

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.035
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.035>

胰腺导管腺癌中胰腺星形细胞的研究进展

张志文，吴焕文，梁小龙 综述 梁智勇，刘彤华 审校

(中国医学科学院北京协和医院病理科，北京 100730)

[摘要] 胰腺星形细胞(pancreatic stellate cells, PSC)是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)肿瘤微环境中最重要的成分，在PDAC发生发展中具有非常关键的作用。目前大量研究关注于PSC与胰腺癌细胞(pancreatic cancer cells, PCC)之间的相互作用及PSC在PDAC微环境中发挥的作用。PSC在许多情况下发生活化，如乙醇、氧化应激和高血糖等。PDAC早期即可出现PSC的活化，PCC可以诱导刺激PSC发生活化，活化的PSC可以产生大量胶原纤维，形成适宜PCC生长的间质微环境，促进PCC的增殖，减少化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用。另外，PSC还可以与间质中各种细胞成分如内皮细胞和各种免疫细胞相互作用，在血管生成、免疫逃逸和神经侵犯等方面协助肿瘤进展。因此，阐明PSC与肿瘤细胞以及其他间质成分之间复杂的相互作用至关重要。

[关键词] 胰腺星形细胞；胰腺导管腺癌；相互作用；肿瘤微环境

Research progress of pancreatic stellate cell in pancreatic ductal adenocarcinoma

ZHANG Zhiwen, WU Huanwen, LIANG Xiaolong, LIANG Zhiyong, LIU Tonghua

(Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

Abstract Pancreatic stellate cells (PSC) is the most vital element in the stroma of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which plays an irreplaceable role in the development of pancreatic carcinoma. Recent researches concentrate on the interaction between PSC and pancreatic cancer cells (PCC) and the function of PSC in PDAC microenvironment. PSC could be stimulated to activate in some conditions, such as alcohol, oxidative stress and hyperglycemia, etc. PSC activation could be occurred at the early stage of PDAC and would generate collagen to form tumor associated microenvironment, which would accelerate the proliferation of tumor cells and defended the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs. Besides, PSC can also interact with other stroma compositions such as endothelial cells and immune cells to form the tumor stroma (e.g., angiogenesis, immune escape and neural invasion), which assists the invasion of cancer cells. Above all, it is pivotal to clarify the interplay between PSC and PDAC as well as stroma ingredients.

Keywords pancreatic stellate cells; pancreatic cancer; interaction; tumor microenvironment

收稿日期 (Date of reception): 2017-07-05

通信作者 (Corresponding author): 刘彤华, Email: Tonghua_liu@163.com; 梁智勇, Email: liangzhiyong1220@yahoo.com

基金项目 (Foundation item): 分子病理研究中心创新基金 (2016ZX0176-1)。This work was supported by Center for Molecular Pathology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, China (2016ZX0176-1).

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 被认为是来源于胰腺导管上皮细胞的恶性肿瘤, 是胰腺最常见的外分泌部恶性肿瘤, 占所有胰腺肿瘤的85%~90%^[1-2]。由于胰腺位于腹腔深部, PDAC早期症状不明显, 难以早期诊断, 此外, PDAC恶性程度高, 临床进展迅速, 对放化疗不敏感。因此, PDAC的5年存活率不足5%, 有“癌中之王”的恶名。肿瘤间质大量纤维结缔组织生成(desmoplasia)是PDAC最为显著的组织学特征之一, 间质成分常占肿瘤总体积的50%~80%^[3]。PDAC间质含有多种成分, 包括纤维母细胞、血管内皮细胞、免疫细胞等细胞成分以及细胞外基质等非细胞成分^[4]。SMA染色可以显示PDAC中大量纤维血管成分形成, 这与肿瘤较差的预后有关^[3]。有学者^[5-6]提出间质促进了PDAC的进展和转移, 间质中成分增加了癌细胞的侵袭性, 进而促进了肿瘤的转移; 同时致密的间质可以形成癌细胞的物理屏障, 阻碍化疗药物的渗入, 增加了肿瘤的化疗抵抗。但是, 也有学者提出不同的观点, 有研究^[5]发现: 肿瘤间质分泌胶原蛋白形成纤维化, 可以包裹分离肿瘤细胞, 阻止肿瘤细胞进一步侵袭扩散, 在肿瘤发生发展过程中起到

保护的作用。因此, 肿瘤间质在PDAC中的作用尚有争议。

PDAC中的肿瘤相关纤维母细胞(cancer associated fibroblast, CAF), 即胰腺星形细胞(pancreatic stellate cells, PSC), 在1988年被首次报道^[7], PSC定位于胰腺腺泡细胞周围, 是胰腺组织或PDAC组织间质中最重要的细胞, 占胰腺所有细胞的4%。在正常胰腺组织中, PSC呈静止态, 胞浆内可见含有维生素A脂滴^[7]。在多种内外因素作用下, PSC发生活化, 形态上变为肌纤维母细胞样, 表达α-SMA, 可以分泌胶原蛋白, 促进了间质纤维化的形成, 在胰腺损伤和炎症中起到支持和保护胰腺细胞的作用^[8]。在PDAC发生时, PSC可以增强胰腺癌细胞(pancreatic cancer cell, PCC)的增殖、侵袭和耐药等能力, 促进肿瘤细胞的生长和转移, 协助肿瘤细胞逃离人体免疫监视, 并且阻止化疗药物渗入肿瘤实质起到抵抗治疗的作用^[4-5,9]。但是, 目前也有研究^[4-5,9]显示: PSC在胰腺癌发生发展过程中有具有保护性作用, 抑制PSC活化使得PCC发生去分化改变, 侵袭和转移能力增强。所以, 目前PSC在PDAC中的角色仍然非常复杂, 尚未被完全理解和阐明(图1)。

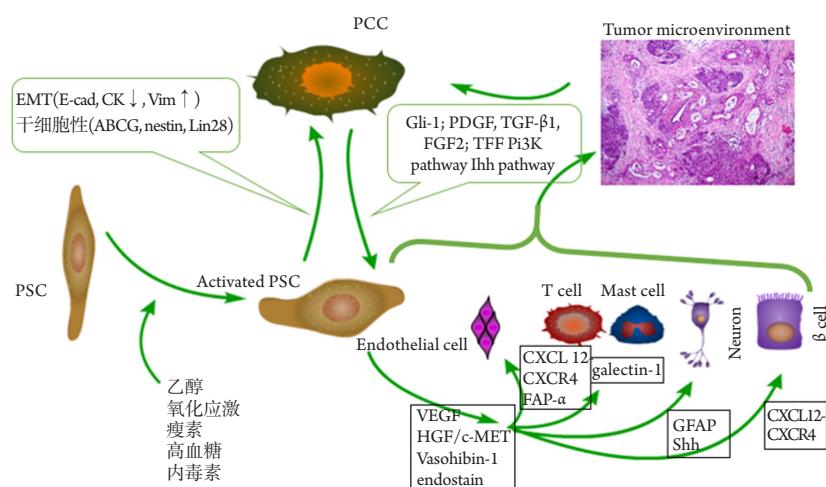


图1 胰腺导管腺癌发生发展过程中PCC与PSC及其他间质细胞之间的相互作用

Figure 1 The interaction between PSC and PCC as well as other stromal cells in pancreatic ductal adenocarcinoma

多种体内外因素也可以活化PSC, 如乙醇、氧化应激、高血糖和内毒素等。另外, PCC可以通过多种细胞外基质蛋白(例如Gli-1, PDGF, TGF-β1, FGF2, TFF)激活PSC。“活化态”PSC可以促进PCC的EMT和干细胞特性以及其增殖、侵袭和迁移能力。同时, “活化态”PSC可以通过多种途径促进内皮细胞、淋巴细胞增殖, 共同构成肿瘤微环境, 此外, 还可促进PCC侵犯神经细胞和胰岛β细胞。

Multiple factors can activate PSC, such as ethanol, oxidative stress, hyperglycemia and endotoxin, etc. Besides, PCC can motivate PSC by diverse matrix proteins (for example, Gli-1, PDGF, TGF-β1, FGF2, TFF). Activated PSC promotes EMT and stem cell transition to facilitate proliferation, invasion and migration. Meanwhile, activated PSC promotes proliferation of endothelial cells and lymphocytes to form tumor microenvironments and the ability of PCC to invade neurons and islet beta cells.

1 PSC 活化的分子机制

PSC在某些情况下发生活化，如肿瘤、创伤、炎症、乙醇/乙醛、高血糖或内毒素刺激等，由“静止态”转变为“活化态”。目前关于PSC活化的分子机制的研究有很多，研究证实多种细胞和体液因子以及多条信号通路参与PSC的活化。

乙醇可以通过多条生物学途径引起PSC的活化。有研究^[10-11]报道细胞增生和分化相关的MAPK/ERK信号通路在乙醇或氧化应激等多种因素诱导下会激活，信号通路中ERK1/2, p38K和JNK会被激活，参与PSC的活化过程。Pandol等^[12-13]报道乙醇和瘦素可以通过PI3K/AKT/mTOR信号通路参与PSC的活化。TNF-α也参与了乙醇激活PSC的过程^[14]。

除乙醇之外，有多项研究^[2,12,15]证实高血糖促进PSC活化，尤其在PDAC发生时。高血糖可以促进肿瘤间质纤维化的过程。Kiss等^[15]通过体外实验证实高血糖可以诱导激活人PSC活化，间接促进PDAC的发生发展。高血糖可以激活p38/MAPK信号通路，同时通过上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进PSC的活化^[15]。高血糖还可以直接作用于PSC，促进Sp1转录因子表达，进而促进了间质纤维化^[15]。

某些生物毒素如内毒素也促进PSC活化，可以与Toll样受体9结合，使PSC活化^[16]。慢性胰腺炎中抑制JAK/STAT通路活性也可以显著减少PSC活化^[17]。

多种微小RNA(microRNA, miRNA)也参与PSC的活化^[18]。一项研究^[19]发现在活化PSC中有42个上调的miRNA和42个下调的miRNA。Xu等^[20]证实miR-200a通过调节TGF-β1促进了PSC活化。另一项研究^[21]发现在肿瘤相关纤维母细胞中多种miRNA

发生了改变，miR-31发生明显的上调而miR-206和miR-1下调。LncRNA STX12通过调节miR-148a/SMAD5也参与了PSC的活化和胰腺纤维化的形成^[22]。多项研究^[18-20]证明：MicroRNA在PSC活化中也扮演了重要的角色。

活化PSC组织形态上表现为细胞核增大，胞质丰富，细胞分叉增加，并且表达α-SMA。研究^[23]发现抑制PSC自噬可以增加PSC内脂滴的含量，这提示自噬促进了PSC的活化。有研究^[5]发现在PDAC早期的病变(胰腺上皮内病变，pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)中，α-SMA染色表现为阳性，提示PSC在PDAC发生前期分子水平就已经发生变化，才会使得PSC活化(表1)。

2 PSC 与 PDAC 细胞之间的相互作用

2.1 PCC 对 PSC 的影响和作用

活化PSC在胰腺导管腺癌中十分常见。PCC可以分泌多种体液因子(如PDGF, TGF和FGF)激活静止PSC^[24]。Apte通过细胞外基质分析证实PCC分泌COX-2, TGF-β1和FGF-2与PSC受体结合，激活PSC形成肿瘤适宜的微环境^[5]。体外实验^[25]证实：胰腺癌细胞可以直接接触诱导肿瘤相关纤维母细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)内多个基因甲基化水平，如下调SOCS1等；同时该实验^[25]也证实SOCS1甲基化水平下调促进肿瘤微环境的形成，促进肿瘤的生长。Pandol等^[12]报道在胰腺癌前病变(PanIN)中PSC就发生了活化，并且体外实验也证实PSC在胰腺癌前体细胞诱导下发生活化，说明在胰腺癌PDAC发生早期就可以诱导PSC活化，产生适宜肿瘤细胞生存的间质，促进肿瘤的发生发展。

表1 PSC活化相关因素

Table 1 PSC activation-related factors

体内外因素	相关因子和信号通路
乙醇	P38/MAPK/ERK信号通路(ERK1/2, p38K, JNK) ^[10-11] , oxLDL ^[14] , TNF-α ^[14] , PI3K/AKT/mTOR ^[12]
氧化应激	P38/MAPK/ERK信号通路(ERK1/2, p38K, JNK) ^[10-11]
瘦素	PI3K/AKT/mTOR ^[12]
高血糖	P38/MAPK/ERK信号通路(ERK1/2, p38K, JNK) ^[15]
内毒素	NF-κB信号通路 ^[16] , Toll样受体9 ^[16] , Jak/STAT信号通路 ^[17]

各种因素可以通过不同的信号通路或者体内因子促进PSC的激活，表中列出了目前研究证实的信号通路和体内外分子。

Multiple factors can activate PSC via diverse signaling pathways, here lists the signaling pathways and factors that has been validated.

PCC分泌的多种体液因子(COX-2和TFF-1)与PSC的受体结合, 激活PI3K和/Ihh通路, 使PSC发生趋化性应答, 向肿瘤细胞迁移^[26]。Xu等^[27]通过动物实验证实转移灶处的PSC是由原发灶转移而来的。体外实验也证实原发肿瘤携带的PSC可以协同癌细胞一起迁移, 肿瘤细胞可以分泌PDGF诱导PSC通过单层内皮细胞, 使PSC随肿瘤细胞迁移至远处。这些结果推测PSC有助于癌细胞的播散、生存和增殖, 同时可以在转移灶处协助生成间质促进肿瘤在转移灶的增殖^[28]。

2.2 PSC 对 PCC 的影响和作用

2.2.1 PSC 促进 PCC 的增殖

PSC通过多种途径促进PDAC细胞的增殖。Hwang等^[24]通过体外研究证实: 人PSC可以通过激活Erk1/2和Akt通路促进PCC的增殖, 促进肿瘤的进展。Vonlaufen等^[29]将PSC和PCC同时原位种植于小鼠体内, 肿瘤细胞的增殖数量的密度均要高于单独种植肿瘤细胞的小鼠。这证明PSC可以直接促进PCC的增殖和存活。Ikenaga等^[30]的动物实验证实, CD10(+)PSC具有更强的促进肿瘤细胞增殖的能力。Yoshida等^[31]报道了PSC表达Kindle-2, Kindle-2可以促进PSC EMT, 并且与PCC的增殖密切相关, 从而与PDAC较差的预后相关。

2.2.2 PSC 促进 PCC 的侵袭迁移和 EMT

PSC也促进PCC的侵袭迁移和EMT。体外实验中, Kikuta等^[32]报道PSC可以发生EMT。在这个过程中PSC变为纤维母细胞样, 减少了上皮标志物E-cad和CK表达, 增加间质标志物Vim的表达。EMT是一个持续发展的过程, 上皮细胞变为间叶细胞形态。EMT使得PCC具有更强的迁移能力、抵抗凋亡和分泌细胞外基质的能力。研究^[33]证实活化PSC可以分泌HGF通过调节HGF/c-Met/survivin提高PCC的侵袭能力。Takikawa等^[34]通过抑制miR-210减少PDAC中PSC诱导的EMT, 从而抑制肿瘤的增殖和迁移。EMT被认为是肿瘤进展中非常重要的过程, 可以促进癌细胞发生侵袭和转移, 同时对治疗发生抵抗。我们的前期研究^[35]证实PSC可以旁分泌基质蛋白Asporin, 通过激活NF-κB促进PCC的侵袭迁移和EMT。Galectin-1可以通过激活NF-κB信号通路促进PSC分泌SDF-1, 从而促进PCC的迁移^[36]。

2.2.3 PSC 促进 PCC 神经侵犯

PSC在PDAC神经侵犯中发挥重要的作用^[37]。Haas等^[38]报道PSC分泌物会刺激神经轴突的生长。Li等^[39]报道活化的PSC对于PDAC沿着神经轴突和

神经元侵犯发挥必不可少的作用, 活化的PSC通过Shh旁分泌信号通路促进了胰腺癌细胞的外周神经侵犯能力。这些研究证实活化的PSC直接或间接参与癌细胞的神经侵犯。

2.2.4 PSC 促进 PCC 抗凋亡和耐药能力

PSC还可提升PCC的抗凋亡和耐药能力。Olive等^[40]通过动物实验证实PSC可以通过激活Hedgehog通路促进胰腺癌的耐药, 使得PCC由于药物引起的细胞凋亡减少, 使得动物的生存期缩短。Garcia等^[41]发现BET溴结构域抑制剂JQ1通过抑制肿瘤纤维化可以抑制肿瘤生长, 从而间接证实纤维化促进肿瘤的耐药。我们课题组也通过对胰腺癌细胞系的研究^[42]证实: PSC可以通过旁分泌SDF-1α促进PCC逃离吉西他滨引起的凋亡。Hamada等^[43]通过体外实验证实PSC可以表达干细胞标志物(ABCG2, nestin和Lin28), 提示PSC可以与PCC相互作用, 促进肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的形成^[43]。CSCs可以分化形成各级别的癌细胞, 在抵抗治疗的同时, 还可以引起肿瘤的复发。

PSC和PCCs相互促进, 协同作用在胰腺癌发生发展过程中非常重要, 但二者间具体的相互作用仍存在尚未明确的盲点, 若可以阐明二者间具体的生物学相互关系, 将可以更清楚地明确胰腺癌的发生发展和耐药机制, 从而对临床用药和疾病转归都具有重大意义。

3 PSC 对胰腺癌微环境的影响

PSC可以分泌形成适宜肿瘤细胞生长的微环境, 活化PSC可以分泌大量胶原纤维形成纤维间质, 形成肿瘤的间质“保护罩”, 为PCC提供合适的空间。同时, PSC可以与肿瘤间质成分相互作用, PSC具有促进和抑制肿瘤间质的血管生成的双重作用, 在肿瘤间质中维持血管生成平衡, 以促进肿瘤的发展。PSC还可以分泌多种细胞因子, 抑制淋巴细胞和巨噬的免疫识别功能, 协助PCC免疫逃逸。此外, PSC在PCC趋化作用下可以随PCC迁移至远处转移灶形成肿瘤微环境, 促进PCC的远处转移。

3.1 在间质血管生成中的作用

血管成分是肿瘤非常重要的间质成分, 缺乏血管供给营养的肿瘤直径无法超过5 cm^[44]。研究^[27,45]发现PSC可以诱导血管内皮细胞增生和形成管腔。PSC可以分泌VEGF和血管生成素等, 诱导

血管腔的形成^[46]。Patel等^[47]证实HGF/c-MET信号通路在PSC诱导血管生成过程中发挥重要作用。在诱导血管生成的同时, PSC还分泌血管抑制素1(vasohibin-1)和内皮抑素(endostatin), 抑制肿瘤间质血管的生成^[48]。这些研究提示, PSC在肿瘤微环境中维持血管生成的平衡。这提示是否可以通过调节血管形成相关因子来控制或治疗肿瘤的进展。Masamune等^[49]报道使用奥美沙坦(血管紧张素2受体阻断剂)在动物实验基因工程小鼠模型中减慢肿瘤增殖的情况。Von Hoff等^[50]实验证实联合紫杉醇和吉西他滨治疗异种移植小鼠模型, 肿瘤间质减少, 血管融合, 使得化疗药物对癌细胞的作用增加。一项三期临床试验使用这个组合发现, 联合用药比单独使用吉西他滨治疗PDAC病人的生存期(8.5个月 vs 6.7个月)和无进展生存期(5.5个月 vs 3.7个月)稍微改善^[51]。

3.2 在免疫逃逸过程中的作用

多项研究^[2]报道了PSC与肿瘤间质免疫细胞之间存在相互作用。有研究^[52]推测PSC参与了PDAC细胞的免疫逃逸。PSC可以分泌CXCL12, 与CD8⁺T细胞的CXCR4结合, 发挥趋化作用, 使得间质中的CD8⁺T细胞被隔离在肿瘤周围, 无法与肿瘤细胞接触, 从而无法发挥杀伤作用。最近的研究^[53]发现, 胰腺癌肿瘤细胞可以表达PD-L1, 与T细胞上的PD-1结合, 激活PD-1, 抑制下游PI3k-Akt-mTOR和Ras-MEK-ERK信号通路活性, 使得T细胞无法对肿瘤细胞造成杀伤, 发生免疫逃逸。Ma等^[54]报道称PSC可以激活肥大细胞, 产生IL13和类胰蛋白酶, 促进癌细胞增殖的同时也促进PSC增殖。Tang等^[55]证明galectin-1在PDAC的微环境中发挥重要的维持免疫抑制的作用, galectin-1在PSC中高度表达。在体外联合培养实验中, galectin-1过表达PSC促进了CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的凋亡。Shi等^[56]报道了巨噬细胞可以促进PSC活化及细胞因子的分泌, 从而间接促进了肿瘤的进展。Kraman等^[57]报道了一个发挥免疫抑制作用的蛋白FAP-α, 该蛋白被认为是间质细胞标志物, 抑制FAP-α可以促进免疫细胞识别肿瘤细胞, 提示FAP-α在PDAC中扮演抑制癌症发生的角色。

3.3 为转移灶提供微环境

PDAC细胞携带的PSC可以在远处转移灶形成适宜癌细胞生存的间质环境, 从而促进肿瘤的转移。Xu等^[27]将雌性PDAC细胞和雄性PSC共同注射入雌性裸鼠体内, 使用原位杂交技术, Y染色体阳

性的PSC可以在肝、膈肌和纵隔转移灶中发现。体外实验也证实原发肿瘤携带的PSC可以协同癌细胞一起发生转移, PSC可以通过单层的内皮细胞, 这个过程是通过癌细胞分泌的PDGF诱导的。这也推测PSC不仅有助于癌细胞的扩散、生存和增殖, 也可以在转移灶处协助形成间质, 从而进一步促进肿瘤在转移灶的增殖^[26,28]。

4 结语

PSC在PDAC发生发展中发挥重要作用。PSC可以被多种因素激活, 如乙醇、氧化应激或高血糖, PCC也可以分泌多种因子激活PSC, 使得PSC激活分泌大量纤维胶原形成适宜肿瘤生长的间质环境, 包裹PDAC细胞, 形成“保护罩”。PSC可以在肿瘤早期就可以通过分泌因子和活化多种信号通路诱导肿瘤干细胞形成, 协助肿瘤的发生发展, 可以促进肿瘤细胞EMT转化、肿瘤细胞的侵袭和迁移能力。同时, PSC可以随肿瘤细胞发生远处迁移, 在远处转移灶形成适宜肿瘤生长的微环境, 促进了肿瘤的远处转移。此外, PCC也可以对PSC产生影响, PCC可以分泌细胞因子和趋化因子激活PSC并且诱导PSC向PCC靠拢以形成适宜的微环境, 无论是原发灶还是转移灶。所以, PSC在胰腺癌中发挥了无可替代的作用, 但PSC与PDAC细胞之间相互作用、PSC形成间质等过程中仍然有许多分子机制尚未明确, 如DNA甲基化和多种microRNA在PSC和癌细胞之间的作用尚不得而知, PSC相关研究依然任重而道远。

参考文献

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
2. Pothula SP, Xu Z, Goldstein D, et al. Key role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 381(1): 194-200.
3. Erkan M, Michalski CW, Rieder S, et al. The activated stroma index is a novel and independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(10): 1155-1161.
4. Xu M, Zhou BP, Tao M, et al. The role of stromal components in pancreatic cancer progression[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(9): 1117-1124.
5. Apte MV, Wilson JS, Lugea A, et al. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment[J]. Gastroenterology, 2013,

- 144(6): 1210-1219.
6. Huanwen W, Zhiyong L, Xiaohua S, et al. Intrinsic chemoresistance to gemcitabine is associated with constitutive and laminin-induced phosphorylation of fak in pancreatic cancer cell lines[J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 125.
 7. Apte MV, Haber PS, Applegate TL, et al. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: Identification, isolation, and culture[J]. *Gut*, 1998, 43(1): 128-133.
 8. Masamune A, Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(4): 249-260.
 9. Masamune A, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells: A dynamic player of the intercellular communication in pancreatic cancer[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39 (Suppl 1): S98-S103.
 10. Gukovskaya AS, 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.
 11. Ryu GR, Lee E, Chun HJ, et al. Oxidative stress plays a role in high glucose-induced activation of pancreatic stellate cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(2): 258-263.
 12. Pandol S, Gukovskaya A, Edderkaoui M, et al. Epidemiology, risk factors, and the promotion of pancreatic cancer: Role of the stellate cell[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(Suppl 2): 127-134.
 13. Uchida M, Ito T, Nakamura T, et al. Erk pathway and sheddases play an essential role in ethanol-induced cx3cl1 release in pancreatic stellate cells[J]. *Lab Invest*, 2013, 93(1): 41-53.
 14. Irwin M, Rinetti G, Redwine L, et al. Nocturnal proinflammatory cytokine-associated sleep disturbances in abstinent african american alcoholics[J]. *Brain Behav Immun*, 2004, 18(4): 349-360.
 15. Kiss K, Baghy K, Spisak S, et al. Chronic hyperglycemia induces trans-differentiation of human pancreatic stellate cells and enhances the malignant molecular communication with human pancreatic cancer cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128059.
 16. Zambirinis CP, Levie E, Nguy S, et al. Tlr9 ligation in pancreatic stellate cells promotes tumorigenesis[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(12): 2077-2094.
 17. 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]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1787.
 18. Srivastava SK, Arora S, Singh S, et al. Micrornas in pancreatic malignancy: Progress and promises[J]. *Cancer Lett*, 2014, 347(2): 167-174.
 19. Masamune A, Nakano E, Hamada S, et al. Alteration of the microrna expression profile during the activation of pancreatic stellate cells[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(3): 323-331.
 20. Xu M, Wang G, Zhou H, et al. Tgf-beta1-mir-200a-pten induces epithelial-mesenchymal transition and fibrosis of pancreatic stellate cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 431(1/2): 161-168.
 21. Shen H, Yu X, Yang F, et al. Reprogramming of normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts by mirnas-mediated ccl2/vegfa signaling[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(8): e1006244.
 22. Wang H, Jiang Y, Lu M, et al. Stx12 lncrna/mir-148a/smads participate in the regulation of pancreatic stellate cell activation through a mechanism involving competing endogenous rna[J]. *Pancreatology*, 2017, 17(2): 237-246.
 23. Endo S, Nakata K, Ohuchida K, et al. Autophagy is required for activation of pancreatic stellate cells, associated with pancreatic cancer progression and promotes growth of pancreatic tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1492-1506 e1424.
 24. Hwang RF, Moore T, Arumugam T, et al. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(3): 918-926.
 25. Xiao Q, Zhou D, Rucki AA, et al. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer are reprogrammed by tumor-induced alterations in genomic DNA methylation[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5395-5404.
 26. Roy I, Boyle KA, Vonderhaar EP, et al. Cancer cell chemokines direct chemotaxis of activated stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(3): 302-317.
 27. Xu Z, Vonlaufen A, Phillips PA, et al. Role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer metastasis[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(5): 2585-2596.
 28. Xu Z, Pothula SP, Wilson JS, et al. Pancreatic cancer and its stroma: A conspiracy theory[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32): 11216-11229.
 29. Vonlaufen A, Joshi S, Qu C, et al. Pancreatic stellate cells: Partners in crime with pancreatic cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(7): 2085-2093.
 30. Ikenaga N, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. Cd10+ pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3): 1041-1051, 1051 e1041-1048.
 31. Yoshida N, Masamune A, Hamada S, et al. Kindlin-2 in pancreatic stellate cells promotes the progression of pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 390: 103-114.
 32. Kikuta K, Masamune A, Watanabe T, et al. Pancreatic stellate cells promote epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(3/4): 380-384.
 33. Yang XP, Liu SL, Xu JF, et al. Pancreatic stellate cells increase pancreatic cancer cells invasion through the hepatocyte growth factor /c-met/ survivin regulated by p53/p21[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 357(1): 79-87.
 34. Takikawa T, Masamune A, Hamada S, et al. Mir-210 regulates the interaction between pancreatic cancer cells and stellate cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 437(3): 433-439.
 35. Wang L, Wu H, Wang L, et al. Asporin promotes pancreatic cancer cell invasion and migration by regulating the epithelial-to-mesenchymal transition (emt) through both autocrine and paracrine mechanisms[J]. *Cancer Lett*, 2017, 398: 24-36.

36. Qian D, Lu Z, Xu Q, et al. Galectin-1-driven upregulation of sdf-1 in pancreatic stellate cells promotes pancreatic cancer metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 397: 43-51.
37. Ceyhan GO, Demir IE, Rauch U, et al. Pancreatic neuropathy results in "neural remodeling" and altered pancreatic innervation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(10): 2555-2565.
38. Haas SL, Fitzner B, Jaster R, et al. Transforming growth factor-beta induces nerve growth factor expression in pancreatic stellate cells by activation of the alk-5 pathway[J]. *Growth Factors*, 2009, 27(5): 289-299.
39. Li X, Wang Z, Ma Q, et al. Sonic hedgehog paracrine signaling activates stromal cells to promote perineural invasion in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(16): 4326-4338.
40. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, et al. Inhibition of hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer[J]. *Science*, 2009, 324(5933): 1457-1461.
41. Garcia PL, Miller AL, Kreitzburg KM, et al. The bet bromodomain inhibitor jq1 suppresses growth of pancreatic ductal adenocarcinoma in patient-derived xenograft models[J]. *Oncogene*, 2016, 35(7): 833-845.
42. Zhang H, Wu H, Guan J, et al. Paracrine sdf-1alpha signaling mediates the effects of pscs on gem chemoresistance through an il-6 autocrine loop in pancreatic cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3085-3097.
43. Hamada S, Masamune A, Takikawa T, et al. Pancreatic stellate cells enhance stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(2): 349-354.
44. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
45. Di Maggio F, Arumugam P, Delvecchio FR, et al. Pancreatic stellate cells regulate blood vessel density in the stroma of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Pancreatology*, 2016, 16(6): 995-1004.
46. Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, et al. Hypoxia stimulates pancreatic stellate cells to induce fibrosis and angiogenesis in pancreatic cancer[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(4): G709-717.
47. Patel MB, Pothula SP, Xu Z, et al. The role of the hepatocyte growth factor/c-met pathway in pancreatic stellate cell-endothelial cell interactions: Antiangiogenic implications in pancreatic cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(8): 1891-1900.
48. Brammer RD, Bramhall SR, Eggo MC. Endostatin expression in pancreatic tissue is modulated by elastase[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(1): 89-93.
49. Masamune A, Hamada S, Kikuta K, et al. The angiotensin ii type i receptor blocker olmesartan inhibits the growth of pancreatic cancer by targeting stellate cell activities in mice[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(5): 602-609.
50. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: A phase i/ii trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(34): 4548-4554.
51. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1691-1703.
52. Ene-Obong A, Clear AJ, Watt J, et al. Activated pancreatic stellate cells sequester cd8+ t cells to reduce their infiltration of the juxtatumoral compartment of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 1121-1132.
53. Boussiottis VA. Molecular and biochemical aspects of the pd-1 checkpoint pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-1778.
54. Ma Y, Hwang RF, Logsdon CD, et al. Dynamic mast cell-stromal cell interactions promote growth of pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(13): 3927-3937.
55. Tang D, Yuan Z, Xue X, et al. High expression of galectin-1 in pancreatic stellate cells plays a role in the development and maintenance of an immunosuppressive microenvironment in pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(10): 2337-2348.
56. Shi C, Washington MK, Chaturvedi R, et al. Fibrogenesis in pancreatic cancer is a dynamic process regulated by macrophage-stellate cell interaction[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(4): 409-421.
57. Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN, et al. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein-alpha[J]. *Science*, 2010, 330(6005): 827-830.

本文引用: 张志文, 吴焕文, 梁小龙, 梁智勇, 刘彤华. 胰腺导管腺癌中胰腺星形细胞的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1971-1977. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.035

Cite this article as: ZHANG Zhiwen, WU Huanwen, LIANG Xiaolong, LIANG Zhiyong, LIU Tonghua. Research progress of pancreatic stellate cell in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(9): 1971-1977. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.035