

中医药对胰腺纤维化相关信号通路的研究进展

方菁¹, 叶蔚²

1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市中医院消化科, 浙江 杭州 310007

[摘要] 胰腺纤维化是由各种病因引起的慢性胰腺炎的主要病理特征, 本病目前仍缺乏疗效确切的中西药物。笔者对中医药治疗胰腺纤维化涉及5种关键信号通路(TGF- β /Smad、MAPK、NF- κ B、JAK/STAT、Hedgehog)的研究进展进行综述, 为中医药治疗慢性胰腺炎胰腺纤维化作用机制的深入研究提供参考。

[关键词] 慢性胰腺炎; 胰腺纤维化; 中医药; 信号通路

[中图分类号] R576 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 04-0040-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.04.010

Research Progress of Chinese Medicine on Pancreatic Fibrosis Related Signal Pathway

FANG Jing, YE Wei

Abstract: Pancreatic fibrosis, the main pathological feature, is caused by a variety of etiologies of chronic pancreatitis. It is still lacking Chinese and western medicines that have the exact clinical effect. The authors reviewed the research progresses of Chinese medicine on the five key signal pathways (TGF- β /Smad, MAPK, NF- κ B, JAK/STAT, Hedgehog) involving the treatment of pancreatic fibrosis, so as to provide reference for the further study of the mechanism of Chinese medicine in treating chronic pancreatitis with pancreatic fibrosis.

Keywords: Chronic pancreatitis; Pancreatic fibrosis; Chinese medicine; Signal pathway

慢性胰腺炎(Chronic Pancreatitis, CP)是各种病因引起胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病, 临床主要表现为反复发作的上腹部疼痛和胰腺内外分泌功能不全。胰腺纤维化是CP的典型病理特征, 也是胰腺癌的重要危险因素之一。胰腺星状细胞(PSC)是胰腺纤维化过程中的核心细胞, 胰腺细胞外基质(ECM)合成和降解失调是胰腺纤维化过程中的关键环节。在慢性胰腺损伤过程中, 多种促炎细胞因子、趋化因子等激活PSCs, 活化的PSCs不断增殖, 合成大量的ECM, 使ECM合成大于降解, 引起ECM过度沉积, 最终导致胰腺纤维化。该过程涉及多种信号通路, 主要包括转化生长因子 β /Smad蛋白途径(TGF- β /Smad)、丝裂原活化蛋白途径(MAPK)、核因子 κ B途径(NF- κ B)、Janus激酶/信号转导与转录激活因子途径(JAK/STAT)、Hedgehog信号通路(Hh)等。CP严重影响患者的生存质量, 中医药治疗本病表现

出疗效佳、复发率低、毒副作用小等优势, 是临床治疗的良好切入点, 值得深入探究。现就近年来国内外涉及胰腺纤维化的关键信号通路及中医药治疗胰腺纤维化的相关实验研究作一概述, 为寻找有效的干预途径以防治胰腺纤维化提供新思路。

1 TGF- β /Smad 信号通路

1.1 TGF- β /Smad 信号通路简介 TGF- β 是调节多种生理过程的基础信号蛋白, 在细胞增殖、分化、凋亡和ECM合成中起重要作用, 其受体包括I型受体(T β R I)、II型受体(T β R II)和III型受体(T β R III)三种。TGF- β 通过结合特异性受体介导其下游信号转导, 并引发几种Smad蛋白的激活, 以作为从受体到细胞核的主要信号转录物。Smads蛋白在将T β R衍生信号从细胞质转入细胞核的过程中起关键作用, 根据其结构和功能可以分为三类: 受体型Smads(R-Smads, 包括Smad2、Smad3)、协同型Smads(Co-

[收稿日期] 2017-09-18

[基金项目] 杭州市科技计划 (20150733Q61)

[作者简介] 方菁 (1992-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗消化系统疾病。

[通信作者] 叶蔚, E-mail: yewei7752@163.com。

Smads, 即 Smad4) 和抑制型 Smads (I-Smads, 包括 Smad6、Smad7)。TGF- β 1 首先与 T β R II 结合, T β R II 发生自身磷酸化, 随即 TGF- β 1 构象发生改变, 并与 T β R I 结合形成 T β R II-TGF- β -T β R I 三聚体复合物, 并使 T β R I 磷酸化, 将信号传导给下游的 Smad2/3 蛋白, Smad2/3 被磷酸化后与 Smad4 蛋白结合形成异源寡聚物, 进入核内调节靶基因的转录。而 Smad7 通过 MH2 结构域与 Smad4 竞争结合 R-Smads, 以发挥其负调控作用^[1]。

1.2 TGF- β /Smad 信号通路与胰腺纤维化的相关性研究 TGF- β 1 作为最有效和广泛存在的促纤维化因子, 以自分泌和旁分泌的形式在 PSCs 的激活和 ECM 的沉积中起着重要作用。在 TGF- β 1 处理后的大鼠 PSCs 中, 可见 Smad3 表达升高、Smad7 表达下降, 提示 TGF- β 1 可以促进 Smad3 的表达, 抑制 Smad7 的表达^[2]。Smad7 是拮抗 TGF- β 信号传导的抑制性蛋白, He J 等^[3]采用 Smad7 转基因小鼠以雨蛙素腹腔注射方式建立 CP 模型, 发现转基因小鼠的胰腺组织中 Smad7 蛋白表达相比于野生型小鼠显著上调, 胰腺纤维化程度明显减轻, 证实了 Smad7 的大量表达能够抑制胰腺纤维化的形成。反之, Smad7 的缺失导致慢性胰腺炎更严重的损伤, Li X 等^[4]通过在 Smad7 外显子 -1 缺失的小鼠中重复给予雨蛙素诱导慢性胰腺炎, 发现 Smad7 突变体小鼠的 CP 诱导反应更严重, 炎症细胞、间充质细胞和肌成纤维细胞数量明显增多, 胰腺中 ECM 的沉积更明显。因此, Smad7 被认为是胰腺抗纤维化治疗有希望的靶点。

1.3 中医药对 TGF- β /Smad 信号通路的相关性研究 近年来, 许多专家学者对中医药影响 TGF- β /Smad 信号通路以作用于胰腺纤维化做了大量的实验研究, 并取得了一定的成果。Xu M 等^[5]通过从 SD 雄性大鼠中提取 PSCs, 分离、鉴定、体外培养及传代后将 PSCs 分为对照组、丹酚酸 B(丹参的主要提取物)组和不同浓度的滨蒿内酯(茵陈的主要提取物)组; 结果显示相较于对照组, 实验组 TGF- β 和 P-Smad2/3 的表达水平明显下调, Smad7 的表达水平升高, 提示滨蒿内酯和丹酚酸 B 通过调节 TGF- β /Smad 途径抑制 PSCs 的激活, 减轻纤维化。氧化苦参碱是中药苦参的提取物, 陈凯等^[6]研究发现, 氧化苦参碱可以降低 TGF- β 1 刺激的 LTC-14 细胞中 Smad2、3、4 蛋白的表达, 升高 Smad7 蛋白表达。许小凡等^[7]通过动物实

验发现, 大柴胡汤治疗组血清淀粉酶和透明质酸含量较模型组明显降低, T β R I、Smad2/3 及 TIMP-1 表达水平下降, Smad7 和 MMP-1 表达升高, 显示大柴胡汤通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路的活化, 调节 MMP-1/TIMP-1 的平衡, 进而阻止和逆转胰腺纤维化进程。

2 MAPK 信号通路

2.1 MAPK 信号通路简介 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通道是真核细胞信号传递的重要途径之一。MAPK 被激活后可以磷酸化各种底物蛋白, 包括位于细胞核或细胞浆内的转录因子和酶, 通过三级激酶级联反应的方式将细胞外信号逐级放大传至细胞核内, 直接或间接地调控基因表达, 影响细胞的分化、增殖、迁移和凋亡。目前研究较详尽的有 ERK1/2、JNK、p38 MAPK 三条信号转导通路。ERK1/2 的经典信号转导通路为 Ras-Raf-MEK-ERK, 细胞外因子对 ERK1/2 的活化始于对 Ras 的激活, 被激活的 Ras 进一步活化 Raf, 进而磷酸化激活 MEK1/2, MEK1/2 高度选择性活化 ERK1/2, 作用于下游的转录因子, 从而发挥生物学效应。JNK 信号通路级联反应大致为: 细胞因子、生长因子、环境应激 \rightarrow 生发中心激酶 \rightarrow MEKK1 \rightarrow MKK4/7 \rightarrow JNK \rightarrow 细胞增殖、分化、凋亡等^[8]。p38 MAPK 亦通过典型的三级激酶级联反应磷酸化激活, 进入细胞核后激活多种转录因子, 进而调节各种细胞因子的表达及细胞凋亡。

2.2 MAPK 信号通路与胰腺纤维化的相关性研究 MAPK 途径是调控 CP 慢性炎症和纤维化进展的另一主要途径。已有临床研究显示, CP 患者外周血单个核细胞中的 P-p38 MAPK 显著高于正常组, 提示 p38 MAPK 的磷酸化程度与 CP 关系密切^[9]。王东盛等^[10]采用胰管内注射 2% 三硝基苯磺酸复制大鼠胰腺纤维化模型, 通过免疫组化技术检测到 α -SMA、P-ERK1 和 P-ERK2 在模型组的表达均强于对照组, 且 α -SMA 与磷酸化的 ERK1/2 定量分析成正相关, 提示 ERK1/2 信号传导通路在胰腺纤维化中起重要的调控作用。已有研究发现, p38 MAPK 抑制剂^[11]和 MEK 抑制剂^[12]均可以减轻雨蛙肽诱导的胰腺炎症损伤和纤维化, 证实了 MAPK 信号通路在胰腺纤维化过程中起重要调控作用。

2.3 中医药对 MAPK 信号通路的相关性研究 和解利湿方制剂是源自《伤寒论》的柴胡桂枝汤与茵陈蒿

汤的合方。张天玲等^[13]通过酒精饮食结合脂多糖的方式建立大鼠酒精性慢性胰腺炎(ACP)的模型,探讨和解利湿方对 ACP 大鼠胰腺纤维化病变及相关通路蛋白的影响;发现和解利湿方能明显改善 ACP 大鼠胰腺纤维化程度,在降低 TGF- β 1、Smad2/3 蛋白表达水平的同时,也能降低 ERK1 蛋白的表达并且抑制 ERK1/2 的活化。有实验研究大柴胡汤对 DBTC 联合乙醇诱导的小鼠 CP 的治疗机制时发现,大柴胡汤可以明显降低胰腺组织中 P-ERK、P-JNK 蛋白表达水平^[14]。以上研究提示和解利湿方和大柴胡汤均可能通过抑制 MAPK 信号通路发挥其在 CP 中的抗纤维化作用。

3 NF- κ B 信号通路

3.1 NF- κ B 信号通路简介 NF- κ B 是一种诱导型转录因子家族,其在免疫系统中起着多种进化上保守的作用。NF- κ B 家族由 5 个相关的亚蛋白组成,包括 p50 (NF- κ B1)、p52 (NF- κ B2)、p65 (RelA)、RelB 和 c-Rel(Rel),并以能够结合 DNA 的同源或异质二聚体的形式存在于细胞质中。 κ B 蛋白抑制剂(I κ B)家族,是 NF- κ B 的调节因子。I κ B 蛋白由 I κ B 激酶(IKKs)磷酸化激活,IKKs 包括 IKK α 、IKK β 和 IKK γ (NEMO)。除了磷酸化作用外,IKK α 和 IKK β 还可以通过 NF- κ B 蛋白的磷酸化调节 NF- κ B 应答,并且通过异源信号通路介导串扰^[15]。NF- κ B 的经典信号通路为: NF- κ B 二聚体由 p65 或 c-Rel 和 p50 构成,在正常情况下, NF- κ B 二聚体主要存在于细胞质,与抑制蛋白 I κ B α 结合形成复合物,处于静息状态。当受到细胞外信号刺激时,IKK β 被激活,磷酸化与 p65/p50 二聚体结合的 I κ B α ,通过蛋白酶体信号降解 I κ B α ,并随之释放 NF- κ B, NF- κ B 被激活后进入细胞核发挥其转录作用。

3.2 NF- κ B 信号通路与胰腺纤维化的相关性研究 已有研究发现,高脂肪饮食诱导的胰腺纤维化大鼠胰腺组织中 NF- κ B/p65 mRNA 和由 NF- κ B 直接调节的 ICAM-1 和 TNF- α mRNA 的表达均较对照组明显上调^[16]。Huang H 等^[17]通过使用 p65 亚基和活性 IKK2 亚基的转基因小鼠以模拟 NF- κ B 的组成型激活,结果发现 p65 的转基因表达增加了 NF- κ B 活性和雨蛙素诱导的急性慢性胰腺炎的严重程度;活动性 IKK2 的特异性表达诱导胰腺炎,持续 3 月的 IKK2 表达导致所有小鼠出现炎性细胞浸润、腺泡细胞萎缩和纤维化的组织学征象。以上实验结果表明: NF- κ B 途径的

激活直接增加了 CP 的严重程度,并导致纤维化的增加。但也有相反的结论,如 Li N 等^[18]在胰腺特异性 IKK α 缺失的小鼠中发现胰腺腺泡细胞的损伤、炎症和纤维化,导致自发性和进展性胰腺炎,其机制可能与 IKK α 通过与 ATG16L2 的相互作用来削弱自噬蛋白降解以维持胰腺腺泡细胞内稳态方面的作用有关。NF- κ B 看似矛盾的作用是由于其在诱导炎症的发生和维持组织完整性方面发挥关键而不同的功能。越来越多的学者认识到, NF- κ B 信号通路在炎症和胰腺纤维化中发展过程中起重要作用,因此 NF- κ B 信号传导是改善胰腺组织炎症和纤维化的治疗靶标。

3.3 中医药对 NF- κ B 信号通路的相关性研究 有研究发现,柴胡疏肝散能够降低 CP 大鼠胰腺中 NF- κ B 表达和 TNF- α mRNA 水平,且呈一定剂量依赖性^[19]。陈轶等^[20]发现胰泰复方(人参、白术、柴胡、红花、甘草)可明显抑制由 L-精氨酸诱导的 CP 胰腺组织中 NF- κ B 及 IL-6 的阳性表达,对胰腺纤维化具有明显的治疗作用。大黄酸、大黄素、姜黄素和白藜芦醇是常用中药的有效成分,都属于酚类化合物。Lin Z 等^[21]通过培养大鼠胰腺星状细胞系 LTC-14,检测到 TGF- β 刺激后用上述酚类化合物处理的 LTC-14 细胞中纤维化丝 Acta2、I 型胶原、FN 和 α -SMA 表达水平被显著抑制, NF- κ B 的核表达也明显降低;表明大黄酸、大黄素、姜黄素和白藜芦醇的抗胰腺纤维化作用机制主要与抑制 NF- κ B 信号通路的活化有关,上述提及的四种酚类化合物可作为治疗或缓解胰腺纤维化或 PSC 相关疾病的潜在抗纤维化剂。荣亚梅等^[22]研究发现,氧化苦参碱在脂多糖诱导的胰腺纤维化中通过减少 NF- κ B mRNA 和蛋白的表达,抑制 NF- κ B 向核内易位来发挥抗纤维化的作用。

4 JAK/STAT 信号通路

4.1 JAK/STAT 信号通路简介 JAK/STAT 信号通路主要由酪氨酸激酶相关受体(RTK)、酪氨酸激酶 JAK 和转录因子 STAT 三个成分组成。酪氨酸激酶相关受体主要分为 I 型受体家族和 II 型受体家族,受体本身不具有激酶活性,但胞内段具有酪氨酸激酶 JAK 的结合位点。JAKs 激酶是一类非受体酪氨酸激酶,主要由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 组成,它们在结构上有 7 个 JAK 同源结构域。STATs 是一类能与靶基因调控区 DNA 结合的胞质蛋白,是 JAKs 的下游底物。JAK/STAT 信号转导的过程为: PDGF、

TNF- α 、IL 和 IFN 等细胞因子与细胞膜上相应的酪氨酸激酶受体结合,引起 RTK 二聚化,使相关 JAK 自身磷酸化而被活化;激活的 JAK 能够使结合的受体酪氨酸残基磷酸化,促进胞质中含有 SH2 结构域的 STAT 蛋白募集和磷酸化,随后激活的 STAT 从受体上解离下来,并以二聚体的形式进入细胞核,识别特定的启动子区域并与之结合,调控相关基因的转录^[23]。

4.2 JAK/STAT 信号通路与胰腺纤维化的相关性研究
JAK/STAT 信号通路与胰腺纤维化的发病机制密切相关,在纤维化过程中 PSCs 的增殖可由 STAT3 介导。导入外源性结缔组织生长因子(CTGF)不仅可以促进 PSC 的增殖及 ECM 的合成,还能提高 STAT3 磷酸化水平及 TGF- β 、MMP9 和 TIMP2 的转录水平^[24]。Komar HM 等^[25]使用原代永生化 PSCs 来检测 JAK/STAT 通路的抑制在体外的影响,发现用 JAK1/2 抑制剂鲁索替尼(ruxolitinib)处理过的 PSCs 中 STAT3 磷酸化减少, α -SMA 表达亦减少;同时使用具有良好表征的雨蛙素诱导的 CP 小鼠模型用于评估 JAK1/2 抑制剂在体内的治疗功效,发现鲁索替尼可以减轻 CP 小鼠炎症和纤维化的严重程度。这些结果表明 JAK/STAT 途径在 PSC 增殖和激活中起着重要作用,JAK/STAT 信号通路的靶向治疗可能成为 CP 有希望的治疗策略。

4.3 中医药对 JAK/STAT 信号通路的相关性研究
有实验表明,大柴胡汤灌胃治疗对使用 L-精氨酸腹腔注射诱导的小鼠 CP 模型具有良好的治疗效果;与模型组比较,大柴胡汤治疗组血清中的 IL-6、胰腺组织中 IL-6 的基因表达及 STAT3 蛋白的磷酸化水平均明显降低,提示大柴胡汤可通过调控 IL-6/STAT3 信号通路减轻胰腺炎症及纤维化水平^[26]。目前中医药通过 JAK/STAT 信号通路对肝纤维化和肾纤维化的抑制有一定的研究,但对胰腺纤维化中 JAK/STAT 信号通路的研究较少,因此需要进一步深入研究。

5 Hh 信号通路

5.1 Hh 信号简介 Hh 信号蛋白分子包括三种配体(Shh、Ihh 和 Dhh)、两种跨膜受体蛋白(Ptch1 和 Ptch2)、一种信号转导因子 Smo 和三种转录因子(Gli1, Gli2 和 Gli3)。正常情况下, Hh 配体蛋白缺失,跨膜受体 Ptch1 和 Smo 结合组成跨膜受体蛋白复合物, Smo 的活性被抑制,阻止下游信号的转导。

Hh 配体蛋白的激活是信号级联反应中的起始事件。有活性的 Hh 蛋白与 Ptch1 结合, Ptch1 对 Smo 的抑制作用解除, Smo 易位到细胞质中并发生自体磷酸化,随之 Gli 被激活从 Smo 中释放并转移到细胞核中,诱导靶基因的转录^[27]。

5.2 Hh 信号与胰腺纤维化的相关性研究 最近研究表明, Hh 信号传导的激活参与上皮-间质转化和 ECM 的过度沉积,在多种类型组织的纤维化过程中发挥重要作用。静息状态的 Hh 信号是胰腺适当分化和发育的关键通路。然而,在纤维化胰腺疾病中信号通常被重新激活。有研究发现,旁分泌的 Hh 信号激活了胰腺组织中肌成纤维细胞并导致其增殖,并诱导产生 MMP^[28]。另有实验结果显示, SHh、Gli1 在胰腺组织中的表达与胰腺纤维化程度呈正相关,表明 SHh/Gli1 信号传导通路是胰腺纤维化发病机制中不可缺少的调节因子^[29]。

5.3 中医药对 Hh 信号通路的相关性研究 已有体内体外实验研究证实了大黄酸具有抗纤维化作用。如 Tsang SW 等^[29]发现大黄酸可以抑制雨蛙素诱导的 CP 小鼠模型中胰腺 α -SMA、FN1、COL I- α 1 和 Shh 的表达,从而改善 CP 胰腺纤维化的严重程度,提示其机制可能与抑制 Shh/Gli1 信号传导通路有关。

6 小结与展望

胰腺纤维化的形成涉及多种信号通路,各个信号通路之间存在交互作用,同一中药可以作用于多种信号通路,中医药对胰腺纤维化的作用机制研究最多的是 TGF- β /Smad 信号通路。目前胰腺纤维化的实验研究已取得了一定进展,但对中医药作用机制的研究往往限于特定的一条信号通路,或者是某一信号通路的一个或几个目的基因,对完整信号通路的上下游调节因子的研究较少,尚未全面系统地研究其作用机制。因此,从多角度、多方面不断加深对胰腺纤维化的认识,运用中医药干预胰腺纤维化信号通路,可为靶向治疗慢性胰腺炎提供新的治疗思路。

[参考文献]

- [1] Yan XH, Liao HW, Cheng MZ, et al. Smad7 protein interacts with receptor-regulated Smads(R-Smads) to inhibit transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(1): 382-392.
- [2] Qian ZY, Peng Q, Zhang ZW, et al. Roles of Smad3 and

- Smad7 in rat pancreatic stellate cells activated by transforming growth factor- β 1[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(5): 531-536.
- [3] He J, Sun X, Qian KQ, et al. Protection of cerulein-induced pancreatic fibrosis by pancreas-specific expression of Smad7[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(1): 56-60.
- [4] Li X, Nania S, Fejzibegovic N, et al. Cerulein-induced pancreatic fibrosis is modulated by Smad7, the major negative regulator of transforming growth factor- β signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1839-1846.
- [5] Xu M, Cai J, Wei H, et al. Scoparone protects against pancreatic fibrosis via TGF- β /Smad signaling in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(1): 277-286.
- [6] 陈凯, 荣亚梅, 曹卫丽, 等. 氧化苦参碱对 TGF- β 1 刺激的胰腺星状细胞 Smad 通路相关因子表达的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(12): 1883-1889.
- [7] 许小凡, 姜婷婷, 刘芳, 等. 大柴胡汤调控 TGF- β /Smad 信号通路对 DBTC 联合乙醇诱发小鼠胰腺纤维化的防治作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2016, 32(5): 444-448, 482.
- [8] Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: A 10-Year Update[J]. *Physiological Reviews*, 2012, 92(2): 689-737.
- [9] 王冰, 李良海. 外周血单个核细胞中 p38 MAPK 及 P-p38 MAPK 在急、慢性胰腺炎炎症反应中的水平变化[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(1): 5-8, 12.
- [10] 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.
- [11] 徐菁, 曹明华, 冯雅静, 等. p38 MAPK 抑制剂 SB203580 对雨蛙肽诱导的小鼠胰腺组织损伤的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(4): 713-717.
- [12] Halbrook CJ, Wen HJ, Ruggeri JM, et al. Mitogen-Activated protein kinase activity maintains Acinar-to-Ductal Metaplasia and is required for organ regeneration in pancreatitis[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 3(1): 99-118.
- [13] 张天玲, 周钱梅, 杜佳, 等. 和解利湿方对酒精性慢性胰腺炎大鼠胰腺纤维化及 TGF- β /Smad/ERK 信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(5): 1168-1173.
- [14] 许小凡. 基于 MAPK 信号通路研究大柴胡汤防治慢性胰腺炎的作用机制[D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2014.
- [15] Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines[J]. *Seminars in immunology*, 2014, 26(3): 253-266.
- [16] Yan MX, Ren HB, Kou Y, et al. Involvement of nuclear factor kappa B in high-fat diet-related pancreatic fibrosis in rats[J]. *Gut and Liver*, 2012, 6(3): 381-387.
- [17] Huang H, Liu Y, Daniluk J, et al. Activation of nuclear factor- κ B in acinar cells increases the severity of pancreatitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1): 202-210.
- [18] Li N, Wu X, Holzer RG, et al. Loss of acinar cell IKKalpha triggers spontaneous pancreatitis in mice[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2013, 123(5): 2231-2243.
- [19] 陈玉涛, 周晓磊, 薛承锐. 柴胡疏肝散对慢性胰腺炎大鼠胰腺的核因子- κ B 表达和肿瘤坏死因子- α mRNA 水平的影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2010, 16(3): 330-333.
- [20] 陈轶, 周景华, 刘华生. 胰泰复方对慢性胰腺炎胰腺纤维化大鼠 NF- κ B、IL-1 影响的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(2): 244-246, 450.
- [21] Lin Z, Zheng LC, Zhang HJ, et al. Anti-fibrotic effects of phenolic compounds on pancreatic stellate cells[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 15: 259.
- [22] 荣亚梅, 夏时海, 向晓辉, 等. 氧化苦参碱对胰腺星状细胞中脂多糖诱导的 NF- κ B 表达的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(5): 761-766.
- [23] 宗林飞, 向晓辉, 夏时海. STAT3 信号转导在胰腺炎发病机制中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(3): 558-563.
- [24] Karger A, Fitzner B, Brock P, et al. Molecular insights into connective tissue growth factor action in rat pancreatic stellate cell[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(10): 1865-1872.
- [25] Komar HM, Serpa G, Kerscher C, et al. Inhibition of Jak/STAT signaling reduces the activation of pancreatic stellate cells in vitro and limits caerulein-induced chronic pancreatitis in vivo[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 1787.
- [26] 朱林佳. 大柴胡汤通过调控 IL-6/STAT3 信号通路对 L-Arginine 诱发 CP 胰腺纤维化的防治作用[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2016.
- [27] Cohen MM. Hedgehog signaling update[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(8): 1875-1914.
- [28] Bai YY, Bai YH, Dong JJ. Hedgehog Signaling in Pancreatic Fibrosis and Cancer[J]. *Medicine*, 2016, 95(10): e2996.
- [29] Tsang SW, Zhang H, Lin C, et al. Rhein, a natural anthraquinone derivative, attenuates the activation of pancreatic stellate cells and ameliorates pancreatic fibrosis in mice with experimental chronic pancreatitis[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(12): e82201.

(责任编辑: 冯天保)