



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.015  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.015  
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(9):1249-1254.

· 文献综述 ·

## 胰腺导管腺癌微环境中星状细胞对肿瘤新生血管影响的研究进展

刘娇<sup>1</sup>, 赵建国<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学 研究生院, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属医院 肝胆外科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

### 摘要

胰腺导管腺癌(PDAC)是恶性程度最高的消化系统肿瘤,其诊断晚、转移早、预后差,5年生存率不足7%。虽然严重的间质纤维化以及乏血供为PDAC组织的重要特点,但肿瘤细胞周围常伴有大量的新生血管。许多细胞因子通过胰腺星状细胞(PSCs)这个“桥梁”直接或间接对肿瘤血管生成起着重要的促进作用,但其具体作用机制不是很明确。同时也有实验结果显示,活化的PSCs分泌的半乳糖凝集素1(galactin-1)和肝细胞生长因子(HGF)与血管内皮生长因子(VEGF)表达成正相关。肿瘤血管生成是肿瘤的特征之一,血管生成对于PDAC的持续生长、侵袭和转移至关重要。但目前对于PDAC肿瘤血管生成的研究相对较少,笔者就PDAC微环境中PSCs对PDAC的血管生成影响展开相关论述,并探讨了靶向PSCs阻断其功能的潜在癌症治疗策略。

### 关键词

胰腺肿瘤; 胰腺星形细胞; 新生血管化, 病理性; 肿瘤微环境; 综述

中图分类号: R736.7

## Research progress on the effect of stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma microenvironment on tumor angiogenesis

LIU Jiao<sup>1</sup>, ZHAO Jianguo<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

### Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most malignant digestive tumor and is characterized by late detection, early metastasis, and poor prognosis, with a 5-year survival rate of less than 7%. Although severe interstitial fibrosis and lack of blood supply are important features of PDAC tissue, the tumor cells are often accompanied by intense neovascularization. Many cytokines play important roles in promoting tumor angiogenesis directly or indirectly through the bridge of the pancreatic stellate cells (PSCs), but their specific action mechanism is not entirely clear. Meanwhile, experimental results also showed that the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) was positively correlated with

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(82060432); 内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2019MS08025); 内蒙古自治区科技攻关计划基金资助项目(2019GG085)。

**收稿日期:** 2022-01-04; **修订日期:** 2022-03-21。

**作者简介:** 刘娇, 内蒙古医科大学硕士研究生, 主要从事肝胆胰脾方面的研究。

**通信作者:** 赵建国, Email: doctor1998zjg@163.com

the secretion of galectin-1 and hepatocyte growth factor (HGF) from activated PSCs. Tumor angiogenesis is one of the characteristics of tumors, and angiogenesis is essential for the continuous growth, invasion, and metastasis of PDAC. However, there are relatively few studies on PDAC angiogenesis. Here, the authors address the effects of PSCs in the PDAC microenvironment on tumor angiogenesis, and the potential cancer treatment strategies targeting PSCs to block their function are also discussed.

**Key words** Pancreatic Neoplasms; Pancreatic Stellate Cells; Neovascularization, Pathologic; Tumor Microenvironment; Cells; Review

**CLC number:** R736.7

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 是一种手术切除率低、预后极差的消化道恶性肿瘤, 发病率与病死率几乎持平, 对其发病的具体原因及机制尚不十分清楚<sup>[1-5]</sup>, 约5%~10%的PDAC患者具有遗传背景<sup>[6-7]</sup>。目前随着科学技术的进步和研究的持续深入开展, 人们认识到过去仅仅以肿瘤细胞为中心的观念远不能全面认识肿瘤, 并且逐渐认识到肿瘤微环境在肿瘤的发生发展过程中的作用日益凸显<sup>[8]</sup>。众所周知<sup>[9-10]</sup>, 在PDAC中, 胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSCs) 分化为癌相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs) 的不同亚型以促进和抑制肿瘤的进展。最近, Murray等<sup>[11]</sup>在PSCs促进PDAC发展机制方面有了新的进展, 即蛋白激酶N2 (protein kinase N2, PKN2) 敲除使PSCs的肌成纤维细胞表型向炎症性CAF表型转化, 肌成纤维细胞功能的丧失, 限制了PSCs的肿瘤抑制功能, 以促进PDAC积极生长。PKN2依赖的、PSCs引导的侵袭转移还有待观察。PSCs还可以独立于PKN2状态支持PDAC细胞的生长。另外, 还发现PKN2敲除小鼠的内黏蛋白阳性血管密度略有降低, 具体机制有待进一步研究。

胰腺肿瘤微环境是由间质细胞及细胞外成分共同组成, 间质细胞主要包括: 活化的PSCs、内皮细胞和成纤维细胞等<sup>[12]</sup>。细胞外成分主要包括: 细胞外间质 (extracellular matrix, ECM)、基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等。众多研究<sup>[13-15]</sup>结果表明, 胰腺肿瘤微环境中PSCs与PDAC的发生发展关系密切, 胰腺癌细胞

(pancreatic cancer cells, PCCs) 能够促进PSCs的活化、分泌、侵袭和转移, 相反PSCs又能够促进PCCs增值、侵袭、转移。PSCs主要存在于胰腺腺泡细胞周围和小叶间, 可以表现为两种状态, 正常胰腺组织中表现为静止态, 在氧化应激、肿瘤环境和缺氧等的情况下, 静止态PSCs可转化为激活态的PSCs<sup>[16]</sup>。在肿瘤微环境中, PCCs分泌产生多种细胞因子, 通过不同信号通路来促进静息态PSCs产生 $\alpha$ -SMA和I型前胶原C肽, 使PSCs活化为激活态PSCs<sup>[17]</sup>, 而激活态PSCs可以迅速增殖并主动迁徙, 同时分泌多种信号分子, 例如结缔组织生长因子、TGF- $\beta$ 、乳糖凝集素1 (galectin-1) 等, 这些信号分子可以反作用于PCCs, 促进PCCs生长、增殖和迁移。蔡茗等<sup>[18]</sup>通过对癌症相关胰腺星状细胞 (CaPSCs) 和正常胰腺相关胰腺星状细胞 (NaPSCs) 与胰腺癌PANC-1细胞分别进行共培养, 结果显示CaPSCs组促进PANC-1细胞增殖的能力明显强于NaPSCs组, 这更进一步证实了PSCs促进胰腺肿瘤的发生与发展。PDAC生长和发展的最重要因素是它们通过新血管生成来获取营养和氧气, 这种新血管生成也被认为是导致胰腺肿瘤细胞早期血行扩散和转移的原因。

在PSCs促进胰腺肿瘤发生发展的过程中, 在胰腺肿瘤血管异质性方面, di Maggio等<sup>[19]</sup>发现, 在人脐静脉内皮细胞-胰腺癌细胞 (HUVEC-PCC) 和人脐静脉内皮细胞-胰腺癌细胞-胰腺星状细胞 (HUVEC-PCC-PSC) 器官型培养中, PCC的存在都抑制了内皮细胞的存活, 在HUVEC-PCC-PSC三维共培养中, PCC会对内皮细胞产生不利影响, 但不会导致细胞凋亡的增加, 在活化的PSCs单独存在时<sup>[20]</sup>, HUVEC不仅可以检测到, 而且还可以发芽并在管腔内结构中组装, 另一方面, 通过全反式

维甲酸诱导PSCs静止状态,从而抑制了这种促血管生成活性<sup>[19, 21-22]</sup>。更有趣的是,显微镜观察发现肿瘤旁间质的血管密度明显低于肿瘤邻近组织,推测有可能在肿瘤旁的间质中,微血管被致密的间质压缩,结果<sup>[23]</sup>证明活化的PSCs产生过量的ECM蛋白,主要是胶原蛋白和纤维连接蛋白,导致间质致密,具有抗血管生成作用,然而,肿瘤邻近组织的微血管密度和总血管面积都明显高于来自健康供体组织中计算出的相应值,这表明PDAC在显微镜水平上具有可变的血管分布。综上所述,癌细胞信号和致密的ECM有助于使瘤旁血管减少,而活化的PSCs促进肿瘤邻近组织的血管生成。因此,PSCs在胰腺肿瘤血管生成中发挥了重要作用。

## 1 活化的PSCs分泌肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)促进PDAC血管生成

如上文所述,活化的PSCs在PDAC新生血管生成中起重要的作用,但其详细的机制尚不明了。早先有研究显示,HGF不仅被证明可以增加基质细胞产生的VEGF<sup>[24]</sup>,而且还可以与VEGF协同作用,诱导内皮细胞管的形成和增殖<sup>[25]</sup>。PSCs可分泌HGF<sup>[26]</sup>。为了进一步探索其机制,Patel等<sup>[27]</sup>将活化的PSC分泌物HGF与人微血管内皮细胞(HMEC-1)一起培养,并通过定量测定HMEC-1管的形成和增殖来评估血管生成。推测可能是活化的PSCs分泌HGF可被尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type plasminogen activator, uPA)激活,与其内皮细胞上受体c-MET结合<sup>[28]</sup>,c-MET激活下游信号级联,从而诱导内皮细胞管的形成和增殖。根据假设,HGF、c-MET和uPA抑制剂AMG102、Pha-665752和阿米洛利均导致HMEC-1增殖显著减少,说明HGF/cMET和uPA通路均在一定程度上介导了内皮细胞增殖。当阿米洛利与AMG102联合使用时,HMEC-1管的形成被完全抑制。然而,单独使用阿米洛利并没有减少封闭的HMEC-1试管数量,这表明单独抑制uPA对系统中仍然存在的HGF的形态发生没有什么作用。结果提示HGF/c-MET和uPa通路在PSCs促PDAC血管生成方面具有重要作用。抑制剂AMG102、Pha-665752和阿米洛利有望应用于临床发挥其抗肿瘤作用。

## 2 星状细胞过表达galectin-1对PDAC血管生成的影响

随着胰腺肿瘤研究持续进展,许多研究人员发现许多肿瘤是由异常血管生成驱动的,同样丰富的血供是维持肿瘤持续生长的一个重要条件。有研究<sup>[29]</sup>证实,活化的PSCs可增强Warburg效应,引起慢性胰腺炎的恶性发展。同时也有研究<sup>[5]</sup>表明,活化的PSCs过表达galectin-1诱导血管生成进而促进肿瘤发生发展。PSCs过表达galectin-1可以触发血管生成信号传导程序,刺激血管内皮细胞的生长以及为新生的毛细血管提供物理支持,并介导抗血管生成治疗反应<sup>[30]</sup>。galectin-1是半乳糖凝集素的一个成员,最初被称为可溶性的 $\beta$ -半乳糖苷结合蛋白家族,现被认为是哺乳动物碳水化合物结合蛋白家族,由多种细胞类型表达<sup>[31]</sup>,被认为是一种潜在的抗癌靶点。在galectin-1缺失小鼠中发现,肿瘤血管生成不足,故肿瘤生长小鼠对Anginex抗血管生成治疗不再有反应<sup>[32]</sup>。在致瘤性血管生成过程中需要几个重要的步骤,其中包括蛋白酶如金属蛋白酶(MMPs)破坏现有的基底膜和细胞外基质,从而刺激血管内皮细胞促进新毛细血管的形成。有研究<sup>[33]</sup>将galectin-1过表达的PSCs与人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein vessel endothelial cells, HUVECs)共培养,结果显示HUVECs迁徙能力、成管能力都高于正常组。将galectin-1过表达的PSCs与胰腺癌PANC-1细胞共培养,结果提示VEGF表达明显高于正常组,VEGFR2磷酸化水平在galectin-1过表达中也增强,VEGFR2磷酸化是VEGF诱导血管内皮细胞增殖的一种重要的信号转导途径。一项研究<sup>[34]</sup>表明,神经皮素1(neuropilin-1)是血管内皮生长因子受体(VEGFR)的跨膜共受体,并确定neuropilin-1是galectin-1的新靶点,实验将galectin-1与neuropilin-1结合,VEGFR2的磷酸化得到极大提升,并且还会介导内皮细胞的迁移和黏附。VEGF与VEGFR2相结合后激活下游的信号级联反应:(1)PI3K-Akt通路;(2)p38-MAPK通路;(3)Raf通路,进而促进新生血管生成并提高血管通透性。最近一项研究<sup>[35]</sup>表明,使用肿瘤归巢(iRGD)靶向neuropilin-1,极大提升了肿瘤新生血管的通透性,从而增强了抗癌药物进入肿瘤内的浓度,更好地发挥抗癌药物的疗效。如果galectin-1通过影响neuropilin-1的功能

来影响血管通透性,那么靶向 galectin-1 就可能有效提高抗癌药物的疗效。笔者前期通过初步实验也已经证明,添加外源性 galectin-1 可以增加基底膜基质培养物中内皮细胞的毛细血管样成管能力。VEGF 是目前发现的最为重要的促血管生成因子之一,一项研究<sup>[36]</sup>发现,在肝硬化患者肝脏的切片中片的乏氧区域与 VEGF 的高表达区域基本一致,而免疫荧光显示 VEGF 的主要来源正是肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs),研究人员推断 PSCs 不仅仅可以通过 galectin-1 来刺激 VEGF 的分泌,还可以直接分泌 VEGF,经过一系列的研究证实了此推断是正确的。Qian 等<sup>[37]</sup>将二甲双胍联合吉西他滨作用于 PDAC 模型小鼠,发现二甲双胍通过降低音猬因子 (sonic hedgehog, SHH) 的表达而显示出抗 PSCs 的作用,然后引发一系列的下游效应,减少肿瘤新生血管的形成。以上结果均说明, PSCs 在 PDAC 血管生成过程中起着重要的作用,同时 PSCs 有望成为未来治疗 PDAC 的新靶点,二甲双胍可能成为临床治疗 PDAC 的有效药物,这需要进一步地去探索及研究。

### 3 缺氧环境下 HIF-1 刺激 PSCs 的促血管生成能力

肿瘤内毛细血管排列混乱和细胞快速生长常导致肿瘤微环境内的氧气不足,从而形成了缺氧环境<sup>[38]</sup>。缺氧环境不仅存在于 PCCs 中,也存在于 PCCs 周围的 PSCs 中。胥明<sup>[39]</sup>前期研究发现在大量活化的 PSCs 区域中,新生血管密度较高,实验结果提示 PSCs 能够诱发肿瘤周围组织产生新生血管。缺氧处理的 PSCs 条件培养基在体内分泌 HIF-1 来诱导内皮细胞增殖、迁移和血管生成<sup>[40]</sup>。HIF-1 是一种介导缺氧适应性反应的转录因子,由  $\alpha$  亚基 (HIF-1 $\alpha$ ) 和  $\beta$  亚基 (HIF-1 $\beta$ ) 构成异二聚体, HIF-1 $\alpha$  受细胞内氧分压的调控, HIF-1 在细胞核内与相关基因启动子区域的缺氧反应元件 (HRE) 结合,能特异性上调相关基因的转录、表达,调控细胞的缺氧适应性反应。在 PDAC 中,活化的 PSCs 可大量分泌 VEGF,在 VEGF 启动子区同样存在 HRE 位点,其转录受 HIF-1 的直接调控。肿瘤快速生长的过程中缺乏相应的血管血液供应,所以经常经历低氧微环境,缺氧不仅会诱导 PSCs 活化促进 VEGF 表达的增加,还将刺激 HIF-1 上调促进

VEGF 的表达增加,募集内皮细胞,进而促进血管新生。Li 等<sup>[41]</sup>报道 HIF-1 通过促进化学趋化因子 2 (chemical chemokines 2, CCL2) 的分泌招募巨噬细胞,同时缺氧也可诱导 VEGF 吸引巨噬细胞,以加速 PSCs 的激活。另一方面由于病理性新生血管具有结构不成熟和通透性差的特质,并不能满足肿瘤生长需求,无法纠正乏氧状态,两者构成正反馈环,这样的循环缺氧会导致肿瘤微环境中更高水平的 HIF-1 $\alpha$  稳定,从而促进肿瘤血管生成和放疗耐药性,推动胰腺肿瘤的进一步发展。雷建军等<sup>[42]</sup>运用 HIF-1 $\alpha$  沉默技术抑制胰腺癌 PANC-1 细胞 HIF-1 $\alpha$  表达,能够抑制缺氧诱导的胰腺 PSCs 活化。Xiao 等<sup>[43]</sup>研究结果显示,白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 可抑制缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  的积累。更有趣的是,研究<sup>[44]</sup>发现 galectin-1 的表达也因肿瘤内 HIF-1 $\alpha$  的增加而上调,但其具体发生机制尚不清楚。总的来说,异常生长的实体肿瘤首先肿瘤快速生长引发肿瘤内缺氧,随后诱导 PSCs 活化促进 VEGF 分泌和 HIF-1 $\alpha$  的稳定,通过激活内皮细胞的增殖和迁移,增强细胞-细胞和细胞外基质的保护,帮助血管内皮细胞创造新的毛细血管,以便丰富肿瘤内部血供。因此,打破这个恶性循环可能是治疗 PDAC 的一个很有希望的策略,由于 HIF-1 $\alpha$  主要存在于细胞核中,是一种转录因子,阻断它具有一定的困难,关于有效靶点仍没有得到解答。

### 4 总结

总之,尽管肿瘤细胞本身的转移潜能是 PDAC 患者预后的一个重要预后因素,但现在越来越多的人认识到 PSCs 在这一过程中的关键作用。肿瘤进展的最重要因素是它们能够诱导局部内皮细胞增殖,并经历形态学改变为封闭的管腔结构,这是新血管生成的标志性过程。在错综复杂的胰腺肿瘤微环境中,活化的 PSCs 通过分泌 HGF、galectin-1,或者在缺氧环境下 HIF-1 增加,都会促进 VEGF 的分泌,进而促进肿瘤新生血管的生成。PSCs 在 PDAC 血管发生发展中发挥了重要的“桥梁”作用。到目前为止,对 PDAC 中 PSCs 的了解也仅仅是冰山一角,其中的具体机制需要继续深入研究,例如 PSCs 是如何抑制 PDAC 血管生成,抑制作用与促进作用是否有交叉点等。进一步理解

PDAC进展、耐药和转移的分子生物学机制,可能发现PDAC发生的新机制或抗肿瘤药物的新靶点。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16022. doi: 10.1038/nrdp.2016.22.
- [2] Tao JX, Yang G, Zhou WC, et al. Targeting hypoxic tumor microenvironment in pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):14. doi: 10.1186/s13045-020-01030-w.
- [3] Song YS, Kim MJ, Sun HJ, et al. Aberrant thyroid-stimulating hormone receptor signaling increases VEGF-A and CXCL8 secretion of thyroid cancer cells, contributing to angiogenesis and tumor growth[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 414-425. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0663.
- [4] Guo PY, Wang Y, Dai CX, et al. Ribosomal protein S15a promotes tumor angiogenesis via enhancing Wnt/ $\beta$ -catenin-induced FGF18 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2018, 37(9): 1220-1236. doi: 10.1038/s41388-017-0017-y.
- [5] Qian D, Lu ZP, Xu QC, et al. Galectin-1-driven upregulation of SDF-1 in pancreatic stellate cells promotes pancreatic cancer metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 397: 43-51. doi: 10.1016/j.canlet.2017.03.024.
- [6] Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, et al. Hereditary pancreatic cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(10):1784-1792. doi: 10.1007/s10147-021-02015-6.
- [7] Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-Donahue CA. The pancreatic cancer genome revisited[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 469-481. doi: 10.1038/s41575-021-00463-z.
- [8] Kokkinos J, Jensen A, Sharbeen G, et al. Does the microenvironment hold the hidden key for functional precision medicine in pancreatic cancer? [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(10): 2427. doi: 10.3390/cancers13102427.
- [9] Hutton C, Heider F, Blanco-Gomez A, et al. Single-cell analysis defines a pancreatic fibroblast lineage that supports anti-tumor immunity[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9):1227-1244. doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.017.
- [10] Biffi G, Oni TE, Spielman B, et al. IL1-induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGF $\beta$  to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 282-301. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0710.
- [11] Murray ER, Menezes S, Henry JC, et al. Disruption of pancreatic stellate cell myofibroblast phenotype promotes pancreatic tumor invasion[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(4): 110227. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110227.
- [12] Andersen HB, Ialchikina R, Pedersen SF, et al. Metabolic reprogramming by driver mutation-tumor microenvironment interplay in pancreatic cancer: new therapeutic targets[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(4): 1093-1114. doi: 10.1007/s10555-021-10004-4.
- [13] Kang ZS, Wang C, Tong Y, et al. Novel nonsteroidal vitamin D receptor modulator combined with gemcitabine enhances pancreatic cancer therapy through remodeling of the tumor microenvironment[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(1): 629-643. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01197.
- [14] Tape CJ, Ling S, Dimitriadi M, et al. Oncogenic KRAS regulates tumor cell signaling via stromal reciprocation[J]. *Cell*, 2016, 165(4):910-920. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.029.
- [15] Shi Y, Gao WN, Lytle NK, et al. Targeting LIF-mediated paracrine interaction for pancreatic cancer therapy and monitoring[J]. *Nature*, 2019, 569(7754):131-135. doi: 10.1038/s41586-019-1130-6.
- [16] Wu Y, Zhang C, Jiang KR, et al. The role of stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma: targeting perspectives[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:621937. doi: 10.3389/fonc.2020.621937.
- [17] Masamune A, Yoshida N, Hamada S, et al. Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce activation and profibrogenic activities in pancreatic stellate cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1):71-77. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.141.
- [18] 蔡茗, 邵峰, 林先盛, 等. 不同来源的胰腺星状细胞CircRNA表达谱差异分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(8):1209-1214. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.012.  
Cai M, Shao F, Lin XS, et al. Differential analysis of circRNA expression profiles of pancreatic stellate cells from different sources[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2020, 55(8): 1209-1214. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.012.
- [19] di Maggio F, Arumugam P, Delvecchio FR, et al. Pancreatic stellate cells regulate blood vessel density in the stroma of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(6): 995-1004. doi: 10.1016/j.pan.2016.05.393.
- [20] 黄丽东, 宫玮玉, 董艳梅. 生物活性玻璃对人脐静脉血管内皮细胞增殖及成血管的作用[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2021, 53(2): 371-377. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.02.023.  
Huang LD, Gong WY, Dong YM. Effects of bioactive glass on proliferation, differentiation and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells[J]. *Journal of Peking University: Health Sciences*, 2021, 53(2): 371-377. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.02.023.
- [21] Han XX, Li YY, Xu Y, et al. Reversal of pancreatic desmoplasia by re-educating stellate cells with a tumour microenvironment-activated nanosystem[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3390. doi: 10.1038/s41467-018-05906-x.
- [22] Carapuça EF, Gemenetzidis E, Feig C, et al. Anti-stromal treatment together with chemotherapy targets multiple signalling pathways in pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Pathol*, 2016, 239(3): 286-296. doi: 10.1002/path.4727.
- [23] Wu DS, Guo J, Qi BQ, et al. TGF- $\beta$ 1 induced proliferation, migration, and ECM accumulation through the SNHG11/miR-34b/LIF pathway in human pancreatic stellate cells[J]. *Endocr J*, 2021,

- 68(11):1347–1357. doi: [10.1507/endocrj.ej21-0176](https://doi.org/10.1507/endocrj.ej21-0176).
- [24] Lin YM, Huang YL, Fong YC, et al. Hepatocyte growth factor increases vascular endothelial growth factor-A production in human synovial fibroblasts through c-Met receptor pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e50924. doi: [10.1371/journal.pone.0050924](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050924).
- [25] Eton D, Zhou GL, He TC, et al. Filgrastim, fibrinolysis, and neovascularization[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2022. doi: [10.1002/term.3284](https://doi.org/10.1002/term.3284). [Online ahead of print]
- [26] Pothula SP, Xu ZH, Goldstein D, et al. Targeting HGF/c-MET axis in pancreatic cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):E9170. doi: [10.3390/ijms21239170](https://doi.org/10.3390/ijms21239170).
- [27] Patel MB, Pothula SP, Xu ZH, 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. doi: [10.1093/carcin/bgu122](https://doi.org/10.1093/carcin/bgu122).
- [28] Pang TCY, Xu ZH, Mekapogu AR, et al. HGF/c-met inhibition as adjuvant therapy improves outcomes in an orthotopic mouse model of pancreatic cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(11):2763. doi: [10.3390/cancers13112763](https://doi.org/10.3390/cancers13112763).
- [29] Tao Y, Shao F, Cai M, et al. Activated pancreatic stellate cells enhance the Warburg effect to cause the malignant development in chronic pancreatitis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:714598. doi: [10.3389/fonc.2021.714598](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.714598).
- [30] Orozco CA, Martinez-Bosch N, Guerrero PE, et al. Targeting galectin-1 inhibits pancreatic cancer progression by modulating tumor-stroma crosstalk[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(16):E3769–3778. doi: [10.1073/pnas.1722434115](https://doi.org/10.1073/pnas.1722434115).
- [31] Wei JJ, Li DK, Hu XY, et al. Galectin-1-RNA interaction map reveals potential regulatory roles in angiogenesis[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(5):623–636. doi: [10.1002/1873-3468.14047](https://doi.org/10.1002/1873-3468.14047).
- [32] Tang D, Gao J, Wang S, et al. Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(2):1889–1899. doi: [10.1007/s13277-015-3942-9](https://doi.org/10.1007/s13277-015-3942-9).
- [33] 章洪鹏. 星状细胞过表达 Galectin-1 诱导血管生成促进胰腺癌发生发展的研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2019.  
Zhang HP. Hyperexpression of galectin-1 in pancreatic stellate cells induces angiogenesis and promotes the development of pancreatic cancer[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2019.
- [34] Wang L, Feng YM, Xie XY, et al. Neuropilin-1 aggravates liver cirrhosis by promoting angiogenesis via VEGFR2-dependent PI3K/Akt pathway in hepatic sinusoidal endothelial cells[J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 525–536. doi: [10.1016/j.ebiom.2019.04.050](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.050).
- [35] Ito K, Stannard K, Gabutero E, et al. Galectin-1 as a potent target for cancer therapy: role in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(3/4):763–778. doi: [10.1007/s10555-012-9388-2](https://doi.org/10.1007/s10555-012-9388-2).
- [36] Cheng W, Cheng ZW, Weng LL, et al. Asparagus Polysaccharide inhibits the Hypoxia-induced migration, invasion and angiogenesis of Hepatocellular Carcinoma Cells partly through regulating HIF1 $\alpha$ /VEGF expression via MAPK and PI3K signaling pathway[J]. *J Cancer*, 2021, 12(13):3920–3929. doi: [10.7150/jca.51407](https://doi.org/10.7150/jca.51407).
- [37] Qian WK, Li J, Chen K, et al. Metformin suppresses tumor angiogenesis and enhances the chemosensitivity of gemcitabine in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer[J]. *Life Sci*, 2018, 208:253–261. doi: [10.1016/j.lfs.2018.07.046](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.07.046).
- [38] Estaras M, Gonzalez A. Modulation of cell physiology under hypoxia in pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(28):4582–4602. doi: [10.3748/wjg.v27.i28.4582](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4582).
- [39] 胥明. 胰腺星状细胞在胰腺癌新生血管中的作用[D]. 上海: 上海交通大学, 2007.  
Xu M. The role of pancreatic stellate cells on neovascularization of human pancreatic carcinoma[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2007.
- [40] 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. doi: [10.1152/ajpgi.90356.2008](https://doi.org/10.1152/ajpgi.90356.2008).
- [41] Li N, Li Y, Li ZX, et al. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) recruits macrophage to activate pancreatic stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6):799. doi: [10.3390/ijms17060799](https://doi.org/10.3390/ijms17060799).
- [42] 雷建军, 蒋正东, 严彬, 等. 缺氧激活胰腺星状细胞促进胰腺癌进展[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2019, 40(4):495–500. doi: [10.7652/jdyxb201904001](https://doi.org/10.7652/jdyxb201904001).  
Lei JJ, Jiang ZD, Yan B, et al. Hypoxia activates PSCs to promote the progression of pancreatic cancer[J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University: Medical Sciences*, 2019, 40(4):495–500. doi: [10.7652/jdyxb201904001](https://doi.org/10.7652/jdyxb201904001).
- [43] Xiao Y, Qin T, Sun LK, et al. Resveratrol ameliorates the malignant progression of pancreatic cancer by inhibiting hypoxia-induced pancreatic stellate cell activation[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29:963689720929987. doi: [10.1177/0963689720929987](https://doi.org/10.1177/0963689720929987).
- [44] Kanda A, Hirose I, Noda K, et al. Glucocorticoid-transactivated TSC22D3 attenuates hypoxia-and diabetes-induced Müller glial galectin-1 expression via HIF-1 $\alpha$  destabilization[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8):4589–4599. doi: [10.1111/jcmm.15116](https://doi.org/10.1111/jcmm.15116).

( 本文编辑 姜晖 )

**本文引用格式:**刘娇, 赵建国. 胰腺导管腺癌微环境中星状细胞对肿瘤新生血管影响的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(9):1249–1254. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.015)

**Cite this article as:** Liu J, Zhao JG. Research progress on the effect of stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma microenvironment on tumor angiogenesis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(9):1249–1254. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.015)