



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.021
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.021
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(3):430-434.

· 文献综述 ·

急性胰腺炎胰腺组织修复机制的研究进展

李满 综述 余佳, 王卫星 审校

(武汉大学人民医院肝胆腔镜外科, 湖北 武汉 430060)

摘要

急性胰腺炎(AP)是临床常见的急腹症,急性炎症反应会对胰腺组织造成不同程度损伤。随着病情演变,胰腺组织病理改变也处于发展变化的动态进程。AP后胰腺组织修复在胰腺器官功能的恢复中占据重要地位,胰腺修复机制的研究将会为AP的临床治疗提供理论依据。

关键词

胰腺炎; 再生; 综述文献
中图分类号: R657.5

Research progress in mechanism of pancreatic tissue repair after acute pancreatitis

LI Man, YU Jia, WANG Weixing

(Department of Endoscopic Hepatobiliary Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract

Acute pancreatitis (AP) presenting as an acute abdomen is a common clinical condition. Acute inflammation causes varying degrees of necrosis of the pancreatic tissue. As the disease progresses, the pathological changes of pancreatic tissue also take a dynamic process. Pancreatic tissue repair is important for recovery of the function of the pancreas after AP. So investigations of the mechanism for pancreatic repair may provide theoretical help for the clinical therapy of AP.

Key words

Pancreatitis; Regeneration; Review
CLC number: R657.5

急性胰腺炎(AP)发病急、病情进展迅速,早期即可出现全身炎症反应及多器官损害增加治疗难度。AP时胰腺组织损伤病理过程,沿用至今的是胰酶瀑布式激活导致胰腺组织自我消化进而引起炎症反应^[1]。急性炎症缓解后,胰腺的组织构

成和功能也可以逐步得到恢复,早期特征是成纤维细胞增殖并产生细胞外基质;随后沉积的细胞外基质则被降解,胰腺腺泡细胞及泡心细胞则逐渐增殖分化,数周之后胰腺就可以恢复正常组织结构及功能^[2]。AP患者胰腺功能的恢复日益受到人们的重视,关于胰腺组织修复的细胞及分子水平的研究也取得一定成果,现对AP后胰腺组织修复机制的研究进展进行综述。

1 干细胞与胰腺组织的修复

从分化阶段来看,干细胞可分为胚胎干细胞和成体干细胞。人体内几乎所有组织含有成体干细

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370562);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81300356; 81500488)。

收稿日期:2015-12-05; 修订日期:2016-02-18。

作者简介:李满,武汉大学人民医院硕士研究生,主要从事胰腺炎基础与临床方面的研究。

通信作者:王卫星, Email: sate.llite@163.com

胞,成体干细胞保持增殖分化的能力,不仅维持自身细胞群的大小,同时又可分化构成机体各种组织器官。

1.1 参与修复的干细胞来源的争议

自从人们意识到胰腺干细胞的重要作用后,胰腺干细胞的来源问题一直是研究的热点。Berger^[3]最早描述了胰腺干细胞的显微结构特征,长期以来关于胰腺干细胞的分子标志物的认识也有很大进展^[4]。研究^[5]表明胰腺干细胞可能存在于胰腺导管上皮:有学者从成年非肥胖糖尿病小鼠的胰腺导管上皮细胞分离出细胞,并在体外培养形成了胰岛样结构,发现该结构中含有 α 、 β 等内分泌细胞,可分泌胰岛素并且受葡萄糖诱导。移植到小鼠的肾囊或皮下组织后,可以逆转该小鼠胰岛素依赖的糖尿病。Bonner-Weir等^[6]从人体胰腺导管上皮细胞诱导分化得到胰岛样细胞,通过检测发现,这些诱导分化形成的细胞也能够葡萄糖诱导下产生胰岛素。胰腺干细胞来源于胰岛本身也受到许多研究者的关注:Eberhardt等^[7]曾经发现在人胰岛组织内也可以分离出具有多向分化潜能的干细胞,可以被诱导分化成胰腺内分泌细胞。另有文献^[8]报道认为,胰腺干细胞存在于胰腺腺泡,并且发现其诱导分化形成的导管细胞和 β 细胞量较大。还有实验在胰腺炎动物模型中检测被标记的干细胞时发现,胰腺干细胞首先出现在叶间血管,然后通过血管内皮逐渐转移到小叶内腺泡组织以及胰岛组织,遂认为参与修复的干细胞并非定植在胰腺内而是外源性干细胞^[9]。虽然关于胰腺干细胞的来源问题仍有争论,根据以上研究分析,无论是何种来源最终都可以诱导分化为具有胰腺内外分泌功能的细胞,进而在胰腺炎时对胰腺坏死组织细胞进行补充修复,对胰腺炎后胰腺功能的恢复起重要作用。

1.2 干细胞微环境在修复过程中具有重要意义

干细胞的分化需要特定的刺激信号以及微环境,干细胞微环境是维持自我更新和分化潜能的重要场所,其代表的是一个结构与功能的统一体,通过复杂的信号交流系统调控干细胞的增殖和分化。损伤是组织修复的一种有效刺激,目前也有研究^[10]提出巨噬细胞可以形成特定细胞信号,为胰腺修复创造合适条件。胰腺导管腺具有干细胞微环境的分子特征,有学者^[11]通过动物实验研究其在胰腺上皮细胞分化中的作用时发现,胰腺炎症引起的上皮增生主要发生在导管腺区域,这些增生的细胞随后迁移出微环境参与形成胰腺导管,同时导管腺细胞则失去原有的特定的分

子标记而获得成熟导管表型。该实验表明胰腺导管腺是胰腺上皮再生的微环境,这也为胰腺干细胞途径的研究提供新的内容。

1.3 成体干细胞在胰腺组织修复中的价值

虽然对胰腺干细胞的观点并不统一,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)则是目前认识比较清楚的成体干细胞之一,许多学者也倾向于对MSC作用的研究。国内有学者^[12]在大鼠模型中注射5-乙炔基-2'脱氧尿嘧啶核苷标记的间充质干细胞和粒细胞集落刺激因子,结果发现MSC不仅通过拮抗炎症介质释放、减轻急性免疫反应等方面控制急性炎症反应,而且还可分化为胰腺细胞和内皮细胞修复受损胰腺。Schneider等^[13]也在文献报道中指出了MSC在治疗AP中的潜在应用价值,进一步补充说明其在损伤后修复中的重要作用。Choi等^[14]曾用大鼠的胰腺提取物处理MSC,发现其可分化形成胰岛素分泌细胞并有分泌胰腺激素的功能。也有报道^[15]成人MSC可以分化为胰岛素分泌细胞,并展望用于I型糖尿病的治疗。近年有实验研究^[16]发现,骨髓间充质干细胞悬浮液可以促进血管再生,骨髓间充质干细胞移植可以明显减轻AP炎症反应,并且能够通过促进血管再生的形式帮助组织修复。

2 Hedgehog 信号通路与胰腺组织的修复

目前已知Hedgehog(Hh)信号通路在胚胎时期器官形成过程中与细胞增殖和分化密切相关。近年来关于Hh信号通路的研究大多集中在其与癌症发生发展的关系等方面^[17],对于在组织修复中的作用研究较少,主要涉及该通路对胰腺内、外分泌细胞增殖分化的调控。Mathew等^[18]近期对Hh通路中一个重要的转录因子GLI1进行深入研究发现,GLI1基因的部分缺失会影响胰腺内纤维母细胞的激活以及免疫细胞的聚集,而后者对组织的修复具有重要作用;最终证明Hedgehog信号通路通过调控GLI1的活化在胰腺修复中扮演着重要角色,并为干预组织修复提供了新的思路。也有学者^[19]通过大鼠AP模型研究发现,Hedgehog的同源基因Sonic hedgehog(SHh)的表达明显增加,并采用分子生物学方法证明SHh的自分泌可以激活转录因子GLI1,进一步上调靶基因IL-10的表达从而发挥抗炎作用。这种保护作用对阻断AP的病情发展具有重要意义。基于此可以设想,该通路的激活也会减轻急性炎症时胰腺组织损伤,对后期胰腺功能修复奠定良好的组织基础。在内分

泌腺修复方面, Hedgehog通路可以通过干预成熟 β 细胞的分化进而影响其功能。Landsman等^[20]曾表明, 转基因小鼠增强Hh通路信号会影响 β 细胞功能和胰岛素的分泌导致糖耐量下降; 随着时间延长, 大多数胰岛 β 细胞GLI2的水平下调然后重新进入分化状态而且血糖水平逐渐恢复正常。Fendrich等^[21]曾经探索了Hh通路在胰腺外分泌腺再生过程中的作用: 在用蛙皮素诱导胰腺损伤的动物模型中, Hh通路的表达短时间快速增加, 再生过程结束后, 检测其表达又恢复到基础水平; 使用Hh阻断剂环巴胺进行干预, 结果再生过程明显受到破坏。作者还通过生物学实验、基因技术等阐述了腺泡细胞再生的过程。此后不久, 有社论对该论文做出证明和阐述, 并通过图示说明Fendrich描述的机制: 胰腺损伤时腺泡细胞破坏并形成化生上皮, 这种化生上皮具备胰腺器官发生时表达的特征性基因标志, 损伤结束后则重新再生为腺泡细胞, 而失去Hh信号系统的细胞则不具有再生能力^[22]。

3 胰石蛋白 / 再生蛋白 (PSP/reg) 基因与胰腺组织的修复

胰石蛋白最早由胰管结石中提取, 后被证实与再生蛋白是同一种物质。梁阔等^[23]在动物实验中发现, PSP/reg在胰腺炎组织损伤最严重的时间段(大鼠AP诱导后24 h)明显升高, 损伤减轻时(大鼠AP诱导后48 h)达到峰值, 当胰腺炎恢复时其表达呈持续高水平趋势, 而且PSP/reg在急性重症胰腺炎模型中要比急性轻型胰腺炎表达多。实验提示, 该蛋白不仅反映胰腺炎时胰腺组织损伤的程度并与胰腺组织修复有关。国外也有学者用Wistar大鼠制造胰腺炎模型进行相关研究, 胰腺炎组与对照组血清中reg I的检测量不具有统计学意义, 而采用Western Blot法检测组织中reg I时发现在造模成功后24、36 h两组中表达明显升高, 并且通过免疫组化实验定位该表达主要在胰腺腺泡及导管组织中; 同时Northern blot法也检测到reg I受体mRNA的表达具有相同的规律, 表明胰腺再生蛋白通过与其受体相互作用, 在AP时组织修复中发挥重要作用^[24]。

4 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 与胰腺组织的修复

早期有学者^[25]发现在AP患者血清水平中HGF水平明显升高。后期有研究人员^[26-27]通过动物实验

证实, 在蛙皮素诱导AP第3天, 动物血清中HGF检测量增高达到峰值, 一直到第7天仍比对照组高, 而且其受体蛋白c-met以及mRNA表达量也相应增高。实验通过生化检测以及组织细胞定位得出结论, 肝细胞生长因子在胰腺组织修复过程扮演重要角色。近年来关于HGF在胰腺中的作用相关研究较少, 有学者^[28]发现该细胞因子可以在胰腺炎时减轻炎症导致的大鼠胰腺损伤, 还有学者致力于相关信号通路的研究。不论是直接参与组织再生或者减轻炎症反应都是对胰腺组织的一种保护, 对胰腺功能的恢复起到促进作用。

5 转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β) 与胰腺组织的修复

目前已经发现一系列生长因子家族能够调节细胞生长和增殖分化, 转化生长因子 β 是其中之一。它可以促进成纤维细胞有丝分裂并有效刺激其分泌细胞外基质。早期就有研究报道TGF- β 在机体一些器官修复过程中高表达, 1997年Riesle等^[29]则通过动物实验发现在胰腺炎造模成功后第3天TGF- β 明显增高, 一直持续到一周左右, 该实验表明转化生长因子 β 在胰腺实质修复过程中起重要调节作用。同年有学者^[30]使用TGF- β 抑制剂中和其活性后, 在胰腺修复过程中细胞外基质产生量相应下降, 有力说明TGF- β 通过调节胶原的表达促进胰腺的修复, 也从反面证明了转化生长因子 β 和胰腺组织修复密切联系。此后, 关于TGF的研究逐渐深入到其受体活化素受体样激酶 (activating receptor-like kinase, ALK) 以及信号传导通路方面^[31]。

6 展 望

组织损伤后的修复包括实质细胞再生和间质纤维的增生, 胰腺实质细胞在受到损伤刺激时会表现出较强的再生能力。组织细胞的增殖修复促使机体器官功能恢复, 间质纤维化修复和重塑则会使器官结构发生变化。虽然胰腺内外分泌功能占据重要地位, 但结构的变化同样会对其功能造成影响, 过度的纤维化甚至会导致病程向慢性胰腺炎发展, 影响预后。因此, 研究AP后组织的修复机制对临床治疗具有重要指导意义。干细胞是近年医学研究的热点, 关于胰腺组织修复的信号通路以及细胞因子的作用机制也已经取得一定理论支持, 但临床上的应用仍然受到一定限制。随着对AP后组织修复机制探

讨的不断深入,当前存在的问题和争端将逐步得到解决,人们对该疾病也会有新的认识,从而为临床治疗提供帮助并改善患者发病后的生活质量。

参考文献

- [1] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9988):85-96.
- [2] Elsässer HP, Adler G, Kern HF. Time course and cellular source of pancreatic regeneration following acute pancreatitis in the rat[J]. *Pancreas*, 1986, 1(5):421-429.
- [3] Berger A. Transplanted pancreatic stem cells can reverse diabetes in mice[J]. *BMJ*, 2000, 320(7237):736A.
- [4] 田宏, 郭晓钟. 胰腺干细胞的分子标志物[J]. *国际消化病杂志*, 2006, 26(4):233-236.
Tian H, Guo XZ. The pancreatic stem cell molecule marker[J]. *International Journal of Digestive Disease*, 2006, 26(4):233-236.
- [5] Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, et al. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells[J]. *Nat Med*, 2000, 6(3):278-282.
- [6] Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, et al. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(14):7999-8004.
- [7] Eberhardt M, Salmon P, von Mach MA, et al. Multipotential nestin and Isl-1 positive mesenchymal stem cells isolated from human pancreatic islets[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(3):1167-1176.
- [8] Ku HT, Zhang N, Kubo A, et al. Committing embryonic stem cells to early endocrine pancreas in vitro[J]. *Stem Cells*, 2004, 22(7):1205-1217.
- [9] Gong J, Wang Y, Cao Y. Migration path of stem cells involved in the repair of damaged pancreatic tissue caused by pancreatitis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5):2438-2445.
- [10] Criscimanna A, Coudriet GM, Gittes GK, et al. Activated macrophages create lineage-specific microenvironments for pancreatic acinar- and beta-cell regeneration in mice[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(5):1106-1118.
- [11] Yamaguchi J, Liss AS, Sontheimer A, et al. Pancreatic duct glands (PDGs) are a progenitor compartment responsible for pancreatic ductal epithelial repair[J]. *Stem Cell Res*, 2015, 15(1):190-202.
- [12] 单毓强, 罗亮, 谢琦, 等. 骨髓间充质干细胞治疗重症急性胰腺炎实验研究[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 19(9):711-715.
Shan YQ, Luo L, Xie Q, et al. Research on bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of severe acute pancreatitis[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2013, 19(9):711-715.
- [13] Schneider G, Saur D. Mesenchymal stem cells: therapeutic potential for acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3):779-782.
- [14] Choi KS, Shin JS, Lee JJ, et al. In vitro trans-differentiation of rat mesenchymal cells into insulin-producing cells by rat pancreatic extract[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330(4):1299-1305.
- [15] Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, et al. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes[J]. *Lab Invest*, 2004, 84(5):607-617.
- [16] Qian D, Gong J, He Z, et al. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Repair Necrotic Pancreatic Tissue and Promote Angiogenesis by Secreting Cellular Growth Factors Involved in the SDF-1 alpha /CXCR4 Axis in Rats[J]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015:306836. doi:10.1155/2015/306836
- [17] 朱建伟, 熊力, 马望, 等. 胰腺癌干细胞研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(9):1304-1309.
Zhu JW, Xiong L, Ma W, et al. Research progress of pancreatic cancer stem cells[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(9):1304-1309.
- [18] Mathew E, Collins MA, Fernandez-Barrena MG, et al. The transcription factor GLI1 modulates the inflammatory response during pancreatic tissue remodeling[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(40):27727-27743.
- [19] Zhou X, Liu Z, Jang F, et al. Autocrine Sonic hedgehog attenuates inflammation in cerulein-induced acute pancreatitis in mice via upregulation of IL-10[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e44121. doi:10.1371/journal.pone.0044121
- [20] Landsman L, Parent A, Hebrok M. Elevated Hedgehog/Gli signaling causes beta-cell dedifferentiation in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(41):17010-17015.
- [21] Fendrich V, Esni F, Garay MV, et al. Hedgehog signaling is required for effective regeneration of exocrine pancreas[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(2):621-631.
- [22] Cano DA, Hebrok M. Hedgehog spikes pancreas regeneration[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(2):347-351.
- [23] 梁阔, 李非, 张淑文, 等. PSP/reg基因在实验性急性胰腺炎中的表达及意义[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12(11):761-763.
Liang K, Li F, Zhang SW, et al. Expression of pancreatic stone protein/regenerating protein mRNA in experimental acute pancreatitis and its significance[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2006, 12(11):761-763.
- [24] Bluth MH, Patel SA, Dieckgraefe BK, et al. Pancreatic regenerating protein (reg I) and reg I receptor mRNA are upregulated in rat pancreas after induction of acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(28):4511-4516.
- [25] Ueda T, Takeyama Y, Toyokawa A, et al. Significant elevation of serum human hepatocyte growth factor levels in patients with acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 1996, 12(1):76-83.
- [26] Menke A, Yamaguchi H, Giehl K, et al. Hepatocyte growth factor and fibroblast growth factor 2 are overexpressed after cerulein-induced acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 1999, 18(1):28-33.
- [27] Otte JM, Kiehne K, Schmitz F, et al. C-met protooncogene expression and its regulation by cytokines in the regenerating pancreas and in pancreatic cancer cells[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2000, 35(1):90-95.
- [28] Warzecha Z, Dembinski A, Konturek PC, et al. Hepatocyte growth factor attenuates pancreatic damage in caerulein-induced pancreatitis in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 430(1):113-121.
- [29] Riesle E, Friess H, Zhao L, et al. Increased expression of transforming growth factor beta s after acute oedematous pancreatitis in rats suggests a role in pancreatic repair[J]. *Gut*, 1997, 40(1):73-79.



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.022
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.022
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(3):434-438.

· 文献综述 ·

胰头肿块型胰腺炎诊断和外科治疗进展

孙爱学 综述 赵成功 审校

(中国人民解放军第一〇五医院 普通外科, 安徽 合肥 230031)

摘要

随着慢性胰腺炎发病率的逐年升高, 胰头肿块型胰腺炎发病率也逐年升高。在临床工作中, 胰头肿块型胰腺炎与胰腺癌较难鉴别。但是两者的治疗方案决然不同, 且预后差别大。因此胰头肿块型胰腺炎越来越多的受到临床工作者关注。笔者就胰头肿块型胰腺炎的诊断和外科治疗做一综述, 以期望为临床提供一些参考。

关键词

胰腺炎, 慢性 / 诊断; 胰腺炎, 慢性 / 治疗; 综述文献
中图分类号: R657.5

Progress in diagnosis and surgical treatment for pancreatic head mass due to chronic pancreatitis

SUN Aixue, ZHAO Chenggong

(Department of General Surgery, 105th Hospital of Chinese PLA, Hefei 230031, China)

Abstract

The incidence of the mass-forming chronic pancreatitis of the pancreatic head has increased with the increasing prevalence of chronic pancreatitis over the years. In clinical practice, the differential diagnosis between this type of chronic pancreatitis and pancreatic cancer is often difficult. However, the treatment strategies and outcomes of the two are completely different. Thus, increasing attention has been paid to this condition by clinical staff. The authors, in this article, address the diagnosis and surgical treatment of mass-forming chronic pancreatitis of the pancreatic head, so as to provide some reference in clinical practice.

Key words

Pancreatitis, Chronic / diag; Pancreatitis, Chronic / therap; Review
CLC number: R657.5

慢性胰腺炎是由于各种病因导致的胰腺组织

和功能不可逆转的慢性炎症性疾病。在胰腺实质反复纤维化、萎缩等过程中, 部分患者胰腺常出现炎性肿块, 其中又尤以胰头部最多见。这些患者常伴有胆道梗阻、胰管梗阻、疼痛、以及内外分泌功能紊乱。近年来, 胰头肿块型胰腺炎发病率逐年提高, 且难以与胰头癌鉴别。苗毅教授^[1]认

收稿日期: 2015-09-20; 修订日期: 2016-02-14。

作者简介: 孙爱学, 中国人民解放军第一〇五医院住院医师, 主要从事肝胆胰脾、胃肠良恶性肿瘤等疾病诊治方面的研究。

通信作者: 赵成功, Email: zcg105@sohu.com

[30] Menke A, Yamaguchi H, Gress TM, et al. Extracellular matrix is reduced by inhibition of transforming growth factor beta1 in pancreatitis in the rat[J]. Gastroenterology, 1997, 113(1):295-303.

[31] Friess H, Lu Z, Riesle E, et al. Enhanced expression of TGF-beta1 and their receptors in human acute pancreatitis[J]. Ann Surg, 1998, 227(1):95-104.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李满, 余佳, 王卫星. 急性胰腺炎胰腺组织修复机制的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(3):430-434. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.021

Cite this article as: Li M, Yu J, Wang WX. Research progress in mechanism of pancreatic tissue repair after acute pancreatitis[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(3):430-434. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.021