



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.014
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(9):1243-1248.

· 文献综述 ·

胰腺星状细胞在胰腺癌治疗中的应用价值研究进展

李微波, 常剑, 熊星铖, 汤志刚

(武汉大学人民医院 普通外科, 湖北 武汉 430060)

摘要

胰腺癌因其复杂的肿瘤微环境 (TME), 具有恶性程度高、进展快、转移早、化疗耐药及无特殊靶向药物等特点。胰腺星状细胞 (PSCs) 是胰腺的常驻脂质储存细胞, 是TME的重要组成部分, 靶向TME中的肿瘤-基质串扰已成为一种有前途的抗胰腺癌进展和转移的治疗策略。因此, 笔者就PSCs在胰腺癌TME中的相互作用及靶向活化PSCs的潜在治疗应用进行综述, 以期胰腺癌的治疗提供新靶点和新思路。

关键词

胰腺肿瘤/治疗; 肿瘤微环境; 胰腺星形细胞; 综述
中图分类号: R736.7

Research progress on the application value of pancreatic stellate cells in the treatment of pancreatic cancer

LI Weibo, CHANG Jian, XIONG Xingcheng, TANG Zhigang

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

Abstract

Pancreatic cancer is characterized by high malignancy, rapid progression, early metastasis, chemotherapy resistance, and no specific targeted drugs due to its complex tumor microenvironment (TME). Pancreatic stellate cells (PSCs) are inert lipid storage cells of the pancreas and an important part of the TME. Targeting tumor-stromal crosstalk in the TME has become a promising therapeutic strategy against pancreatic cancer progression and metastasis. Therefore, the authors address the interaction of PSCs in the pancreatic cancer TME and the potential treatment application of targeted activation of PSCs, to provide new targets and new ideas for the treatment of pancreatic cancer.

Key words

Pancreatic Neoplasms/ther; Tumor Microenvironment; Pancreatic Stellate Cells; Review
CLC number: R736.7

胰腺癌是致命的恶性肿瘤之一, 5年生存率不足7%^[1]。更全面地了解胰腺癌病理生物学的复杂

性, 特别是对肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 作用的理解可加深对胰腺癌发生、转移、耐药、免疫逃逸等的认识。胰腺癌TME一般由3个部分组成: 基质成分, 如胶原蛋白、纤维连接蛋白、层黏连蛋白、蛋白多糖等; 细胞成分, 以胰腺癌细胞 (pancreatic cancer cells, PCCs)、肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF)、

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81272740)。

收稿日期: 2022-01-03; 修订日期: 2022-03-07。

作者简介: 李微波, 武汉大学人民医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病临床与基础方面的研究。

通信作者: 汤志刚, Email: tzg7031@163.com

髓系来源抑制细胞、肿瘤相关巨噬细胞和胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSCs) 等为主; 可溶性因子, 如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素 1 (interleukin 1, IL-1)、IL-6、IL-10、血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子等^[2]。胰腺癌 TME 具有间质高度纤维化、致密结缔组织增生、广泛免疫抑制及严重乏血供、乏氧等特性^[3], 这些特性也使得胰腺癌的一线化疗方案陷入了极大的困境, 且对胰腺癌的发生、转移、耐药、免疫逃逸等发挥了促进作用。而 PSCs 作为 TME 的重要组成部分, 可通过大量分泌胶原蛋白、纤维连接蛋白、基质金属蛋白酶及各种细胞因子等重塑细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 来调节胰腺癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和迁移等生物学行为。因此, 靶向 PSCs 的治疗是胰腺癌 TME 调控的重要靶点, 可能在干预胰腺癌发展、转移、耐药和免疫逃逸等方面发挥促进作用。

1 PSCs 在胰腺癌 TME 中的作用

胰腺癌 TME 由 PSCs 铺设而成的纤维骨架、免疫细胞、内皮细胞及可溶性因子等组成^[2], 在各种成分自身作用及交互作用下共同形成了适合于胰腺癌细胞生长的高度异质的微生态系统。PSCs 实质是一种特殊类型的癌症相关成纤维细胞^[4-5], 且具有两种不同的表型: 包括静止型和激活型。健康状况下 PSCs 处于静止状态, 静止型 PSCs 位于胰腺腺泡细胞的基底外侧, 围绕于血管周围或导管周围, 是一种富含维生素 A 脂滴的细胞^[6], 且只能产生较少的 ECM。当静止型 PSCs 受到一些病理因素刺激时, 通过降低脂质储存和脂质代谢相关基因的表达, 丢失胞质脂滴转化为肌成纤维样细胞, 并表达成纤维细胞活化标志 α -平滑肌肌动蛋白, 且活化的 PSCs 有丝分裂指数和 ECM 分泌增加^[7]。PSCs 可在 PCCs 分泌的 IL-1 和 TGF- α 等的作用下衍生为 CAF 亚群, 虽然这种衍生的细胞数量很小, 但对调节胰腺癌 TME 发挥了重要作用^[4]。这表明这些细胞或关键调节因子可能是胰腺癌的治疗靶点。由于 PSCs 活化过程具有可逆性, Sherman 等^[7]实验证明维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 是 PSCs 激活程序的主要基因组调节因子, Han 等^[8]通过构建 TME 响应的纳米系统传递全反式维甲酸和

针对热休克蛋白 47 的 siRNA 来重培养 PSCs, 可使 PSCs 由激活态逆向转化为静止态同时也抑制了 ECM 的增生。以活化态 PSCs、VDR 等为靶向的治疗措施来对肿瘤间质进行重编程, 构建出一个不利于 PCCs 生长的 TME, 同时联合肿瘤导向的细胞毒及免疫药物的方案或许能有效抑制肿瘤的进展。且激活态 PSCs 在 TME 中作用是与 PCCs 及其他间质成分共同作用的结果, 寻找这种共同作用的中枢靶点或许会为胰腺癌的治疗打开新的局面。

2 PSCs 与间质机械力

随着对肿瘤认识的不断加深, 研究者们发现 TME 的物理因素也是肿瘤迁移进展的一大原因。近年来的研究^[9]表明, 细胞在组织中会不断识别并推拉周围 ECM 产生微观机械力, 这种细胞外的微观机械力不仅驱动着细胞的迁移和组织形态的变化, 而且还激活了相关信号通路, 调控细胞的分化和功能。PSCs 通过分泌胶原蛋白等参与 ECM 的形成, 对间质机械力的产生起了巨大作用^[10]。ECM 成分的堆积、重塑可促进间质的纤维化并使间质硬化, 从而对细胞施加机械力, 这也被称之为刚度。基质刚度变化可激活整合素相关通路、黏着斑激酶信号通路、YAP/TAZ 相关信号通路、离子相关信号通路、Akt/CREB1 通路、RhoA/Rho-Rock 相关通路等促进胰腺癌的进展^[11]。基质高硬度条件下激活的 CAF 可以通过整合素-ERK 信号通路加速 ECM 的积累^[4]。基质僵硬诱导的基质细胞如: 成纤维细胞和 PSCs 的自噬可支持邻近癌细胞的生长^[12]。Lachowski 等^[13]通过改变凝胶丙烯酰胺与双丙烯酰胺的比例制备不同硬度的基质, 再将活化的 PSCs 经 Matrigel 培养至静止状态后分别种植与不同硬度的基质进行培养, 证明了高刚度的基质可以诱导 PSCs 表型向分泌基质的活跃状态转变, 而软基质上的 PSCs 则被诱导静止。从治疗角度来看, 胰腺癌的僵硬微环境在维持 PSCs 表型方面起着关键作用, 考虑药物诱导癌组织软化, 明确间质硬化的具体机制, 以提供合适的治疗靶点就显得尤为重要。有学者^[14]提出靶向间质消融来降低其力学应激, 但是, 其可行性目前尚有争议, 另有学者^[15]认为破坏间质反而会加速胰腺癌的进展, 降低胰腺癌患者的总体存活率。该如何进行以 PSCs 为靶向的间质疗法还有待进一步研究。

3 PSCs 与上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)

PCCs 从原发部位向外迁移的过程中通常会涉及到 EMT, 即上皮细胞失去极性及黏附能力获得间充质细胞浸润性和游走迁移能力的过程^[16]。诸多体外共培养实验都提示 PSCs 对 PCCs 的 EMT 过程具有促进作用^[17-19]。PSCs 通过旁分泌产生肝细胞生长因子来激活 PCCs 中的 c-Met/PI3K/Akt 信号通路, 诱导 PCCs 的 EMT 并抑制癌细胞凋亡^[20]; PSCs 所产生的 Asporin 这种基质蛋白与 PCCs 上的 CD44 相互作用, 激活 NF- κ B/p65 通路促进 PCCs 的 EMT^[21]。低氧状态下 PSCs 条件培养液能激活 IL-6/ERK/NF- κ B 通路, 使 PCCs 从经典的上皮表型转变为间充质表型, 并促进 PCCs 的侵袭和迁移^[22]; 缺氧条件下 PSCs 高表达的骨桥蛋白通过旁分泌方式激活整合素 avb3-Akt/Erk-FOXO1 级联通路, 促进 PCCs 的 EMT^[23]; 胰腺癌中 PSCs 所衍生的外泌体 microRNA-21 作为 PSCs-胰腺癌细胞通讯分子, 通过诱导 Ras/ERK 和 Ras/Akt 信号通路的激活来促进胰腺癌细胞的 EMT 转化和迁移^[5], 这些信号通路为胰腺癌患者的治疗提供了一个潜在的新靶点。虽然 EMT 的部分激活被认为是胰腺癌转移的主要驱动因素, 但也有实验表明了 EMT 的抑制并没有改变胰腺癌的转移性^[24], EMT 与胰腺癌转移的相关性仍是存在争议的^[25]。通过靶向阻断 PSCs 对 PCCs 的 EMT 作用来抑制胰腺癌的转移或许并不能起到令人满意的效果, 所以治疗策略应考虑同时针对其他促转移因素来延长胰腺癌患者的生存时间。

4 PSCs 是胰腺癌的动力车间

早在 1924 年德国生理学家 Warburg 就提出癌细胞通过糖有氧酵解的方式来获取能量即 Warburg 效应^[26]。而 2016 年 Sousa 等^[27]首次提出 PCCs 一种独特的获取能量的代谢方式, PCCs 刺激 PSCs 通过自噬分泌丙氨酸, 该途径所产生的碳取代三羧酸循环中的葡萄糖所衍生的碳来为三羧酸循环提供燃料, 并促进非必需氨基酸和脂质的合成。而最近的研究^[28]指出 PCCs 可以通过上调 SLC38A2 这种转运蛋白使得丙氨酸在 PCCs 内富集从而支持其能量代谢, 这也证实了胰腺癌的这种独特获能方式。胰腺癌来源的 IL-17B 可诱导 PSCs 表达 IL-17B 受体,

导致控制线粒体分裂和有丝分裂的蛋白质下调, 增加线粒体活化, 从而增加氧化磷酸化供能^[29]。PSCs 中的 Cav-1-ROS 信号还可以促使其与 PCCs 代谢耦连, 从而产生高水平的糖酵解产物参与供能^[30]。此外, PSCs 还可调节支链氨基酸代谢^[31]、捕获由 PCCs 释放的色氨酸所衍生的甲酸盐支持嘌呤核苷酸的合成来促进胰腺癌细胞的增殖^[32]。PSCs 作为胰腺癌的动力车间, 为肿瘤细胞的迁移、增殖等提供强大的动力。靶向 PSCs 并以此阻断这种能量效应, 可能是胰腺癌治疗的一个方向。而最近所提出的 PSCs 参与氨基酸的代谢并促进胰腺癌的进展, 提示研究者们调节氨基酸的代谢可能成为胰腺癌治疗的新方向。

5 PSCs 与化疗耐药

目前, 胰腺癌的治疗仍以手术切除为主, 而术后辅助化疗也是必不可少的。常用的化疗方案如 FOLFIRINOX、吉西他滨联合白蛋白结合紫杉醇或吉西他滨联合替吉奥等对延长患者生存期都具有良好的效果^[33]。但胰腺癌所表现出来的化疗抵抗目前仍是一大难题。这与胰腺癌间质中广泛增生的结缔组织压迫间质血管使得化疗药物难以输送存在关系^[34], 同时 PSCs 作为其间质主要成分之一, 对胰腺癌的化疗抵抗起到关键作用, 有体外共培养实验已经证明该点^[35-36]。CXCL12/CXCR4 轴的活化可诱导 PSCs 促进 PCCs 的化疗耐药^[37]; PSCs 分泌肝细胞生长因子激活 c-Met/PI3K/Akt 信号通路^[20, 38]、分泌纤维连接蛋白促进癌细胞中 ERK1/2 的高活性^[39]以及生成的脱氧胞苷抑制脱氧胞苷激酶对吉西他滨磷酸化^[40]均可引起胰腺癌细胞对吉西他滨的抵抗。目前以 PSCs 为靶点的新疗法, 已经显示出了较好的效果。Turaga 等^[41]以整合素 avb3 为靶点, 用 ProAgio 蛋白特异性诱导肿瘤相关 PSCs 的凋亡, 吸收胶原, 打开塌陷的肿瘤血管, 使化疗药物运输到肿瘤组织, 从而提高了胰腺癌的化疗效果; Dosch 等^[42]通过阻断 IL-1 受体 1 减弱 PSCs 释放 IL-6, 抑制胰腺癌细胞内 STAT3 通路的活化, 并将吉西他滨联合使用, 成功提高了小鼠模型的存活率。这也说明以 PSCs 为靶点的治疗, 在抑制胰腺癌细胞的化疗耐药方面可能会产生令人满意的效果。

6 PSCs与免疫治疗

肿瘤免疫治疗被认为是当今肿瘤研究中最活跃的研究领域，旨在提高肿瘤细胞的免疫原性，刺激和增强抗肿瘤免疫反应，最终抑制肿瘤的生长和发展。Wang等^[43]通过抑制PAK1基因的表达，减少了PSCs刺激的程序性死亡受体-配体1（programmed cell death-ligand 1, PD-L1）的表达，使得胰腺癌细胞对细胞毒性淋巴细胞敏感性增加，从而刺激抗肿瘤免疫；当PSCs活化为肌成纤维细胞时，其作为胰腺癌TME中I型胶原的贡献者，调节TME的免疫反应，促进胰腺癌的进展^[44]；PSCs分泌的IL-6可以促进免疫抑制，用热休克蛋白90抑制剂处理过的PSCs可降低IL-6的分泌^[45]，再联合阻断IL-6和PD-L1可以抑制肿瘤的进展^[46]；PSCs中的NF- κ B通过上调CXCL12的表达减少CD8+T细胞对肿瘤的浸润和对肿瘤细胞的杀伤作用，而阻断CXCL12可增强抗肿瘤免疫^[47]；TGF- β 通过激活PSCs促进肿瘤的免疫逃避，联合抑制TGF- β 和PD-L1可协同增加CD8+T细胞浸润和细胞毒作用来发挥抗肿瘤免疫^[48]。已经有文献^[49-50]指出，少部分胰腺癌患者具有T细胞高浸润性的特点，而这部分患者也表现出了较低T细胞浸润者的更好的生存期。针对这些潜在的抗原靶点设计特定的T细胞或中和PSCs上的特定抗原来增强TME中免疫细胞的浸润也许是免疫治疗的一个新方向。

7 展望

综上所述，胰腺TME中的PSCs通过多种途径影响胰腺癌的发展。关于PSCs在胰腺癌的间质消融、代谢干扰、免疫抑制等方面的贡献程度及相关靶点等问题尚不明确，仍需积极探索。近年来，癌症的免疫治疗已被认为是与手术、放化疗并列的第四支柱。而PSCs作为胰腺TME中各种生命活动的中枢，以PSCs为靶向的间质免疫疗法或许会有助于提高胰腺癌的治疗效果。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J].

CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.

- [2] Bazzichetto C, Conciatori F, Luchini C, et al. From genetic alterations to tumor microenvironment: the ariadne's string in pancreatic cancer[J]. Cells, 2020, 9(2): 309. doi: 10.3390/cells9020309.
- [3] Ren B, Cui M, Yang G, et al. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):108. doi: 10.1186/s12943-018-0858-1.
- [4] Helms EJ, Berry MW, Chaw RC, et al. Mesenchymal lineage heterogeneity underlies nonredundant functions of pancreatic cancer-associated fibroblasts[J]. Cancer Discov, 2022, 12(2): 484-501. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0601.
- [5] Ma Q, Wu HW, Xiao Y, et al. Upregulation of exosomal microRNA-21 in pancreatic stellate cells promotes pancreatic cancer cell migration and enhances Ras/ERK pathway activity[J]. Int J Oncol, 2020, 56(4):1025-1033. doi: 10.3892/ijo.2020.4986.
- [6] Thomas D, Radhakrishnan P. Pancreatic stellate cells: the key orchestrator of the pancreatic tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1234: 57-70. doi: 10.1007/978-3-030-37184-5_5.
- [7] Sherman MH, Yu RT, Engle DD, et al. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy[J]. Cell, 2014, 159(1): 80-93. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.007.
- [8] 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.
- [9] Bergert M, Lembo S, Sharma S, et al. Cell surface mechanics gate embryonic stem cell differentiation[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(2): 209-216. doi: 10.1016/j.stem.2020.10.017.
- [10] Öhlund D, Handly-Santana A, Biffi G, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer[J]. J Exp Med, 2017, 214(3): 579-596. doi: 10.1084/jem.20162024.
- [11] Zhang WF, Zhang SM, Zhang WN, et al. Matrix stiffness and its influence on pancreatic diseases[J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer, 2021, 1876(1): 188583. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188583.
- [12] Hupfer A, Brichkina A, Koeniger A, et al. Matrix stiffness drives stromal autophagy and promotes formation of a protumorigenic niche[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(40): e2105367118. doi: 10.1073/pnas.2105367118.
- [13] Lachowski D, Cortes E, Pink D, et al. Substrate rigidity controls activation and durotaxis in pancreatic stellate cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):2506. doi: 10.1038/s41598-017-02689-x.

- [14] Laklai H, Miroshnikova YA, Pickup MW, et al. Genotype tunes pancreatic ductal adenocarcinoma tissue tension to induce matricellular fibrosis and tumor progression[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5):497–505. doi: [10.1038/nm.4082](https://doi.org/10.1038/nm.4082).
- [15] Özdemir BC, Pentcheva-Hoang T, Carstens JL, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6): 719–734. doi: [10.1016/j.ccr.2014.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.04.005).
- [16] Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2):69–84. doi: [10.1038/s41580-018-0080-4](https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4).
- [17] Kim SK, Jang SD, Kim H, et al. Phenotypic heterogeneity and plasticity of cancer cell migration in a pancreatic tumor three-dimensional culture model[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5):E1305. doi: [10.3390/cancers12051305](https://doi.org/10.3390/cancers12051305).
- [18] Jang SD, Song J, Kim HA, et al. Anti-cancer activity profiling of chemotherapeutic agents in 3D co-cultures of pancreatic tumor spheroids with cancer-associated fibroblasts and macrophages[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23):5955. doi: [10.3390/cancers13235955](https://doi.org/10.3390/cancers13235955).
- [19] Nam S, Khawar IA, Park JK, et al. Cellular context-dependent interaction between cancer and stellate cells in hetero-type multicellular spheroids of pancreatic tumor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(1): 183–189. doi: [10.1016/j.bbrc.2019.05.101](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.05.101).
- [20] Xu JF, Liu SL, Yang XP, et al. Paracrine HGF promotes EMT and mediates the effects of PSC on chemoresistance by activating c-Met/PI3K/Akt signaling in pancreatic cancer in vitro[J]. *Life Sci*, 2020, 263:118523. doi: [10.1016/j.lfs.2020.118523](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118523).
- [21] Wang LL, Wu HW, 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. doi: [10.1016/j.canlet.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.04.001).
- [22] Li W, Sun LK, Lei JJ, et al. Curcumin inhibits pancreatic cancer cell invasion and EMT by interfering with tumor-stromal crosstalk under hypoxic conditions via the IL-6/ERK/NF- κ B axis[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(1):382–392. doi: [10.3892/or.2020.7600](https://doi.org/10.3892/or.2020.7600).
- [23] Cao JY, Li J, Sun LK, et al. Hypoxia-driven paracrine osteopontin/integrin α v β 3 signaling promotes pancreatic cancer cell epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-like properties by modulating forkhead box protein M1[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(2): 228–245. doi: [10.1002/1878-0261.12399](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12399).
- [24] Zheng XF, Carstens JL, Kim J, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 527(7579): 525–530. doi: [10.1038/nature16064](https://doi.org/10.1038/nature16064).
- [25] Rhim AD, Mirek ET, Aiello NM, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation[J]. *Cell*, 2012, 148(1/2): 349–361. doi: [10.1016/j.cell.2011.11.025](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.025).
- [26] Li L, Liang YC, Kang L, et al. Transcriptional regulation of the Warburg effect in cancer by SIX1[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3):368–385. doi: [10.1016/j.ccell.2018.01.010](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.010).
- [27] Sousa CM, Biancur DE, Wang XX, et al. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion[J]. *Nature*, 2016, 536(7617): 479–483. doi: [10.1038/nature19084](https://doi.org/10.1038/nature19084).
- [28] Parker SJ, Amendola CR, Hollinshead KER, et al. Selective alanine transporter utilization creates a targetable metabolic niche in pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7):1018–1037. doi: [10.1158/2159-8290.CD-19-0959](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0959).
- [29] Li JH, Wu XL, Schiffmann L, et al. IL-17B/RB activation in pancreatic stellate cells promotes pancreatic cancer metabolism and growth[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5338. doi: [10.3390/cancers13215338](https://doi.org/10.3390/cancers13215338).
- [30] Shao S, Qin T, Qian WK, et al. Positive feedback in Cav-1-ROS signalling in PSCs mediates metabolic coupling between PSCs and tumour cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 9397–9408. doi: [10.1111/jcmm.15596](https://doi.org/10.1111/jcmm.15596).
- [31] Jiang WN, Qiao L, Han YW, et al. Pancreatic stellate cells regulate branched-chain amino acid metabolism in pancreatic cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5):417. doi: [10.21037/atm-21-761](https://doi.org/10.21037/atm-21-761).
- [32] Newman AC, Falcone M, Huerta Uribe A, et al. Immune-regulated IDO1-dependent tryptophan metabolism is source of one-carbon units for pancreatic cancer and stellate cells[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(11):2290–2302. doi: [10.1016/j.molcel.2021.03.019](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.03.019).
- [33] 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](https://doi.org/10.1186/s13045-020-01030-w).
- [34] Chen XH, Jia F, Li YZ, et al. Nitric oxide-induced stromal depletion for improved nanoparticle penetration in pancreatic cancer treatment[J]. *Biomaterials*, 2020, 246:119999. doi: [10.1016/j.biomaterials.2020.119999](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119999).
- [35] Hwang HJ, Oh MS, Lee DW, et al. Multiplex quantitative analysis of stroma-mediated cancer cell invasion, matrix remodeling, and drug response in a 3D co-culture model of pancreatic tumor spheroids and stellate cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 258. doi: [10.1186/s13046-019-1225-9](https://doi.org/10.1186/s13046-019-1225-9).
- [36] Patzak MS, Kari V, Patil S, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A is overexpressed in pancreatic cancer and mediates gemcitabine resistance by reducing intracellular gemcitabine metabolites[J].

- EBioMedicine, 2019, 40: 394–405. doi: [10.1016/j.ebiom.2019.01.037](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.037).
- [37] Khan MA, Srivastava SK, Zubair H, et al. Co-targeting of CXCR4 and hedgehog pathways disrupts tumor-stromal crosstalk and improves chemotherapeutic efficacy in pancreatic cancer[J]. J Biol Chem, 2020, 295(25):8413–8424. doi: [10.1074/jbc.RA119.011748](https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011748).
- [38] Firuzi O, Che PP, El Hassouni B, et al. Role of c-MET inhibitors in overcoming drug resistance in spheroid models of primary human pancreatic cancer and stellate cells[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(5): E638. doi: [10.3390/cancers11050638](https://doi.org/10.3390/cancers11050638).
- [39] Amrutkar M, Aasrum M, Verbeke CS, et al. Secretion of fibronectin by human pancreatic stellate cells promotes chemoresistance to gemcitabine in pancreatic cancer cells[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):596. doi: [10.1186/s12885-019-5803-1](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5803-1).
- [40] Amrutkar M, Vethe NT, Verbeke CS, et al. Differential gemcitabine sensitivity in primary human pancreatic cancer cells and paired stellate cells is driven by heterogenous drug uptake and processing[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12):E3628. doi: [10.3390/cancers12123628](https://doi.org/10.3390/cancers12123628).
- [41] Turaga RC, Sharma M, Mishra F, et al. Modulation of cancer-associated fibrotic stroma by an integrin $\alpha v \beta 3$ targeting protein for pancreatic cancer treatment[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 11(1):161–179. doi: [10.1016/j.jcmgh.2020.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.08.004).
- [42] Dosch AR, Singh S, Dai XZ, et al. Targeting tumor-stromal IL6/STAT3 signaling through IL1 receptor inhibition in pancreatic cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(11):2280–2290. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-21-0083](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0083).
- [43] Wang K, Zhan YF, Huynh N, et al. Inhibition of PAK1 suppresses pancreatic cancer by stimulation of anti-tumour immunity through down-regulation of PD-L1[J]. Cancer Lett, 2020, 472: 8–18. doi: [10.1016/j.canlet.2019.12.020](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.020).
- [44] Chen Y, Kim J, Yang SJ, et al. Type I collagen deletion in α SMA + myofibroblasts augments immune suppression and accelerates progression of pancreatic cancer[J]. Cancer Cell, 2021, 39(4):548–565. doi: [10.1016/j.ccell.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.007).
- [45] Zhang YC, Ware MB, Zaidi MY, et al. Heat shock protein-90 inhibition alters activation of pancreatic stellate cells and enhances the efficacy of PD-1 blockade in pancreatic cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(1): 150–160. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-19-0911](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0911).
- [46] Mace TA, Shakya R, Pitarresi JR, et al. IL-6 and PD-L1 antibody blockade combination therapy reduces tumour progression in murine models of pancreatic cancer[J]. Gut, 2018, 67(2):320–332. doi: [10.1136/gutjnl-2016-311585](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311585).
- [47] Garg B, Giri B, Modi S, et al. NF κ B in pancreatic stellate cells reduces infiltration of tumors by cytotoxic T cells and killing of cancer cells, via up-regulation of CXCL12[J]. Gastroenterology, 2018, 155(3):880–891. doi: [10.1053/j.gastro.2018.05.051](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.051).
- [48] Wang Y, Gao ZX, du XJ, et al. Co-inhibition of the TGF- β pathway and the PD-L1 checkpoint by pH-responsive clustered nanoparticles for pancreatic cancer microenvironment regulation and anti-tumor immunotherapy[J]. Biomater Sci, 2020, 8(18):5121–5132. doi: [10.1039/d0bm00916d](https://doi.org/10.1039/d0bm00916d).
- [49] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. Nature, 2017, 541(7637): 321–330. doi: [10.1038/nature21349](https://doi.org/10.1038/nature21349).
- [50] Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer[J]. Nature, 2017, 551(7681): 512–516. doi: [10.1038/nature24462](https://doi.org/10.1038/nature24462).

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:李微波,常剑,熊星铖,等.胰腺星状细胞在胰腺癌治疗中的应用价值研究进展[J].中国普通外科杂志,2022,31(9):1243–1248. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.014

Cite this article as: Li WB, Chang J, Xiong XC, et al. Research progress on the application value of pancreatic stellate cells in the treatment of pancreatic cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(9): 1243–1248. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.014