

间充质干细胞治疗胰腺炎的研究进展

王得春^{*}, 郑建伟, 万晨光, 叶航羊, 赵瑞宁, 杜富波

(西藏军区总医院肝胆外科, 拉萨 850007)

中图分类号: R318.14; R576

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2017)14-2720-05

摘要: 胰腺炎是一种临床上常见的危及人类健康的疾病。其中, 轻症急性胰腺炎多为自限性疾病, 预后较好; 然而重症急性胰腺炎多伴有胰腺的出血、坏死, 合并多器官功能衰竭, 发展迅速, 病死率高。慢性胰腺炎多伴有胰腺不可逆性病理改变, 导致胰腺内外分泌功能障碍。虽然随着医疗技术及治疗理念的不断进步, 胰腺炎的治愈率有了一定程度的提高, 然而目前仍没有一种真正有效的治疗手段来治愈此病。间充质干细胞(MSCs)具有低免疫原性和免疫调节的特性, 同时还具有多向分化、定向迁移、组织修复的能力。此外, MSCs 对炎性损伤具有较好的修复作用。由此可见, MSCs 可能对胰腺炎所致的炎性损伤同样具有比较理想的治疗效果。

关键词: 间充质干细胞; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 重症急性胰腺炎

Research of Mesenchymal Stem Cells in the Therapy of Pancreatitis WANG Dechun, ZHENG Jianwei, WAN Chengguang, YE Hangyang, ZHAO Ruining, DU Fubo. (Department of Hepatobiliary, General Hospital of Tibet Area Military Command, Lhasa 850007, China)

Abstract: Pancreatitis is a clinically common disease that threatens human health. Among them, mild acute pancreatitis is mostly self-limiting disease with a better prognosis. However, severe acute pancreatitis is often accompanied by hemorrhage and necrosis of the pancreas, with multiple-organ failure, which develops rapidly and has a high fatality. Chronic pancreatitis is often accompanied by irreversible pancreatic pathological changes, leading to pancreatic exocrine and secretory dysfunction. With the development of medical technology and treatment concept, the cure rate of pancreatitis has been improved to a certain extent, however, there is still no effective treatment to cure the disease. Mesenchymal stem cells (MSCs) have the characteristics of low immunogenicity and immunoregulation, and they also have the ability of multi-directional differentiation, directional migration and tissue repair. In addition, MSCs has a good repair effect on inflammatory injury. Thus, MSCs may be equally effective in the treatment of inflammatory lesions induced by pancreatitis.

Key words: Mesenchymal stem cells; Acute pancreatitis; Chronic pancreatitis; Severe acute pancreatitis

胰腺炎是一种临床上常见的危及人类健康的疾病, 主要由胰蛋白酶的自身消化作用引起。根据病理改变的不同可分为急性和慢性胰腺炎。其中, 急性胰腺炎根据严重程度不同又可分为轻症急性胰腺炎和重症急性胰腺炎。轻症急性胰腺炎主要以胰腺充血、水肿以及炎性细胞浸润为主, 是一种自限性疾病, 预后较好; 而重症急性胰腺炎多伴有胰腺出血、坏死、感染以及腺泡细胞凋亡等病理改变, 常合并多器官功能障碍, 病情进展迅速, 病死率极高^[1]。慢性胰腺炎是由于各种病因所导致胰腺组织和功能出现不可逆性病理改变的一种慢性炎症性疾病, 多伴有胰腺内外分泌功能障碍, 预后差。间充质

干细胞(mesenchyma stem cells, MSCs)在细胞治疗方面具有巨大的潜力。MSCs 不但具有低免疫原性和免疫调节的能力, 而且还具有多向分化、定向迁移、组织修复以及对炎症损伤的抑制等能力。已有研究表明, MSCs 在一些炎症相关疾病的治疗中起重要作用, 如对缺血/再灌注损伤的治疗、急性肾损伤的修复等^[2-4]。现就 MSCs 在胰腺炎治疗中的作用以及机制等进行综述, 为胰腺炎的治疗提供新的思路和策略。

1 MSCs 在急性胰腺炎治疗中的作用

普遍认为, 胰腺实质内腺泡细胞消化酶, 如胰蛋白酶原的激活及自身消化是触发急性胰腺炎发病的关键。活化的消化酶引起胰腺间质水肿, 空泡形成, 甚至导致腺泡细胞凋亡、坏死^[5]。同时胰腺的病理改变也促使炎性细胞(巨噬细胞和淋巴细胞等)

产生大量的炎性介质,如白细胞介素(interleukin, IL)1 β 、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、 γ 干扰素以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等。这些炎性介质触发全身炎症级联反应,促使全身炎症反应发生,甚至引起多器官功能衰竭,导致患者死亡^[6]。MSCs不但可以抑制炎症反应的发生,缓解胰腺本身的损伤,而且可以缓解重症胰腺炎中胰腺以外各器官的损伤,从而达到治疗急性胰腺炎的目的。

1.1 MSCs 通过抑制炎症反应缓解胰腺损伤 经脱氧胆酸钠处理后的胰腺腺泡细胞存活率显著下降,同时淀粉酶分泌率以及乳酸脱氢酶的泄漏率均明显增加。除此之外,超氧化物歧化酶活性显著降低,而丙二醛水平则显著增加。当加入 MSCs 进行干预后,腺泡细胞存活率显著增加,且酶系分泌率明显降低,同时显著缓解氧化应激反应^[7]。此外,以不同的实验方法分别诱导 Sprague-Dawley (SD) 大鼠轻症急性胰腺炎和重症急性胰腺炎模型,然后通过大鼠尾静脉注射 MSCs 来观察 MSCs 对不同程度急性胰腺炎的治疗效果^[8]。结果发现, MSCs 特异性地定向迁移至受损胰腺组织。不仅如此,共聚焦以及原位杂交结果提示, MSCs 的迁移可能与炎症程度有一定关系。无论是轻症还是重症急性胰腺炎组,在 MSCs 干预后,胰腺组织的充血水肿、炎性细胞的浸润得到了显著缓解,实质出血、坏死情况以及腺泡细胞的凋亡也显著降低。不仅如此,在 MSCs 干预后,胰腺炎相关生化指标如淀粉酶和脂肪酶水平明显降低。同样地, MSCs 有效地缓解了胰腺水肿程度。此外, MSCs 对过氧化物酶的活性起到明显的抑制作用,有效下调因过氧化物酶造成的氧化应激效应^[8]。更有研究发现, MSCs 对重症急性胰腺炎的治疗具有一定的时效性和量效性^[9]。相较于发病前以及发病后数小时,重症急性胰腺炎发病时立即给予 MSCs 进行干预可以更加有效降低病死率,缓解胰腺损伤,降低胰外器官损伤发生率^[9]。此外,相对于分别给予 5×10^4 cells/kg、 5×10^5 cells/kg、 1×10^7 cells/kg 组, 5×10^6 cells/kg 组的 MSCs 可以更好地发挥治疗作用^[9]。

在对急性胰腺炎的治疗中, MSCs 发挥其免疫调节特性,诱导 Foxp3⁺ 辅助 T 细胞的产生,后者进一步诱导中性粒细胞发生凋亡,同时抑制 CD₃⁺ 以及 CD₄⁺ T 细胞的增殖,进一步显著降低胰腺炎相关性因子,如 TNF- α 、 γ 干扰素、IL-1 β 、IL-6、IL-15、

IL-17、诱导型一氧化氮合酶、转化生长因子 β 的表达,同时增加抗炎因子(如 IL-4 和 IL-10)的表达。这些改变又降低了全身炎症反应的发生率^[7-8,10]。此外,目前也有研究认为,“自噬”在急性胰腺炎发生、发展过程中也发挥着重要作用。在急性胰腺炎发生早期,与自噬相关的自噬体、自噬体标记蛋白等显著上调^[11]。有研究发现, MSCs 可以有效降低自噬体标记蛋白的表达水平,同时也抑制磷脂酰肌醇 3-激酶和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路的激活,从而抑制磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路的信号转导,进而抑制腺泡细胞自噬过程^[12]。

1.2 MSCs 有效地缓解胰外器官损伤 重症急性胰腺炎中最常见的胰外受损脏器是肺损伤。急性胰腺炎发生早期, TNF- α 和 P 物质在重症急性胰腺炎合并急性肺损伤的发生过程中发挥了重要作用。弹性蛋白酶激活诱导 TNF- α 介导的急性肺损伤发生,而在 TNF- α 缺失表达模型中,同样的实验环境,急性肺损伤的发病率显著降低^[13]。此外,在重症急性胰腺炎发生过程中, TNF- α 可以刺激多核白细胞释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)9,后者进一步诱导多核白细胞移行游走,从肺泡毛细血管屏障漏出^[14]。P 物质是前速激肽酶 A 的基因产物,一种对炎症不同阶段具有调节功能的神经营肽。在胰腺炎所致肺损伤过程中,肺上皮细胞及肺泡上皮细胞受损,导致肺泡的液泡膜受损以及微血管液体外漏,进而出现肺间质水肿。因此, P 物质在调节急性胰腺炎严重程度以及胰腺炎相关肺损伤中起重要的促炎作用^[15]。

由于这些炎性因子的作用,肺血管上皮屏障通透性过度提高,伴随着液体大量的渗透进肺泡间隙以及肺间质,导致肺水肿和换气障碍^[16]。MSCs 不仅可以有效地缓解肺泡和肺间质水肿、减少出血、降低炎性细胞的浸润以及缓解肺叶结构的损害,而且可以有效降低 TNF- α 和 P 物质水平,通过抑制炎症反应修复受损肺组织^[17]。

炎性介质的过度激活、表达以及血管内膜屏障通透性的改变对重症胰腺炎的发生、发展起关键的作用。大量的炎性因子激活引起血管内皮通透性增加,甚至屏障遭到破坏,血管内大分子物质从血管内渗出,流入组织间隙,进而出现全身性水肿以及血容量相对不足,这又会导致重要脏器,如心、肺、肾、脑等血液灌注不足。随着病情进展,这些血流动力学

改变可能会导致重要脏器出现功能障碍,甚至衰竭。由此可见,除抑制炎性介质的过度激活、表达外,积极有效地改善微循环也是有效改善重症急性胰腺炎的病程发展,降低病死率的一种重要手段^[18]。

在大鼠实验模型中,急性坏死性胰腺炎发生后会引起胰腺、肺脏以及小肠血管内膜细胞水通道蛋白表达显著下调^[19]。而水通道蛋白在介导水转运中起重要作用^[20]。其中,水通道蛋白 1 则主要在肾脏近端肾小管上皮细胞表达,水通道蛋白 1 的表达异常则会引起水重吸收和滤过功能障碍^[21]。MSCs 可以显著缓解因重症急性胰腺炎所导致的对水通道蛋白 1 表达抑制作用^[22]。对已建立的 SAP 大鼠模型经尾静脉注射 MSCs 的研究发现,MSCs 不但可以显著降低血清淀粉酶、尿素及肌酐水平,而且通过透射电子显微镜检查,发现 MSCs 亦可以有效缓解肾脏血管内皮的损伤,显著改善其通透性^[22]。通过下调小肠血管内皮细胞水通道蛋白 1 的表达水平, MSCs 同样可以有效改善小肠血管内皮屏障,降低液体漏出量,进而缓解重症急性胰腺炎所造成的小肠损伤^[23]。此外, MSCs 还可以有效缓解小肠固有层的破坏情况(毛细血管暴露以及局部出血等),抑制炎性细胞浸润,增加小肠绒毛细胞以及固有层腺体的存活率^[7]。

2 MSCs 在慢性胰腺炎治疗中的作用

在慢性胰腺炎发生、发展过程中,胰腺组织和功能出现不可逆性的病理改变。在这一过程中,大量的细胞外基质的蓄积导致胰腺纤维化的发生,随着纤维化的不断进展,又进一步引起胰腺内分泌及外分泌系统的功能障碍^[24]。进展性的胰腺纤维化是慢性胰腺炎发生、发展的重要病理改变,而胰腺星形细胞(pancreatic stellate cells, PSC)对慢性胰腺炎中胰腺的纤维化、炎症反应以及纤维成形性反应等过程起重要的作用^[25]。当胰腺损伤发生时,大量的细胞因子,如 IL-1、IL-6、TNF- α 以及转化生长因子 β_1 促使 PSC 从休眠状态活化转化为 α 平滑肌肌动蛋白表面抗体阳性的成纤维样细胞,活化后的 PSC 分泌过量的细胞外基质蛋白,后者则是组织纤维化的重要组成部分^[26]。此外,活化后的 PSC 产生大量的细胞因子,如 IL-1、IL-6、TNF- α 以及转化生长因子 β_1 等,而这些细胞因子又进一步促进 PSC 的活化^[27]。同时, PSC 产生的趋化因子和黏附因子,如 IL-8、单核细胞化学趋化蛋白 1 以及胞间黏附分子 1 可促进外周的炎性细胞向炎性损伤的胰腺组

织聚集,从而导致胰腺炎症反应以及组织纤维化的不断进展,造成胰腺组织的不可逆性损伤,最终导致慢性胰腺炎发生^[28-29]。有效抑制 PSC 的活性是治疗慢性胰腺炎的一种重要治疗策略。

在二丁基二氯化锡诱导而成的慢性胰腺炎 SD 大鼠模型中,通过尾静脉注射一定的 MSCs 后发现 MSCs 可以有效缓解慢性胰腺炎纤维化进展,并有效抑制腺泡细胞变性,同时降低胰腺羟脯氨酸含量,而羟脯氨酸恰恰是胰腺纤维化的一个重要标志物^[30]。而且,经 MSCs 干预后,胰腺组织的蛋白含量以及淀粉酶活性显著提高,这也提示 MSCs 以明显改善胰腺的外分泌功能。

另外, MSCs 亦可以显著抑制单核细胞和巨噬细胞向受损胰腺组织的不断募集,而研究表明单核细胞以及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]。进一步抑制大量涉及胰腺组织纤维化的炎性因子、趋化因子和黏附因子,如转化生长因子 β 、转化生长因子 α 、单核细胞化学趋化蛋白 1、胞间黏附分子 1,从而抑制 PSC 的活性,并且促进 PSC 凋亡或者恢复到休眠状态,降低 PSC 所产生的炎性因子,最终缓解由 PSC 所致的胶原蛋白沉积以及胰腺纤维化的进程^[31]。

除了自身对炎性损伤的修复作用外, MSCs 还具有低免疫原性和免疫调节的能力,以及向炎性损伤部位定向迁移的能力。这些特性表明, MSCs 可能作为治疗载体对炎性损伤进行修复。

在慢性胰腺炎早期阶段,过度激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 可以使大量的促炎因子、炎性介质、黏附分子以及急性期蛋白表达水平显著增加,而后者可以进一步促进炎症反应进展、PSC 的活化以及加速胰腺组织的纤维化进程^[32]。可见,在慢性胰腺炎发病早期,抑制 NF- κ B 的活化可能有效延缓疾病进展。NF- κ B 抑制剂(inhibitors of NF- κ B, I κ B) α 可以通过直接与 NF- κ B 结合来使其处于不活跃状态,而炎性因子 TNF- α 和 IL-1 通过结合 NF- κ B 受体向 NF- κ B 诱导激酶转导信号,然后活化 I κ B α 激酶,进而诱导 I κ B α 的丝氨酸 32 和丝氨酸 36 两个位点发生磷酸化,从而导致 I κ B α 泛素化、降解。由于 I κ B α 的降解, NF- κ B 开始活化,并参与后续的炎症反应^[33]。研究者以缬氨酸来替代 I κ B α 的丝氨酸 32 和丝氨酸 36 两个位点的 I κ B α 的突变体转染至 MSCs,并且将转染好的细胞(I κ B α M-MSCs)注射至慢性胰腺炎 SD 大鼠模型中,观察到 I κ B α M-

MSCs 有效降低了胞外基质相关蛋白,如 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白以及纤维连接蛋白合成量。不仅如此, I κ B α M-MSCs 显著提高了 MMPs, 如 MMP-1, MMP-2, MMP-3 和 MMP-9 的表达水平。由此可见, I κ B α M-MSCs 可以通过调整细胞外基质合成和降解之间的平衡来改善胰腺组织的纤维化程度。此外, 研究也发现 I κ B α M-MSCs 可以通过调节促分裂原活化蛋白激酶路径和 p53 相关路径来降低 PSC 的活性, 并且促进其发生凋亡, 从而改善胰腺组织纤维化^[34]。

3 小结

随着医学技术水平不断进步, 治疗理念不断更新, 胰腺炎的诊断更加准确及时, 治愈率也有了一定程度的提高。然而, 仍没有一种真正有效的治疗手段来治愈此类疾病。大量的研究表明, MSCs 因其自身独特的特点在治疗各种炎性损伤疾病方面发挥重要作用^[2-4]。MSCs 能够有效缓解甚至逆转胰腺炎所造成的损伤^[7-8, 17]。在急性胰腺炎发生时, MSCs 可以通过其自身的炎症趋向性, 大量蓄积在受损胰腺组织中, 且蓄积程度与胰腺组织受损程度有关。MSCs 可以通过抑制 B 细胞以及 CD $_3^+$ 、CD $_4^+$ T 细胞增殖, 促进辅助 T 细胞产生, 进而抑制炎性因子和炎性介质过表达, 促进抗炎因子表达, 有效降低全身炎症反应发生率, 最终缓解胰腺损失的进展。同时, MSCs 治疗急性胰腺炎具有一定的时效性和量效性^[9]。重症急性胰腺炎发展过程中, 胰外器官损伤也是造成死亡的重要因素。在这个过程中, 除了炎性介质的过度激活、表达, 血管内膜屏障的破坏也起到了关键作用。而 MSCs 除了抗炎作用外, 通过解除重症急性胰腺炎对水通道蛋白的抑制, 进一步缓解血管内膜屏障的损伤, 来改善胰外器官的灌注, 从而减少多器官功能障碍的发生。在慢性胰腺炎发生、发展过程中 PSC 起到了关键作用。由此可见, 抑制 PSC 的活性成为治疗慢性胰腺炎的重要方面。MSCs 则发挥其抗炎作用, 抑制单核细胞和巨噬细胞向受损胰腺的聚集, 从而抑制大量促胰腺纤维化的炎性因子、趋化因子和黏附分子的激活表达。而这些又进一步抑制了 PSC 的活性, 促使 PSC 恢复到休眠状态。另外, 因为 MSCs 的特定趋向性, 可以作为治疗载体来治疗慢性胰腺炎。

MSCs 可以有效治疗胰腺炎。然而, 目前相关研究主要集中在体外及动物实验, 而且不同的研究, 其 MSCs 来源、用量及干预时机均有所不同。诱导胰腺

炎的方法, 如用药种类、给予剂量以及诱导时间等存在差异, 此外实验动物的取材时机同样也存在差异。这些差异性可以提供更多的研究结果, 为后续研究提供更多的切入点, 同样也提示 MSCs 用于胰腺炎治疗尚需更深入的研究。

参考文献

- [1] Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2008, 371(9607):143-152.
- [2] Liu X, Cai J, Jiao X, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in acute kidney injury is affected by administration timing [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(4):338-348.
- [3] Haga H, Yan IK, Borelli D, et al. Extracellular vesicles from bone marrow derived mesenchymal stem cells protect against murine hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Liver Transp*, 2017.
- [4] Rajendran Nair DS, Karunakaran J, Nair RR, et al. Differential response of human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to hypoxia-reoxygenation injury [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 425(1/2):139-153.
- [5] Hirano T, Manabe T. A possible mechanism for gallstone pancreatitis: Repeated short-term pancreaticobiliary duct obstruction with exocrine stimulation in rats [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1993, 202(2):246-252.
- [6] Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, et al. Pathogenic mechanisms of pancreatitis [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2017, 8(1):10-25.
- [7] Tu XH, Song JX, Xue XJ, et al. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model of severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(18):2270-2279.
- [8] Jung KH, Song SU, Yi T, et al. Human bone marrow-Derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3):998-1008.
- [9] Yang B, Bai B, Liu CX, et al. Effect of umbilical cord mesenchymal stem cells on treatment of severe acute pancreatitis in rats [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(2):154-162.
- [10] Zhao H, He Z, Huang D, et al. Infusion of bone marrow mesenchymal stem cells attenuates experimental severe acute pancreatitis in rats [J]. *Stem Cells International*, 2016, 2016:7174319.
- [11] Zhang L, Zhang J, Shea K, et al. Autophagy in pancreatic acinar cells in caerulein-treated mice: Immunolocalization of related proteins and their potential as markers of pancreatitis [J]. *Toxicol Pathol*, 2014, 42(2):435-457.
- [12] 沈曼茹, 陈卫昌. 骨髓间充质干细胞移植对大鼠重症急性胰腺炎肺组织的保护作用 [J]. *解剖学杂志*, 2015, 38(5):530-533.
- [13] Jaffray C, Yang J, Carter G, et al. Pancreatic elastase activates pulmonary nuclear factor kappa B and inhibitory kappa B, mimicking pancreatitis-associated adult respiratory distress syndrome [J]. *Surgery*, 2000, 128(2):225-231.
- [14] Qi B, Chen HL, Shang D, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α and matrix metalloproteinase-9 on alveolar-capillary barrier disruption and lung edema in rat models of severe acute pancreatitis-associated lung injury [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(3):899-906.

- [15] Akbarshahi H, Rosendahl AH, Westergren-Thorsson G, *et al.* Acute lung injury in acute pancreatitis—awaiting the big leap[J]. *Respir Med*, 2012, 106(9):1199-1210.
- [16] Zhou MT, Chen CS, Chen BC, *et al.* Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: Mechanisms and potential intervention[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(17):2094-2099.
- [17] Wang L, Tu XH, Zhao P, *et al.* Protective effect of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on pancreatitis-associated lung injury in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(2):287-292.
- [18] Foitzik T, Eibl G, Hotz HG, *et al.* Endothelin receptor blockade in severe acute pancreatitis leads to systemic enhancement of microcirculation, stabilization of capillary permeability, and improved survival rates[J]. *Surgery*, 2000, 128(3):399-407.
- [19] Feng DX, Peng W, Chen YF, *et al.* Down-regulation of aquaporin 1 in rats with experimental acute necrotizing pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2012, 41(7):1092-1098.
- [20] Verkman AS. Physiological importance of aquaporin water channels[J]. *Ann Med*, 2002, 34(3):192-200.
- [21] Kes P, Vucicević Z, Ratković I, Gusić I, *et al.* Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis[J]. *Ren Fail*, 1996, 18(4):621-628.
- [22] Chen Z, Lu F, Fang H, *et al.* Effect of mesenchymal stem cells on renal injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013, 238(6):687-695.
- [23] Lu F, Wang F, Chen Z, *et al.* Effect of mesenchymal stem cells on small intestinal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):12.
- [24] Phillips P. Pancreatic stellate cells and fibrosis[M]//Grippio PJ, Munshi HG. pancreatic cancer and tumor microenvironment. Trivandrum (India): Transworld Research Network, 2012, Chapter 3:29-53.
- [25] Omary MB, Lugea A, Lowe AW, *et al.* The pancreatic stellate cell: A star on the rise in pancreatic diseases[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1):50-59.
- [26] 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.
- [27] Andoh A, Takaya H, Saotome T, *et al.* Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(1):211-219.
- [28] Masamune A, Kikuta K, Satoh M, *et al.* Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma block activation of pancreatic stellate cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(1):141-147.
- [29] Masamune A, Sakai Y, Kikuta K, *et al.* Activated rat pancreatic stellate cells express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vitro[J]. *Pancreas*, 2002, 25(1):78-85.
- [30] Zhou CH, Li ML, Qin AL, *et al.* Reduction of fibrosis in dibutyltin dichloride-induced chronic pancreatitis using rat umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly[J]. *Pancreas*, 2013, 42(8):1291-302.
- [31] Saurer L, Reber P, Schaffner T, *et al.* Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(2):356-367.
- [32] Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Takacs T, *et al.* The role of NF-kappa B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis[J]. *Gut*, 2008, 57(2):259-267.
- [33] Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: Evolutionarily conserved mediators of immune responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 1998, 16:225-260.
- [34] Qin T, Liu CJ, Zhang HW, *et al.* Effect of the Ikb α mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1):371-385.

收稿日期:2017-03-08 修回日期:2017-05-18 编辑:相丹峰

(上接第 2719 页)

- [46] Alfarsi MA, Hamlet SM, Ivanovski S, *et al.* The Effect of platelet proteins released in response to titanium implant surfaces on macrophage pro-inflammatory cytokine gene expression[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2015, 17(6):1036-1047.
- [47] Lee RS, Hamlet SM, Ivanovski S. The influence of titanium surface characteristics on macrophage phenotype polarization during osseous healing in type I diabetic rats: A pilot study[J]. *Clin Oral Impl Res*, 2016. E1 [2017-05-09]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/clr.12979/full> [Epub ahead of print Sep 17 2016].
- [48] Ma QL, Zhao LZ, Liu RR, *et al.* Improved implant osseointegration of a nanostructured titanium surface via mediation of macrophage polarization[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(37):9853-9867.
- [49] Hotchkiss KM, Reddy GB, Hyzy SL, *et al.* Titanium surface characteristics, including topography and wettability, alter macrophage activation[J]. *Acta Biomater*, 2016, 31:425-434.
- [50] Luu TU, Gott SC, Woo BW, *et al.* Micro- and nanopatterned topographical cues for regulating macrophage cell shape and phenotype[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(51):28665-28672.

收稿日期:2017-01-20 修回日期:2017-05-11 编辑:牛春月