

本文引用:朱林佳,张红.氧化应激在慢性胰腺炎发病机制中的作用研究进展[J].新乡医学院学报,2016,33(3):239-242. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.03.021.

【综述】

氧化应激在慢性胰腺炎发病机制中的作用研究进展

朱林佳 综述, 张 红 审校

(陕西中医药大学基础医学院, 陕西 西安 712046)

摘要: 慢性胰腺炎(CP)是一种慢性进展性炎症,表现为胰腺实质局限性或弥漫性的慢性炎性改变,胰腺内外分泌细胞出现不可逆性损害,腺泡细胞和胰岛细胞萎缩或消失,被大量纤维化组织取代,引起不同程度的胰腺外分泌及内分泌功能障碍。氧化应激与CP的发展演变相关,其在胰腺慢性炎症和纤维化中发挥重要作用。阐明氧化应激在CP中的作用机制,将对其临床治疗起积极推动作用。本文对氧化应激在CP发病机制中作用研究进展作一综述。

关键词: 氧化应激;慢性胰腺炎;胰腺纤维化

中图分类号: R657.5⁺1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)03-0239-04

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的病因较多,比较常见的是胆道疾病或长期饮酒,其典型病理表现为炎性细胞浸润、腺泡细胞萎缩、胰腺实质纤维化、胰管狭窄或扩张及胰管结石,可引起胰腺组织结构和功能发生持续进行性和不可逆性损害^[1]。CP主要临床表现有腹痛、腹泻、消瘦甚至营养不良等,患者后期还可出现腹部包块、黄疸和糖尿病。虽然学者们对CP的发病机制进行了大量研究,但确切机制至今尚未完全阐明。研究发现,氧化应激与CP的进展密切相关,针对氧化应激的一些治疗方法也取得了较好的疗效^[2]。本文对氧化应激在CP发病机制中的作用研究进展进行综述。

1 氧化应激的概念

氧化应激是指在病理条件下,由于活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的大量生成,或机体抗氧化能力下降引起的组织氧化损伤过程。ROS包括自由基中间体,如单线态氧($\cdot\text{O}$)、超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、羟基自由基($\cdot\text{OH}^-$),以及非自由基分子如过氧化氢(H_2O_2)和次氯酸(HClO)^[3]。RNS包括一氧化氮(nitric oxide, NO)、过氧硝酸盐、二氧化氮自由基($\cdot\text{NO}_2^-$)和其他硝酸盐。

LASSÉGUE等^[3]研究发现,ROS/RNS参与调节机体自主防御机制、氧敏感性及血管紧张度等多种

生理功能。而ROS/RNS的亲电性使其更易与生物分子(如蛋白质、脂类、核酸)发生反应,与生物膜中的成分发生脂质过氧化反应,生成如丙二醛(malonaldehyde, MDA)等脂质过氧化产物(lipid peroxide, LPO),进而影响细胞膜的流动性和通透性,并改变细胞结构和功能。另外,高活性的ROS/RNS还可以直接激活炎症信号级联反应,促进免疫应答反应。氧化应激所介导的损伤主要通过上调促炎细胞因子表达来促进炎症反应,促炎细胞因子主要包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)。另外ROS/RNS还可以激活氧化应激敏感的激酶,如c-Jun N端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNKs)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)亚型、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)和核因子- κB (nuclear factor kappa B, NF- κB)激酶抑制剂(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase β , IKK β)^[4]。

2 氧化应激相关的调控因子

在哺乳动物细胞中,许多酶促和非酶促过程均可产生ROS。ROS生成酶系统和抗氧化系统的相互作用在正常情况下保持平衡,从而使ROS维持在正常水平。若二者平衡被打破,则会使ROS高于正常水平,发生氧化应激^[5]。

2.1 ROS/RNS生成酶系统

2.1.1 黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)

XOD是一种含钼的黄素蛋白酶,存在于各种生物体中,可催化体内的嘌呤底物次黄嘌呤向黄嘌呤、进而向尿酸的转化。XOD在肝脏、肺、胰腺等组织中均有表达^[6-7]。XOD一般表达于细胞质中,但也有在

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.03.021

收稿日期:2015-10-08

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:15JS027, 14JK1189)。

作者简介:朱林佳(1990-),女,陕西旬邑人,硕士研究生在读,研究方向:慢性胰腺炎发病机制及实验治疗学研究。

通信作者:张 红(1971-),女,陕西铜川人,博士,教授,研究方向:慢性胰腺炎发病机制及实验治疗学研究;E-mail:zhangh1227@163.com。

不同细胞类型的特殊细胞亚结构中表达^[8]。XOD由黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XDH)生成, XDH被半胱氨酸残基氧化, 转变为有活性的XOD, 形成二硫键或发生溶蛋白性裂解。有活性的XOD可以产生超氧化物自由基, 从而导致氧化损伤。别嘌呤醇是一种XOD特异性抑制剂, 可以通过抑制其活性来限制氧化应激, 减弱缺血再灌注损伤^[8]。

2.1.2 细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450)

CYP450 位于光面内质网, 是单加氧酶家族成员, 对氧和二氧化碳有高度亲和性, 主要催化多种内、外源性物质的代谢反应。

CYP的一种亚型 CYP2E1 使乙醇转变为碳中心自由基, 如 1-羟乙基自由基, 可以直接损坏细胞。CYP2E1 在代谢一些低分子量的化合物如乙醇、脂肪酸、对乙酰氨基酚等过程中, 产生 ROS 如 $\cdot O_2^-$ 、 H_2O_2 或 $\cdot OH^-$ 。CYP2E1 在发挥催化作用的过程中, 利用还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADH)/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的 H^+ , 与细胞中的 O_2 结合, 由于 O_2 不完全消耗生成的 ROS 作用于 DNA、RNA 和蛋白质等大分子化合物, 引发氧化应激反应、脂质过氧化反应、炎性反应和细胞凋亡等过程, 进而损伤细胞和有机体整体的本质结构和功能, 对机体产生毒性^[9]。

2.1.3 NADPH 氧化酶[nitrogen oxide(s), NOX]

NOX 是一种过氧化物酶, 广泛存在于吞噬细胞及非吞噬细胞, 以 NADPH 作为底物产生超氧阴离子($\cdot O_2^-$), $\cdot O_2^-$ 和水反应后生成的 H_2O_2 、ROS 参与机体防御和信息传递等生理过程^[10]。

NOX 是由 5 个不同亚基组成的多聚酶, 5 个亚基分别为: 2 种膜亚基: gp91phox、p22 phox; 3 种胞质亚基: p47 phox、p67 phox 和 p40 phox。在细胞遇到刺激时胞质亚基 p47phox 可以被磷酸化而激活, 并同 p67phox 结合后向胞膜发生转位, 与胞膜亚基结合形成具有氧化活性的复合体。机体处于炎症状态时, 炎性细胞中的 NOX 表达明显升高^[11]。

2.2 抗氧化系统 抗氧化系统分为酶抗氧化系统和非酶类抗氧化系统, 其中酶抗氧化系统在机体发挥主要的抗氧化功能。酶抗氧化系统包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)及过氧化物酶(peroxiredoxins, Prxs)等^[12]。SOD 在生物界分布极广, 是生物体内重要的抗氧化酶, 是清除自由基的首要物质^[13]。

SOD 可以催化 O_2^- 歧化作用生成 H_2O_2 , 进而由 CAT、GSH-PX、Prxs 使 H_2O_2 转化成为 H_2O ^[14]。

谷胱甘肽分为氧化型和还原型。还原型谷胱甘肽可以直接清除自由基, 其可在 GSH-Px 作用下从 H_2O_2 处接受电子, 自身发生氧化, 阻断 $\cdot OH^-$ 生成。还原型谷胱甘肽也是 $\cdot OH^-$ 、单线态氧的清除剂, 并能够将一些脂质过氧化自由基直接还原, 阻断脂质过氧化的链式反应^[15]。

3 氧化应激与 CP

氧化应激在 CP 的发病机制中发挥重要作用。ROSADO 等^[16]研究提示, 氧化应激增加会阻断腺泡细胞的胞吐作用, 从而导致腺泡细胞自噬代偿性增加, 将促使新合成的酶以及氧自由基产物进入胰腺间质, 促发胰腺炎症。氧自由基也可以激发热休克蛋白、胰腺炎相关蛋白、血栓素、白三烯 B4 的生成, 引起血小板聚集、血管收缩, 进而导致白细胞活化、溶酶体酶的分泌^[17]。另外, 研究发现, 在 CP 发作间的无症状时期, 患者血清和十二指肠胆汁中的氧自由基产物依然呈现高浓度状态, 超负荷的毒性代谢物会导致离体胰腺腺泡细胞再分化, 形成管状复合体, 胰腺腺泡细胞的功能减弱^[17-18]。

乙醇中毒是 CP 的病因之一, 其致病机制可能与氧化应激相关。乙醇及其代谢产物乙醛、脂肪酸乙酯可以诱发 CYP450 表达增多, 导致氧自由基大量生成、氧化应激反应增强^[19]。PALMIERI 等^[20]采用体积分数 25% 的乙醇给予 Sprague-Dawley 大鼠灌胃, 5 h 后分离大鼠的胰腺腺泡细胞, 发现胰腺腺泡细胞中谷胱甘肽水平明显降低, 但氧化型谷胱甘肽和 MDA 水平却显著增加。另外, 大量摄入乙醇可以刺激胰腺腺泡细胞过度分泌胰蛋白酶, 并增加溶酶体和酶原颗粒的脆性, 从而加速胰腺细胞的损伤。GUKOVSKAYA 等^[21]以乙醇刺激胰腺腺泡细胞, 检测乙醇的代谢产物, 发现与非氧化途径的代谢产物脂肪酸乙酯相比, 乙醇的氧化代谢产物升高更明显, 乙醇及其代谢产物还可诱发胰腺腺泡细胞中 NF- κ B 活化。氧自由基不仅干扰 Ca^{2+} 信号, 也抑制胞质膜的 Ca^{2+} -ATP 酶, 导致腺泡细胞内 Ca^{2+} 超载, 破坏细胞内钙稳态平衡, 钙稳态失衡作为内质网应激因子, 会引发腺泡细胞合成大量的消化酶, 持续的内质网应激是导致细胞凋亡、坏死、甚至纤维化的重要原因^[22-23]。

研究表明, CP 可引起胰腺组织胶原纤维过度生成, 导致胰腺纤维化的发生, 胰腺纤维化的发生是由于胰腺组织反复发作的炎症及细胞坏死修复过程中细胞外基质(主要是胶原纤维)过度沉积所致^[24]。

有研究结果提示,胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells,PSC)是合成细胞外基质、产生胶原纤维的主要细胞,CP发病早期即可见到PSC活化^[25]。研究发现,乙醇及乙醛可以直接诱发PSC活化,导致I型胶原合成增加^[26]。脂多糖、乙醇、乙醛均可通过诱导炎性细胞因子大量生成而引发PSC活化^[27-29],活化的PSC又可通过自体分泌的方式释放转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)、TNF- α 、IL-6、IL-1、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等炎性细胞因子,经多种途径影响PSC的活性,如,乙醇及其代谢产物乙醛对3条丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路(ERK1/2通路、JNK通路、p38MAPK通路)均有激活作用,使PSC表达呈持续活化状态,加快胰腺纤维化的进程,而抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸可以抑制MAPK活化,减少PSC活化^[30]。HU等^[31]研究发现,NOX与PSC增殖相关,PDGF可以增加NOX的活性,且呈时间和剂量依赖性,乙醇可以使PDGF所诱发的NOX活化及PSC的增殖能力进一步提高,而抑制NADPH氧化酶后,胰腺纤维化程度则明显减轻,提示乙醇所诱发的PSC过度增殖与NOX系统的活化有关。

ZEKI等^[7]将自发性CP大鼠(WBN/Kob)随机分成2组,分别饲喂正常饲料和含钨饲料(钨作为钼的一种竞争性抑制剂,可以耗竭XOD,使其失去活性),发现正常饲料组大鼠在病程进展过程中胰腺XOD的活性显著升高,GSH含量和SOD活性明显降低。而含钨饲料组由于XOD失活,胰腺的炎症损伤和纤维化程度明显减轻。该实验结果表明,XOD作为ROS生成的重要调控因子,在CP胰腺纤维化中发挥重要作用。

ROS除了直接的氧化损伤作用,也可以作为细胞内信号的第2信使,活化MAPK、NF- κ B和凋亡相关通路^[1]。近来有学者提出了氧化炎症级联反应(oxidative inflammatory cascade,OIC)的概念^[32],OIC是指由炎症和氧化应激反应相互作用而引起的、通过正反馈调节的一系列事件,Toll样受体活化是联系氧自由基与炎症反应之间的纽带。氧自由基是炎症反应的效应器,氧自由基的过度产生能诱导炎症反应加重,机体处于慢性氧化应激状态,可以促使巨噬细胞激活,使炎性复合物水平超过抗炎复合物的控制,引起机体促炎和抗炎网络不平衡和系统性的低度慢性亚临床促炎状态^[33]。胰腺炎症反应的标志是细胞因子的过度表达,细胞因子的产生受多种信号转导分子的调控。如胆囊收缩素(cholecystokinin,CCK)作用于离体胰腺腺泡细胞,与细胞膜的

CCK受体结合,进一步活化磷脂酶C和三磷酸肌醇,触发 Ca^{2+} 自内质网释放进入细胞质。 Ca^{2+} 活化NOX导致ROS生成增加,进而活化I κ B激酶,使I κ B发生磷酸化,解除其对胞质NF- κ B p65/p50异源二聚体的抑制作用,NF- κ B进入细胞核调节多种细胞因子、趋化因子基因的表达^[34]。趋化因子可以促进炎性细胞向胰腺的迁移、黏附,如趋化因子和细胞黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)受氧化还原敏感的激酶或转录因子如MAPK、NF- κ B、激活蛋白-1(activating protein-1, AP-1)的调控,促进炎性细胞向胰腺外部分泌迁移,过多的炎性细胞聚集,最后造成胰腺更广泛的损害^[35]。

刘芳等^[36]给予小鼠尾静脉注射二丁基二氯化物(di-n-butyltin dichloride,DBTC)并联合饮用乙醇复制小鼠CP模型,结果发现,在CP胰腺纤维化进展中胰腺组织的MDA水平明显升高、SOD活性明显降低。同时胰腺组织中巨噬细胞浸润增加,成熟巨噬细胞表达的一种蛋白F4/80明显升高,髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)也明显增加,提示CP纤维化进展伴随着巨噬细胞在胰腺浸润聚集,从而导致MPO活性升高,对组织的氧化能力增强,产生过多的氧自由基。而此时由于胰腺的SOD活性降低,不能有效清除组织中的自由基,导致自由基在胰腺组织中堆积,自由基与细胞膜上的不饱和脂肪酸发生反应,导致MDA大量生成,进一步引起胰腺的炎症反应加重,导致组织损伤甚至发生纤维化。

4 结论

总之,氧化应激反应在胰腺慢性炎症和纤维化过程中起重要作用。ROS/RNS的产生不仅直接通过氧化反应造成组织的破坏,更重要的是,氧化应激是通过启动活化多条信号通路,触发促炎症反应,促使更多的炎性细胞在胰腺中聚集,从而进一步加重胰腺的损害。由此可见,氧化应激反应在CP发病机制中占有重要地位,可以作为遏制CP胰腺纤维化的靶点,但氧化应激在CP中的具体作用机制还需进一步深入研究。阐明氧化应激在CP中的作用机制,将对CP的临床治疗起到积极的推动作用。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] LEUNG P S, CHAN Y C. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(1):135-165.
- [3] LASSÈGUE B, SAN MARTÍN A, GRIENGLING K K. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system[J]. *Circu Res*, 2012, 110(10):1364-1390.
- [4] BHARDWAJ P, YADAV R K. Chronic pancreatitis: role of oxida-

- tive stress and antioxidants[J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(11): 941-949.
- [5] PIECHOTA-POLANCZYK A, FICHNA J. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2014, 387(7): 605-620.
- [6] MORIWAKI Y, YAMAMOTO T, HIGASHINO K. Distribution and pathophysiologic role of molybdenum-containing enzymes[J]. *Histol Histopathol*, 1997, 12(2): 513-524.
- [7] ZEKI S, MIURA S, SUZUKI H, et al. Xanthine oxidase-derived oxygen radicals play significant roles in the development of chronic pancreatitis in WBN/Kob rats[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(5): 606-616.
- [8] FREDERIKS W M, VREELING-SINDELÁROVÁ H. Ultrastructural localization of xanthine oxidoreductase activity in isolated rat liver cells[J]. *Acta Histochemica*, 2002, 104(1): 29-37.
- [9] PETROV M S. Therapeutic implications of oxidative stress in acute and chronic pancreatitis[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(5): 562-568.
- [10] CAO W L, XIANG X H, CHEN K, et al. Potential role of NADPH oxidase in pathogenesis of pancreatitis[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(3): 169-177.
- [11] GRIENDLING K K, SORESCU D, USHIO-FUKAI M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease[J]. *Circ Res*, 2000, 86(2): 494-501.
- [12] GITHENS S. Glutathione metabolism in the pancreas compared with that in the liver, kidney, and small intestine[J]. *Int J Pancreatol*, 1991, 8(2): 97-109.
- [13] 申坤灵, 樊毫军, 丁辉. 氧化应激与烟雾吸入性肺损伤[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(6): 492-495.
- [14] BORRELLI A, SCHIATTARELLA A, BONELLI P, et al. The functional role of MnSOD as a biomarker of human diseases and therapeutic potential of a new isoform of a human recombinant MnSOD[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 11.
- [15] NEUSCHWANDER-TETRI B A, PRESTI M E, WELLS L D. Glutathione synthesis in the exocrine pancreas[J]. *Pancreas*, 1997, 14(4): 342-349.
- [16] ROSADO J A, GONZÁLEZ A, SALIDO G M, et al. Effects of reactive oxygen species on actin filament polymerisation and amylase secretion in mouse pancreatic acinar cells[J]. *Cell Signal*, 2002, 14(6): 547-556.
- [17] TAMURA K, MANABE T, IMANISHI K, et al. Toxic effects of oxygen-derived free radicals on rat pancreatic acini: an *in vitro* study[J]. *Hepatogastroenterology*, 1993, 39(6): 536-539.
- [18] GUYAN P M, UDEN S, BRAGANZA J M. Heightened free radical activity in pancreatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 1990, 8(4): 347-354.
- [19] ALTOMARE E, GRATTAGLIANO I, VENDEMIALE G, et al. Acute ethanol administration induces oxidative changes in rat pancreatic tissue[J]. *Gut*, 1996, 38(5): 742-746.
- [20] PALMIERI V O, GRATTAGLIANO I, PALASCIANO G. Ethanol induces secretion of oxidized proteins by pancreatic acinar cells[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2007, 23(6): 459-464.
- [21] GUKOVSKAYA A S, MOURIA M, GUKOVSKY I, et al. Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(1): 106-118.
- [22] BRUCE J I, ELLIOTT A C. Oxidant-impaired intracellular Ca^{2+} signaling in pancreatic acinar cells: role of the plasma membrane Ca^{2+} -ATPase[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(3): C938-C950.
- [23] PASCHEN W, DOUTHEIL J. Disturbance of endoplasmic reticulum functions: a key mechanism underlying cell damage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 1999, 73: 1-5.
- [24] 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.
- [25] HABER P S, KEOGH G W, APTE M V, et al. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(4): 1087-1095.
- [26] APTE M V, PHILLIPS P A, FAHMY R G, et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(4): 780-794.
- [27] MASAMUNE A, KIKUTA K, WATANABE T, et al. Pancreatic stellate cells express Toll-like receptors[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(5): 352-362.
- [28] 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.
- [29] MARRACHE F, TU S P, BHAGAT G, et al. Overexpression of interleukin-1 β in the murine pancreas results in chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4): 1277-1287.
- [30] MASAMUNE A, KIKUTA K, SATOH M, et al. Alcohol activates activator protein-1 and mitogen-activated protein kinases in rat pancreatic stellate cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(1): 36-42.
- [31] HU R, WANG Y L, EDDERKAOU M, et al. Ethanol augments PDGF-induced NADPH oxidase activity and proliferation in rat pancreatic stellate cells[J]. *Pancreatol*, 2007, 7(4): 332-340.
- [32] GILL R, TSUNG A, BILLIAR T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(9): 1121-1132.
- [33] FRANCESCHI C, CAPRI M, MONTI D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans[J]. *Mech Ageing Dev*, 2007, 128(1): 92-105.
- [34] KIM H. Cerulein pancreatitis: oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. *Gut Liver*, 2008, 2(2): 74-80.
- [35] 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(1): 1-11.
- [36] 刘芳, 史迎莉, 张晓芹, 等. 氧化炎症级联反应在二氯二甲基酯联合乙醇诱发的小鼠胰腺纤维化进展中的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(5): 477-480.