S119-S121.
- [15] 王兴鹏, 张汝玲, 龚自华. 胰腺星状细胞在大鼠胰腺纤维化形成中的作用 [J]. *中华消化杂志* 2003, 23(8): 466-469.
- [16] Mews P, Phillips P, Fahmy R *et al.* Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis [J]. *Gut* 2002, 50(4): 535-541.
- [17] Treiber M, Neuhof P, Anesterberg E *et al.* Myeloid, but not pancreatic RelA/p65 is required for fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis [J]. *Gastroenterology* 2011, 141(4): 1473-1485.
- [18] 郑振江, 向光明, 刘续宝. 胰腺星状细胞在胰腺纤维化中的作用 [J]. *中国普外基础与临床杂志* 2010, 17(8): 876-879.
- [19] Yoo B M, Yeo M, Oh T Y *et al.* Amelioration of pancreatic fibrosis in mice with defective TGF-beta signaling [J]. *Pancreas*, 2005, 30(3): e71-e79.
- [20] Aoki H, Ohnishi H, Hama K *et al.* Existence of autocrine loop between interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in activated rat pancreatic stellate cells [J]. *J Cell Biochem* 2006, 99(1): 221-228.
- [21] Madro A, Celiński K, Słomka M. The role of pancreatic stellate cells and cytokines in the development of chronic pancreatitis [J]. *Med Sci Monit* 2004, 10(7): RA166-RA170.
- [22] Kyriakis J M, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation [J]. *Physiol Rev* 2001, 81(2): 807-869.
- [23] Jonitz A, Fitzner B, Jaster R. Molecular determinants of the profibrogenic effects of endothelin-1 in pancreatic stellate cells [J]. *World J Gastroenterol* 2009, 15(33): 4143-4149.
- [24] Zion O, Genin O, Kawada N *et al.* Inhibition of transforming growth factor beta signaling by halofuginone as a modality for pancreas fibrosis prevention [J]. *Pancreas*, 2009, 38(4): 427-435.
- [25] Heldin C H, Miyazono K, ten Dijke P. GF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins [J]. *Nature*, 1997, 390(6659): 465-471.
- [26] Meng M, Li Y Q, Yan M X *et al.* Effects of epigallocatechin gallate on diethyldithiocarbamate-induced pancreatic fibrosis in rats [J]. *Biol Pharm Bull* 2007, 30(6): 1091-1096.
- [27] 王兴鹏, 张汝玲. 慢性胰腺炎的病因和发病机制 [J]. *中国实用外科杂志* 2011, 31(9): 778-780.
- [28] Marrache F, Tu S P, Bhagat G *et al.* Overexpression of interleukin-1beta in the murine pancreas results in chronic pancreatitis [J]. *Gastroenterology* 2008, 135(4): 1277-1287.
- [29] He J, Sun X, Qian K Q *et al.* Protection of cerulein-induced pancreatic fibrosis by pancreas-specific expression of Smad7 [J]. *Biochim Biophys Acta* 2009, 1792(1): 56-60.
- [30] Michalski C W, Gorbachevski A, Erkan M *et al.* Mononuclear cells modulate the activity of pancreatic stellate cells which in turn promote fibrosis and inflammation in chronic pancreatitis [J]. *J Transl Med* 2007, 5(5): 1-11.
- [31] 李桂芬, 唐源远. 丝裂原活化蛋白激酶 p38 在急性胰腺炎患者外周血单个核细胞中的变化和意义 [J]. *新乡医学院学报*, 2012, 29(3): 198-200, 203.
- [32] 王东盛, 寇妍, 刘倩, 等. 细胞外信号调节激酶在大鼠胰腺纤维化中作用的研究 [J]. *中国煤炭工业医学杂志* 2010, 13(4): 593-594.
- [33] 余晓云, 陈婕, 侯晓华. 胰腺星状细胞活化相关因子研究进展 [J]. *世界华人消化杂志* 2006, 14(20): 2009-2013.
- [34] Jaster R, Sparmann G, Emmrich J *et al.* Extracellular signal regulated kinases are key mediators of mitogenic signals in rat pancreatic stellate cells [J]. *Gut* 2002, 51(4): 579-584.
- [35] Bai H, Chen X, Zhang L *et al.* The effect of sulindac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, attenuates inflammation and fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12(1): 115-123.

(本文编辑: 李胜利)