

DOI: 10.13376/j.cbls/2023079

文章编号: 1004-0374(2023)05-0689-12

胰腺微环境外泌体miRNA参与胰腺炎症和纤维化的发病机制研究进展

唐山滢¹, 许小凡¹, 段丽芳¹, 张红^{1,2*}

(1 陕西中医药大学, 咸阳 712046; 2 陕西省免疫炎症相关疾病中医药防治国际联合研究中心, 咸阳 712046)

摘要: 慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 发病率逐年上升, 目前尚无明确根治性治疗方法且后期有进展为胰腺癌的风险。CP 的典型病理学特征是胰腺慢性炎症和纤维化, CP 进展与胰腺微环境中三种主要细胞 (腺泡细胞、巨噬细胞以及胰腺星状细胞) 间的相互作用密切相关, 然而它们具体是如何进行细胞间联系的目前尚不清楚。新近研究表明外泌体作为细胞间重要的通讯介质, 其携带的 miRNA 可通过调控主要细胞内基因表达和信号通路等影响 CP 的发生发展。本文围绕胰腺微环境中外泌体来源 miRNA 与三种主要细胞相互作用的机制, 对其最新研究进展进行归纳和总结分析, 以期对 CP 发病机制的深入认识提供参考。

关键词: 慢性胰腺炎; 外泌体; miRNA; 胰腺星状细胞; 巨噬细胞; 腺泡细胞

中图分类号: R576 文献标志码: A

The research advance on the mechanism of the exosomal miRNA in pancreatic microenvironment in the pathogenesis of pancreatic inflammation and fibrosis

TANG Shan-Gan¹, XU Xiao-Fan¹, DUAN Li-Fang¹, ZHANG Hong^{1,2*}

(1 Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2 Shaanxi Province International Joint Research Center for the Prevention and Treatment of Immune and Inflammation-related Diseases in Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: The incidence of chronic pancreatitis (CP) is increasing year by year, and there is no curative treatment and a risk of developing pancreatic cancer in the later stage. The typical pathological features of CP are chronic inflammation and fibrosis of the pancreas. The development of CP is closely related to the three main intercellular interactions of acinar cell, macrophage and pancreatic stellate cell in the pancreatic microenvironment. But how exactly do they communicate between each other? Recent studies have shown that exosomes are important communication media between cells, and the miRNA they carry can affect the occurrence and development of CP by regulating intracellular gene expression and signaling pathways of the three major cells. In this paper, focusing on the mechanism of interaction between exosome-derived miRNA and the three main cells in the pancreatic microenvironment, the latest research progress was summarized and analyzed, in order to provide a reference for the in-depth understanding of the pathogenesis of CP.

Key words: chronic pancreatitis; exosome; miRNA; pancreatic stellate cell; macrophage; acinar cell

收稿日期: 2022-09-06; 修回日期: 2022-11-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(82174201, 82104815); 陕西中医药大学创新团队项目(2019-YL14); 陕西省特支计划(303/141020047)

*通信作者: E-mail: zhangh1227@163.com; Tel: 029-38183453

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 以胰腺组织进行性的慢性炎症和纤维化为特征, 临床上常表现为腹痛、脂肪泻, 后期易并发黄疸和糖尿病等内外分泌功能失调症状和胰腺癌^[1]。其发病机制复杂, 但急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 的反复发作与 CP 的发生密切相关, 大约 50% 的 CP 患者有急性胰腺炎的发作史, 而反复的胰腺组织炎性损伤 - 坏死 - 纤维化替代过程是 CP 形成与发展的重要因素^[2]。CP 的典型病理学特征是胰腺慢性炎症和纤维化, 进展过程表现为腺泡损伤后引起炎症细胞浸润, 在胰腺组织中产生大量炎症因子进一步诱导胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cell, PSC) 活化, PSC 活化后发生增殖与迁移, 产生大量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 在胰腺沉积导致胰腺广泛纤维化。腺泡细胞、炎症细胞和 PSC 是 CP 组织微环境中的主要细胞^[3], 新近研究发现, 胰腺组织微环境中的各种细胞通过相互调控作用促进胰腺炎的进展^[4-5], 然而, 胰腺微环境是通过何种方式实现细胞间的信息传递进而发挥调控作用的目前尚不清楚。

外泌体是一种几乎所有细胞均可分泌的、直径约为 30~150 nm 的双层膜囊泡, 表面存在特异性蛋白, 如四跨膜蛋白家族 (CD9、CD63、CD81)、Alix 和 TSG101 等, 其内部富含 DNA、蛋白质以及 miRNA 等多种生物活性物质, 是细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 中的一种特殊类型。其内所含的 miRNA 是一类小的非编码 RNA, 可通过外泌体与目的细胞膜融合这一过程进入细胞内, 与目的基因的 3' 非翻译区结合, 介导基因转录后沉默以调控目的基因表达, 广泛参与调节组织微环境中主要细胞的增殖分化、坏死凋亡、免疫应答、组织修复和纤维化等多种病理生理过程。如对胰腺癌的研究发现, 外泌体是 PSC 与胰腺癌细胞 (pancreatic cancer cell, PCC) 间通讯的主要载体, 从人 PSC 的条件培养基中分离出的外泌体可被 PCC 接收, 其中所包含的 miRNA 可以引起多种基因的表达改变从而促进 PCC 增殖、迁移, 以及趋化因子基因表达增加, 而在 PSC 中使用外泌体抑制剂 GW4869 后, 其条件培养基对 PCC 的促进作用则被明显抑制^[6], 提示外泌体通过调控细胞间的功能在胰腺癌的进展过程中发挥重要的作用。近期有研究显示, CP 时胰腺组织微环境中的外泌体与慢性炎症和纤维化的进展相关^[7]。本文将对外泌体及其 miRNA 在胰腺炎进展中的调控作用加以综述。

1 CP微环境中与腺泡损伤相关的外泌体miRNA

腺泡细胞损伤是 AP 及 CP 发生发展的始动因素, 酶原异常活化、自噬异常和胞质内钙超载等是腺泡损伤的一些关键机制, 其损伤后具有类似于炎症细胞的特性, 可分泌大量细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MCP-1 和 IL-10 等^[8]。炎症反复发作或过强刺激引发的细胞坏死性反应可以导致腺泡再生过程受损而由纤维化组织替代后则可诱导 CP 的发生^[8-9]。

在胰腺炎时, 腺泡细胞不仅受微环境中外泌体来源 miRNA 的调节, 其自身也会释放包含多种差异表达 miRNA 的外泌体, 经体液或血液循环参与局部或全身反应^[10-11]。Jiménez-Alesanco 等^[12]采用牛磺胆酸盐 (taurothiocholate, TLC) 诱导 AP 大鼠模型, 发现从胰腺炎相关腹水中可收集到胰腺释放的脂肪酶和外泌体, 其中 miR-21 和 miR-155 呈现差异表达, 提示外泌体可能参与胰腺炎的进展。而 Zhao 等^[4]采用 TLC 直接刺激 AR42J 腺泡细胞, 采集细胞培养上清后提取外泌体, 并从中鉴定出了 115 个差异表达的 miRNA, 包括 let-7 家族、miR-9、miR-20、miR-21、miR-29b、miR-34a、miR-92b-3p、miR-130a-3p、miR-141、miR-155、miR-181a-5p、miR-200、miR-301a、miR-802 等, 这些 miRNA 在急性或慢性胰腺炎中的作用及相关机制已经得到了初步验证, 将在下文部分进行详细阐述。

1.1 外泌体miRNA参与调控腺泡细胞凋亡和坏死

凋亡与坏死是胰腺炎时腺泡细胞死亡的两种主要形式, 相关通路见图 1, 已经验证胰腺微环境中与腺泡细胞凋亡或坏死相关的外泌体差异表达的 miRNA 主要有以下几种。在用 TLC 建立的大鼠 AP 模型胰腺组织和 CCK 处理的大鼠原代腺泡细胞中发现 miR-192-5p 的表达水平均下调, 其靶基因 TXNIP 的表达水平因此增加, 并进一步活化 NLRP3/Caspase-1 介导的程序性凋亡通路, 促进 NLRP3 炎症小体产生 IL-1 β , 加重腺泡细胞凋亡和胰腺炎症反应; 同时该研究也发现黄芩素可以上调腺泡和胰腺组织中 miR-192-5p 的表达水平, 并通过 miR-192-5p/TXNIP 轴抑制腺泡细胞凋亡和胰腺炎症反应^[13]。另外的多项研究发现, AR42J 细胞经雨蛙素 (Caerulein) 刺激后其内的 miR-92a-3p^[14] 和 miR-216a-5p^[10] 表达水平上调, 可分别通过抑制细胞因子 KLF2 和 XIAP 的表达促进腺泡内 NF- κ B 介导的细胞凋亡和炎症反应。

不仅如此, miRNA也参与了腺泡细胞坏死性炎症反应。研究发现, miR-21与胰腺炎的严重程度成正相关,它不仅可促进RIP1和RIP3介导的细胞坏死反应^[15],还能通过激活TRP(瞬时受体电位)信号通路和靶向下调Pten和FasL的表达抑制腺泡细胞凋亡^[15-16]。在胰腺炎进展过程中还可以观察到miR-148a-3p的高表达,miR-148a-3p也可通过靶向下调Pten抑制腺泡细胞凋亡,加重胰腺炎症反应和腺泡坏死^[17]。此外,在胰腺炎时,骨髓间充质干细胞释放的外泌体也可通过血液循环到达胰腺微环境中,被腺泡细胞摄取后发挥相应的生物学效应,一方面可通过蛋白途径如携带klotho蛋白逆转Caerulein诱导的AR42J细胞凋亡、抑制NF- κ B激活减轻腺泡炎症反应^[18],另一方面还能传递差异表达miRNA如miR-181a-5p增强腺泡细胞中PTEN/Akt/TGF- β 1通路以修复胰腺炎造成的损伤^[19]。

上述研究表明,胰腺微环境外泌体miRNA参与胰腺的多种损伤性变化,它不仅可调控腺泡细胞凋亡、促进胰腺微环境的炎症反应、诱导腺泡细胞坏死,也在胰腺腺泡细胞的损伤修复中发挥作用。

1.2 外泌体miRNA可介导腺泡细胞中胰酶活化与自噬异常

自噬是细胞在应激条件下的主要分解代谢机制,可将“货物”递送到溶酶体并被溶酶体水解酶降解。根据“货物”进入溶酶体方式的不同,自噬可分为多种类型,其中巨自噬是胰腺炎时腺泡细胞主要发生的自噬类型^[20]。在自噬体形成过程中,ATG和Beclin-1蛋白可调控自噬体膜的扩张和延伸,LC3蛋白则可促进自噬体膜的闭合,同时其胞质形式LC3-I被脂化成LC3-II特异性地易位到自噬体膜上,“货物”被泛素化标记后可通过p62/SQSTM1进一步与LC3结合从而选择性地进入自噬体中。自噬体形成后可沿微管向含有标志性LAMP蛋白的溶酶体聚集并融合成自噬溶酶体,里面的“货物”被溶酶体水解酶降解后产物可重新回到细胞质参与代谢。腺泡细胞具有较高的基础自噬水平,在正常条件下,有效的自噬通量可使酶原和p62等被吞噬和降解而无自噬体的积累,而在实验性胰腺炎中,自噬被过度激活,但其完成受到抑制,腺泡会出现过度的空泡化和p62的积累(特别是与LC3-II一起),通常也被作为自噬流受损的标志^[20]。因此,当自噬被抑制或者亢进时,被吞噬的酶原均不能被有效降解,导致胰酶异常活化和腺泡炎症反应增加^[21]。

胰腺炎时腺泡细胞内差异表达的miRNA参与了自噬、胰酶活化等过程,上调的miR-375、miR-155、miR-21-3p等可分别作用于自噬不同环节,加重腺泡炎症反应^[22-24]。研究发现:miR-375可靶向抑制自噬基因ATG7表达,使腺泡细胞的基础自噬受到抑制而引发炎症反应和凋亡明显增加;miR-155可靶向下调TAB2使其对Beclin-1的负调控作用减弱,自噬小体生成增加。TAB2可以与TAK1(TGF- β 活化激酶1)结合,抑制Beclin-1的表达,而当TAB2基因被miR-155抑制后,Beclin-1则表达升高,从而促进自噬,这些过度生成的自噬小体超出自噬流的处理能力,大量积累后会引发胰腺炎症反应;miR-21-3p主要影响腺泡细胞自噬流,促进胰腺炎症,其机制为miR-21-3p可靶向下调LAMP2,导致自噬溶酶体功能障碍,引起自噬流受损、胰酶活化增强。

值得一提的是,腺泡细胞内也有一些保护性miRNA,如miR-92a-3p,采用TLC刺激AR42J细胞后可见miR-92a-3p表达上调,其可通过靶向抑制Egr1负向调节胰蛋白酶原的活化,发挥保护作用^[25]。另外,miR-26a在实验性和人类胰腺炎腺泡细胞中呈现低表达状态,与腺泡细胞内钙离子稳态失衡密切相关^[26]。正常情况下,miR-26a通过靶向抑制Trpc3和Trpc6这两个钙库操纵性通道(store-operated Ca^{2+} entry, SOCE)以维持生理状态下腺泡细胞中 Ca^{2+} 的稳定;而在病理状态下,miR-26a表达下调,对Trpc3和Trpc6通道的抑制作用减弱,导致腺泡发生 Ca^{2+} 超载^[26],可进一步导致ATP合酶活性降低,引发线粒体功能障碍,并正反馈加重腺泡自噬受损和炎症损伤^[27]。同时,上述miR-375、miR-148a和miR-92a-3p也被发现在炎症和缺氧等应激条件下胰腺微环境外泌体中表达上调^[28]。

由此可见,外泌体miRNA在炎症微环境中对腺泡细胞自噬、胰酶活化均有调控作用,其机制可能与 Ca^{2+} 稳态失衡有关。然而, Ca^{2+} 在其中的具体调控机制目前还没有形成共识,值得深入探究。

1.3 外泌体miRNA调控NF- κ B、MAPK信号通路介导腺泡损伤

胰腺炎症进展与大量细胞因子的生成密切相关,而NF- κ B与MAPK信号通路是介导早期胰腺炎症的主要通路^[29]。NF- κ B的激活因子有TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和iNOS等,经典途径激活由TAK1介导,最终可诱导p50和RelA或c-Rel形成二聚体进入细胞核以调控炎症细胞因子和凋亡因子等的表达^[30]。

MAPK 信号通路主要由 ERK、p38 和 JNK 组成，典型的 MAPK 激活是由 MAP3K、MAP2K 激活环的级联效应介导的，而 TAK1 也是一种 MAP3K，对 MAPK 信号通路也具有显著激活作用^[31](图 1)。

研究发现，微环境中的 miR-155 表达水平和对胰腺炎症的影响可能是分阶段的。在胰腺炎早期，miR-155 在血浆中表达下调且与炎症程度呈负相关，在腺泡转染 miR-155 模拟物后可发现 RelA/Traf3/Ptgs2 信号通路受到抑制，TNF- α 、IL-6 等表达减少，炎症反应减弱^[32]。但 miR-155 的表达下调是暂时的，后期 miR-155 会明显升高，并通过抑制腺泡细胞中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路导致自噬流障碍，加重胰腺炎症损伤^[33]。肿瘤坏死因子受体相关因子 (TNF receptor associated factor, Traf) 是 NF- κ B 信号通路中的关键调节因子，其活性也受胰腺炎时腺泡细胞内差异表达的 miRNA 调节，如 miR-589-5p 可靶向调控 Traf6 的表达^[34]，而 Traf3 受到多种 miRNA 的调节，如 miR-27a-5p^[35]、miR-339-3p^[36]、miR-92b-3p^[37]、miR-193a-5p 和 miR-320-5p^[38]。在胰腺炎腺泡细胞中，这些 miRNA 表达均下调，其主要通过调控 Traf 进而诱导 NF- κ B 信号通路活化来加重腺泡炎症反应，其中 miR-92b-3p 的表达被上调后，还可通过抑制 MAPK 信号通路减轻腺泡的炎症反应和自噬^[37]。

2 CP微环境中与巨噬细胞极化相关的外泌体 miRNA

胰腺纤维化的发生与产生 ECM 的 PSC 过度活化有关，PSC 主要受到组织微环境中大量炎症因子的调节。研究发现腺泡损伤后产生的高水平 ICAM-1 可引导巨噬细胞、中性粒细胞、树突细胞和 T 细胞等多种免疫细胞在胰腺组织浸润^[39]。其中巨噬细胞是胰腺炎时组织浸润的主要炎症细胞，也是微环境中炎性因子产生的重要来源^[40-41]。胰腺炎时胰腺组织中巨噬细胞主要来源于血液循环中的单核细胞，单核巨噬细胞在体内不同微环境因素的诱导下，会呈现出不同表型和功能分化，即巨噬细胞极化。不同极化状态的巨噬细胞在细胞表型、表面标志物及所分泌的细胞因子方面存在差异。目前认为巨噬细胞极化后主要分为两种表型：经典途径激活的巨噬细胞 (M1 型) 和选择性激活的巨噬细胞 (M2 型)，它们在 CP 发展过程中与胰腺炎症或纤维化进展有关^[42]。微环境外泌体来源的 miRNA 可通过影响巨噬细胞极化对胰腺的炎症级联反应发挥正向或负向的调控作用^[4, 43]。

2.1 外泌体miRNA调控NF- κ B信号通路诱导M1巨噬细胞极化

急性胰腺炎进展过程中腺泡损伤释放的各种炎症细胞因子、趋化因子、损伤相关的分子模式

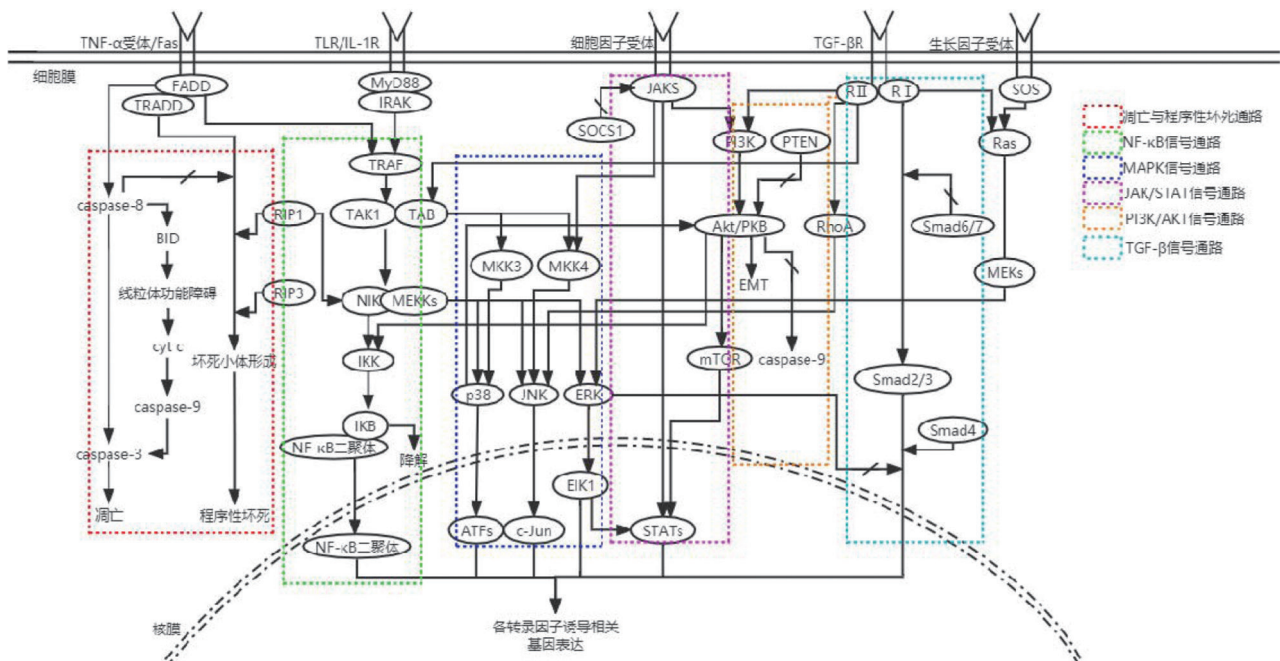


图1 CP炎症与纤维化相关信号通路

(damage associated molecular pattern, DAMP) 和异常活化的胰酶等可刺激巨噬细胞向 M1 型极化, 进一步扩大和加剧胰腺炎症反应^[44]。Carrascal 等^[45]发现巨噬细胞的活化也受微环境外泌体调节并与早期胰腺炎严重程度成正相关, 该课题组对比了轻型和重型急性胰腺炎患者血浆外泌体对巨噬细胞极化的影响, 发现重症胰腺炎患者血浆外泌体可明显触发巨噬细胞内 NF- κ B 激活, TNF- α 、IL-1 β 表达, 自由基产生, 并促进 M1 极化, 但深入机制未阐明。

新近研究表明, miRNA 是 M1 巨噬细胞极化的调控因子。如 miR-155 和 miR-125b 在胰腺炎症微环境外泌体中表达上调^[12, 28], 而人外周血和小鼠骨髓来源巨噬细胞的 M1 极化过程与这两种 miRNA 的表达上调有关, miR-155、miR-125b 可分别通过靶向下调巨噬细胞中 SHIP1 和 SOCS1、MTP18 和 BIK 等基因表达增强巨噬细胞内 NF- κ B 信号通路、降低线粒体氧化代谢, 促进 M1 型极化^[46-48]。Tang 等^[49]发现, 在 Caerulein 处理的 AR42J 细胞释放的外泌体中, miR-183-5p 表达上调, 当这些外泌体被骨髓源性巨噬细胞摄取后, 其包含的 miR-183-5p 可以下调巨噬细胞中 FoxO1 的表达, 进而诱导 M1 巨噬细胞极化和炎性细胞因子释放。除了高表达的 miRNA, 在 M1 极化过程中还可见到 miR-21a-5p^[50]、miR-34a^[51] 表达下调, 可分别导致其下游靶基因 MATN2、SOCS3 炎症因子表达水平升高, 进一步激活 TLR4/NF- κ B 以及 JAK/STAT1 信号通路, 诱导巨噬细胞向 M1 极化。而 Sheedy 等^[52]诱导巨噬细胞 NF- κ B 活化后发现 miR-21 表达升高, 其靶基因 PDCD4 被下调, 可反过来抑制巨噬细胞中 NF- κ B 活化及 M1 极化, 因此认为 miR-21 具有抑制巨噬细胞向 M1 极化的作用。另外, 有研究发现巨噬细胞中这些抑制 M1 极化 miRNA 也受胰腺炎症微环境中相关外泌体的调节, 如巨噬细胞中 miR-181a-5p 可负调节 HMGB1 的表达从而抑制 NF- κ B 活化, 但胰腺炎时腺泡来源外泌体被巨噬细胞摄取后, 其中的 MALAT1 可竞争性结合 miR-181a-5p, 使其对 HMGB1 的负调节作用减弱, HMGB1 表达上调、NF- κ B 活化, 巨噬细胞发生 M1 极化^[53]。

胰腺炎时腺泡来源外泌体 miRNA 是 M1 巨噬细胞极化的关键调节因子, 可诱导巨噬细胞内 NF- κ B 信号通路活化使其向促炎性表型转化, 以此扩大胰腺炎症反应。

2.2 外泌体miRNA调控TGF- β 和AKT通路诱导M2巨噬细胞极化

M2 型巨噬细胞与多种疾病纤维化病理发展相关^[54], 其高表达的 TGF- β 1 是诱导 PSC 激活和 ECM 生成的关键调节因子, 且可抑制基质金属蛋白酶生成, 减少胶原降解、纤维生成增多^[55]。在慢性炎症纤维化微环境下, PSC 活化后分泌的大量细胞因子如 IL-4 等可诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 两者间基于细胞因子的相互作用可促进 CP 纤维化进展^[56]。

在 AP 微环境中, IL-13R α 1 和 SMAD2 表达减少的同时, M2 型巨噬细胞极化亦减弱, 深入探究二者的相关性发现与炎症微环境中 miR-155 相关, miR-155 可抑制巨噬细胞中 IL-13R α 1 和 SMAD2 表达, 使得 IL-13 和 TGF- β 信号通路对巨噬细胞的激活作用减弱, 抑制其向 M2 型极化^[57-58]。而 CP 胰腺组织中 M2 型巨噬细胞显著增多。STAT3 和 STAT6 转录因子在巨噬细胞 M2 极化过程中表达上调, 可分别与 miR-21 和 miR-34a 启动子结合诱导其表达^[51, 59], 其中 miR-21 可通过抑制 PTEN 强化巨噬细胞中 PI3K/AKT 信号通路和 STAT3 的表达^[60], miR-34a 则抑制炎性细胞因子 SOCS3^[51], 促进巨噬细胞向 M2 型极化。

目前的研究显示, AP 时 M2 型巨噬细胞极化减少, 而 CP 时 M2 型巨噬细胞增多, 其主要发挥促进胰腺组织纤维化进展的作用, 但是由于 M2 型巨噬细胞与胰腺炎发病机制的相关研究较少, 巨噬细胞促进胰腺纤维化的机制目前尚不清楚, 胰腺微环境外泌体 miRNA 如何调控巨噬细胞向 M2 型极化进而影响胰腺炎的进展值得深入探究。

3 CP微环境中与PSC活化和纤维化发展相关的外泌体miRNA

胰腺纤维化是 CP 的特征性病理表现, 主要与 PSC 过度活化产生大量 ECM 有关, miRNA 可通过影响 PSC 活化来影响 CP 纤维化, 如 miR-141 可通过下调 RBICC1 以抑制自噬对 PSC 的激活这一途径来抑制胰腺纤维化发展^[61]。而在 CP 早期即发现, 腺泡细胞损伤后再生途径受损是纤维化发展的始动因素, 这一再生过程包括短暂的炎症阶段、腺泡细胞导管化生 (acinar to ductal metaplasia, ADM) 和腺泡再分化, 且主要由腺泡细胞、M1 或 M2 型巨噬细胞和 PSC 相互作用驱动完成, 其中 NF- κ B 是促进胰腺炎症和 ADM 发展的关键因素, 而 Notch、Hedgehog 等发育信号通路可促进腺泡再分化, 促

炎和促分化途径之间失衡时可诱导 ADM 持续存在和 CP 纤维化发展^[62-63]。

近来研究发现, 胰腺炎微环境外泌体 miRNA 对腺泡 ADM 和再分化过程发挥重要作用。miR-802 是腺泡特异性 miRNA, 在 CP 时, 胰腺组织和腺泡损伤后产生的外泌体中均可见到 miR-802 被显著下调^[4, 64], 其在腺泡内表达下调后可促进 RhoA 的表达, 并通过 miR-802/RhoA/F-actin 途径促进腺泡内微丝重排诱导 ADM 进展^[65], 而 Let-7b 则在腺泡再分化过程中表达上调, 可靶向下调转录因子 HNF6 以促进 Mist1 和 Rbpjl 介导的腺泡细胞再分化并抑制 ADM^[66]。相关研究表明, Let-7 家族在炎症刺激下腺泡细胞来源外泌体中被广泛下调^[4], 可能介导了腺泡再分化过程的失衡。

3.1 外泌体 miRNA 通过多途径调控 PSC 活化

PSC 在静息状态下定位于腺泡周围区域, 其活化转为肌成纤维细胞表型后具备增殖、迁移和促进 ECM 沉积的能力^[67]。诱导 PSC 活化的因素包括 CP 微环境中氧化应激和 ROS 的产生、炎性细胞因子如 TNF- α 和 IL-6、生长因子如 TGF- β 、PDGF 和 CTGF 以及 ECM 组成改变后组织压力变化等。PSC 激活与 MAPK、TGF- β /Smad、Rho/ROCK、NF- κ B、PI3K/AKT、JAK/STAT 和 Hedgehog 等信号通路相关^[68], 部分分子机制见图 1。其中 TGF- β 对 PSC 具有主要刺激作用, 不仅可诱导 NF- κ B^[69]、MAPK^[70] 和 AKT^[71] 等通路活化, 还可通过促进一些蛋白如 Hic-5 表达诱导 PSC 激活^[72]。

miRNA 是促进 PSC 活化的调节因子, miR-21、miR-29b、miR-130a、miR-148a、miR-192-5p、miR-199a-3p 和 miR-301a 等已被发现在 PSC 活化前后差异表达^[73-74], 同时也存在于胰腺炎症微环境外泌体中^[4, 28, 64, 75]。相关研究表明, CP 组织中 miR-21 表达水平的上调主要由活化的 PSC 诱导, 并可通过外泌体途径和 PSC 中结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 形成正反馈通路诱导 PSC 大量增殖活化^[64]。此外, miR-21 还可通过促进 ROS 产生诱导 PSC 活化, 在介导 PSC 活化、迁移中起着关键调节作用^[76]。miR-199a 在 TGF- β 刺激的 PSC 活化过程中也被显著诱导, IPA 网络分析提示 miR-199a 与 mTOR、Smad1 相关信号通路密切相关, 其表达下调后 PSC 活化则被抑制, PDGF 和 Colla1 表达水平显著下调^[77]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ) 在 CP 治疗中具有潜在的应用价

值, 可抑制 PDGF 诱导的 PSC 激活而有利于维持静止表型^[78]。研究发现 miR-130a-3p 在 CP 组织中表达上调^[79], 而腺泡细胞来源外泌体 miR-130a-3p 可靶向下调 PSC 中的 PPAR- γ 表达, 促进 PSC 激活和胰腺纤维化发展^[5]。

除了上述这些上调的 miRNA 可促进 PSC 活化外, PSC 活化后上调的 Smad3、STX12 可分别抑制 miR-29、miR-148a 的表达, 两者被抑制后可促进胰腺炎症反应和持续性 PSC 激活, 同时加速纤维化形成^[74, 80-81]。另外, CP 后期进展为胰腺癌的高风险也与微环境外泌体 miRNA 相关, 如 miR-301a 在 CP 胰腺组织和活化的 PSC 中高表达, 可靶向下调 Tsc1 和 Gadd45g 促进 mTOR 和 STAT3 信号通路介导的 PSC 活化, 并加速胰腺纤维化和胰腺上皮内瘤变的形成^[82]。

3.2 外泌体 miRNA 调控 TGF- β 和 PI3K/Akt 信号通路促进纤维化

TGF- β 和 PI3K/Akt 信号通路在胰腺炎时呈现高表达, 二者在促进胰腺炎症和纤维化修复方面均发挥重要作用^[83-84]。在促进炎症方面, Zhang 等^[85] 发现胰腺炎时腺泡细胞 miR-216a 的表达增加, 可靶向抑制 PTEN 和 Smad7, 导致 PI3K/Akt 和 TGF- β 通路激活, 促进胰腺炎症的发展。在抑制炎症方面, Xiang 等^[86] 研究发现, TLC 刺激腺泡后细胞内 miR-30a-5p 表达降低, 其靶基因 HTRA1 上调, 引发腺泡细胞炎症损伤; 大黄素可使 miR-30a-5p 表达升高, HTRA1 下调后腺泡细胞炎症损伤减轻, 而使用 miR-30a-5p 抑制剂后, 大黄素对腺泡细胞的保护作用被削弱。

在促进纤维化方面, Xu 等^[71] 发现 TGF- β 1 诱导 PSC 激活和 ECM 形成的同时伴随有 miR-200a 的下调, 进一步过表达 miR-200a 后, PSC 活化程度减弱, 提示 miR-200a 在 TGF- β 致 PSC 活化及胰腺纤维化中可能发挥抑制作用; 而深入探究其机制发现, PSC 中 miR-200a 与 PTEN 的表达水平呈正相关, TGF- β 1 通过下调 miR-200a 的表达导致 PTEN 下调、PI3K/Akt/mTOR 通路活化, 进而促进 PSC 激活和 ECM 形成。除 miR-200a 外, miR-200 家族在 CP 胰腺组织和炎性微环境外泌体中均广泛下调^[4, 28, 49], 且受 TGF- β 和 BMP2 的负向调节, 与胰腺纤维化呈负相关^[87]。

TGF- β 和 PI3K/Akt 通路在胰腺炎进展过程中具有重要的调控作用, 二者在调控腺泡炎症损伤和再分化失衡、巨噬细胞极化以及 PSC 活化中均发挥

表1 胰腺微环境外泌体miRNA调控CP进展过程中的三种主要细胞

目的细胞	外泌体miRNA	外泌体来源	来源细胞/组织刺激剂	外泌体		靶基因	机制	参考文献
				内表达	内表达			
腺泡细胞	miR-192-5p	小鼠PSC细胞系	TGF-β刺激	上调	下调	TXNIP	miR-192-5p下调后其靶基因TXNIP的表达水平增加, 并进一步活化NLRP3/Caspase-1介导的程序性凋亡通路, 促进NLRP3炎症小体产生IL-1β, 加重腺泡凋亡和胰腺炎症反应	[13, 75]
	miR-92a-3p	胰腺组织	细胞因子和缺氧刺激	上调	上调	KLF2	下调其表达可抑制腺泡内NF-κB介导的细胞凋亡和炎症反应	[14, 28]
	miR-216a-5p	胰腺组织	细胞因子和缺氧刺激	上调	上调	XIAP	miR-216a-5p靶向负调控XIAP; 抑制XIAP表达, 促进了CAE处理的AR42J细胞凋亡、增殖抑制	[10, 28]
	miR-21	胰腺组织	牛磺胆酸钠诱导	上调	上调	FasL和Pten	下调Pten和FasL的表达从而抑制腺泡细胞凋亡, 并促进RIP1和RIP3介导的细胞坏死反应	[12, 15]
	miR-148a-3p	胰腺组织	细胞因子和缺氧刺激	上调	上调	TRP蛋白 Pten	活化TRP瞬时受体电位信号通路, 抑制坏死腺泡细胞的凋亡 miR-148a-3p敲除通过促进Pten的表达, 抑制腺泡坏死和雨蛙素诱导的FADD和RIP3的表达	[12, 16] [17, 28]
	miR-181a-5p	AR42J细胞	牛磺胆酸钠刺激	下调	下调	Pten	miR-181a-5p可通过抑制腺泡细胞中PTEN/Akt/TGF-β1通路抑制腺泡细胞凋亡和炎症损伤	[4, 19]
	miR-375	胰腺组织	细胞因子和缺氧刺激	上调	上调	ATG7	miR-375通过调节ATG7抑制自噬, 促进炎症反应和腺泡细胞凋亡	[22, 28]
	miR-155	胰腺组织	牛磺胆酸钠诱导	上调	上调	TAB2	当TAB2基因被抑制后, Beclin-1升高, 自噬小体生成过度, 超出自噬流的处理能力, 大量积累后引发p62堆积和胰腺炎症反应	[12, 23]
	miR-21-3p	胰腺组织	牛磺胆酸钠诱导	上调	上调	LAMP-2	靶向下调LAMP2导致自噬溶酶体功能障碍, 引起自噬流受损、胰酶活化增强	[12, 24]
	miR-92a-3p	胰腺组织	细胞因子和缺氧刺激	上调	上调	Egr1	miR-92a-3p可能通过Egr1负向调节AR42J细胞胰蛋白酶原的活化	[25, 28]
巨噬细胞	miR-26a	小鼠PSC细胞系	TGF-β刺激	下调	下调	Trpc3和Trpc6	miR-26a可靶向下调腺泡中Trpc3和Trpc6离子通道的表达, 限制Ca ²⁺ 内流, 而API时miR-26a表达下调, 导致这两个SOCE通道蛋白表达上调, 引发Ca ²⁺ 内流和Ca ²⁺ 超载	[26, 75]
	miR-802	AR42J细胞	牛磺胆酸钠刺激	下调	下调	RhoA	miR-802表达下调后可促进RhoA的表达, 并通过miR-802/RhoA/F-actin途径促进腺泡内微丝重排, 诱导ADM发展	[4, 65]
	Let-7b	AR42J细胞	牛磺胆酸钠刺激	下调	下调	HNF6	靶向下调转录因子HNF6以促进Mist1和Rbpjl介导的腺泡细胞再分化, 并抑制ADM	[4, 66]
	miR-155	胰腺组织	牛磺胆酸钠诱导	上调	上调	Ship1和Socs1	miR-155通过下调Ship1和Socs1表达增强NF-κB信号通路, 促进M1极化	[12, 47]
	miR-125b	胰腺组织	细胞因子和缺氧刺激	上调	上调	BIK和MTP18	miR-125b通过沉默促凋亡蛋白BIK减弱线粒体代谢, 并靶向MTP18促进线粒体融合诱导凋亡, 促进巨噬细胞向促炎性表型转化	[28, 48]

表1 胰腺微环境外泌体miRNA调控CP进展过程中的三种主要细胞(续表)

目的细胞	外泌体miRNA	外泌体来源	来源细胞/组织刺激剂		目的细胞		靶基因	机制	参考文献
			外泌体	内表达	内表达	内表达			
	miR-34a	AR42J细胞	牛磺胆酸钠刺激	上调	下调	SOCS3	miR-34a下调导致巨噬细胞中SOCS3表达升高,进一步激活TLR4/NF-κB以及JAK/STAT1信号通路并抑制STAT6表达,诱导巨噬细胞M1极化	[4, 51]	
	miR-21	胰腺组织	牛磺胆酸钠诱导	上调	上调	PDCD4	miR-21通过靶向下调PDCD4促炎性蛋白,抑制巨噬细胞中NF-κB通路活化及M1极化	[12, 52]	
	miR-181a-5p	AR42J细胞	牛磺胆酸钠刺激	下调	下调	MATN2	miR-21a-5p表达下调可导致MATN2炎症因子表达水平升高,TLR4/NF-κB信号通路活化诱导巨噬细胞M1极化	[12, 50]	
	miR-183-5p	AR42J细胞	雨蛙素刺激	上调	上调	FoxO1	巨噬细胞中miR-181a-5p可通过负调节HMGB1的表达,对TLR4/NF-κB活化起抑制作用	[4, 53]	
	miR-155	胰腺组织	牛磺胆酸钠诱导	上调	上调	IL-13Rα1	腺泡细胞来源miR-183-5p通过下调巨噬细胞FoxO1表达诱导M1巨噬细胞极化和释放炎性细胞因子,并加重AP腺泡损伤	[12, 57]	
PSC	miR-21	胰腺组织	牛磺胆酸钠诱导	上调	上调	PTEN	miR-155直接靶向降低IL13Rα1蛋白水平,导致STAT6活化减弱,抑制M2极化	[12, 58]	
	miR-141	AR42J细胞	牛磺胆酸钠刺激	下调	上调	RB1CC1	miR-155的上调减少了THP1-155细胞中TGF-β信号通路诱导的SMAD2活化,抑制了M2极化	[12, 60]	
	miR-21	小鼠原代PSC	转染miR-21 mimic	上调	上调	ROS	miR-21通过抑制PTEN强化巨噬细胞中PI3K/AKT信号通路和STAT3的表达,促进M2型极化	[4, 61]	
	miR-29b	AR42J细胞	牛磺胆酸钠刺激	上调	下调	SMAD3	miR-141可通过下调RB1CC1以抑制自噬对PSCs的激活作用来抑制胰腺纤维化发展	[64]	
	miR-130a-3p	AR42J细胞	牛磺胆酸钠刺激	上调	上调	PPAR-γ	活化的PSC产生的外泌体中miR-21可以和CTGF形成正反馈通路,诱导PSCs大量增殖活化	[64, 76]	
	miR-148a	胰腺组织	细胞因子和缺氧刺激	上调	上调	SMAD5	miR-21在介导PSCs活化、迁移、侵袭和糖酵解的减少中起着关键作用	[28, 74]	
	miR-199a-3p	小鼠PSC细胞系	TGF-β刺激	上调	上调	mTOR和Smad1	活化的PSC中SMAD3会抑制miR-29的表达,miR-29在PSC中的过度表达会导致基质/ECM蛋白积累减少	[75, 77]	
	miR-301a	AR42J细胞	牛磺胆酸钠刺激	上调	上调	Tsc1和Gadd45g	miR-130a-3p可靶向下调PSC中的PPAR-γ表达,促进PSC激活和胰腺纤维化发展	[4, 82]	

重要的作用, 多种外泌体 miRNA 可通过调控 TGF-β 和 PI3K/Akt 通路诱导促炎和促纤维化相关表型改变, 影响 CP 的进程。

4 研究展望

CP 以慢性炎症和胰腺组织纤维化为特点, 通常由急性或复发性胰腺炎反复发作导致腺泡细胞损伤、炎症细胞浸润和 PSC 活化, 这一过程反复循环, 导致胰腺组织 ECM 沉积被纤维化组织替代。外泌体是细胞间通讯的主要载体, 其中携带丰富的 miRNA 充当 mRNA 的表达和翻译效率的调节剂, 从而对相关基因的表达发挥转录后调节作用。本文对胰腺炎进展过程中微环境外泌体来源 miRNA 促进胰腺炎症和纤维化形成的相关机制进行了总结分析, 从外泌体 miRNA 对胰腺微环境中三种主要细胞进行调控的角度认识外泌体 miRNA 在胰腺炎中的作用。研究显示, 在各种病因作用下, 胰腺组织微环境外泌体中 miRNA 发生差异表达, 可调控三种主要细胞介导的促炎和促分化作用(表 1), 涉及的主要信号通路包括 NF-κB、TGF-β 等(表 2), 以此介导胰腺慢性炎症和纤维化发生发展。胰腺微环境中的 miRNA 调控靶基因的机制是复杂的, 各种 miRNA 究竟源于哪种细胞分泌的外泌体, 哪些外泌体 miRNA 在胰腺炎进展中发挥关键的细胞间通讯和调控作用, 以及在胰腺炎进展中的具体调控机制等, 诸多问题未阐述清楚, 需要深入研究寻找 CP 组织微环境中细胞间通讯的关键机制和具体的靶点, 为 CP 的治疗奠定基础。

[参 考 文 献]

- [1] Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17060
- [2] Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2015, 149: 1490-500.e1
- [3] 姜盛楠, 许小凡, 段丽芳, 等. 慢性胰腺炎胰腺纤维化发病机制研究新进展. *生命科学*, 2020, 32: 70-6
- [4] Zhao Y, Wang H, Lu M, et al. Pancreatic acinar cells employ miRNAs as mediators of intercellular communication to participate in the regulation of pancreatitis-associated macrophage activation. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6340457
- [5] Wang Q, Wang H, Jing QX, et al. Regulation of pancreatic fibrosis by acinar cell-derived exosomal miR-130a-3p via targeting of stellate cell PPAR-γ. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 461-77
- [6] Takikawa T, Masamune A, Yoshida N, et al. Exosomes

表2 胰腺微环境外泌体miRNA调控CP进展过程中的主要信号通路

主要通路	外泌体miRNA	外泌体来源	来源细胞/组织		外泌体		靶基因	机制	参考文献
			细胞	内表达	内表达	内表达			
NF-κB和MAPK信号通路	miR-155	AR42J细胞	AR42J细胞	下调	上调	Rela和Traf3	腺泡感染miR-155模拟物后可导致Rela/Traf3/Ptgs2信号通路受到抑制, 同时TNF-α、IL-6等表达减少、炎症反应减弱	[4, 32]	
	miR-92b-3p	AR42J细胞	AR42J细胞	上调	上调	Rictor	miR-155可靶向抑制Rictor, 导致腺泡细胞中PI3K/AKT/mTOR信号通路被抑制, 加重雨蛙毒素诱导的腺泡细胞自噬受损	[4, 33]	
TGF-β和PI3K/Akt信号通路	miR-216a	胰腺组织	胰腺组织	上调	上调	PTEN和Smad7	miR-92b-3p过表达通过下调TRAF3的表达来抑制MKK3-p38通路的活化, 显著抑制Caerulein诱导的AR42J细胞自噬和促炎细胞因子的释放	[4, 37]	
	miR-200a	AR42J细胞	AR42J细胞	下调	下调	PTEN	TGF-β信号通路可诱导腺泡细胞miR-216a的表达, 靶向抑制PTEN和Smad7可导致PI3K/Akt和TGF-β通路激活, 促进胰腺炎症的发展	[28, 85]	
	miR-30a-5p	AR42J细胞	AR42J细胞	上调	下调	HTRA1	miR-200a抑制TGF-β1诱导的PSC活化和上皮-间质转化(EMT)	[4, 71]	
							大黄素上调腺泡中miR-30a-5p表达后HTRA1被靶向抑制, 导致TGF-β1信号通路活化, 从而减轻腺泡细胞炎症损伤	[4, 86]	

- derived from pancreatic stellate cells: microRNA signature and effects on pancreatic cancer cells. *Pancreas*, 2017, 46: 19-27
- [7] 朱奕舟, 朱昌, 周妹, 等. microRNA调控胰腺星状细胞活化对慢性胰腺炎纤维化进程的影响. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33: 1603-7
- [8] Gu H, Werner J, Bergmann F, et al. Necro-inflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e816
- [9] Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*, 2020, 396: 499-512
- [10] 丁谦谦, 楼定进, 王海英. miR-216a-5p调控XIAP对急性胰腺炎腺泡细胞增殖、凋亡的影响. *世界华人消化杂志*, 2019, 27: 918-26
- [11] 朱惠云. 腺泡源性miR-216a通过exosome途径介导血管高通透性在重症急性胰腺炎肺损伤中的机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019
- [12] Jiménez-Alesanco A, Marcuello M, Pastor-Jiménez M, et al. Acute pancreatitis promotes the generation of two different exosome populations. *Sci Rep*, 2019, 9: 19887
- [13] Wang X, Cai H, Chen Z, et al. Baicalein alleviates pyroptosis and inflammation in hyperlipidemic pancreatitis by inhibiting NLRP3/Caspase-1 pathway through the miR-192-5p/TXNIP axis. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101: 108315
- [14] Ling L, Wang HF, Li J, et al. Downregulated microRNA-92a-3p inhibits apoptosis and promotes proliferation of pancreatic acinar cells in acute pancreatitis by enhancing KLF2 expression. *J Cell Biochem*, 2019, 121: 3739-51
- [15] Ma X, Conklin DJ, Li F, et al. The oncogenic microRNA miR-21 promotes regulated necrosis in mice. *Nat Commun*, 2015, 6: 7151
- [16] Wang T, Jiang L, Wei X, et al. MiR-21-3p aggravates injury in rats with acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis by activating TRP signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1744-53
- [17] Cai S W, Han Y, Wang GP. miR-148a-3p exhaustion inhibits necrosis by regulating PTEN in acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11: 5647-57
- [18] Wang N, Ma J, Ren Y, et al. Secreted klotho from exosomes alleviates inflammation and apoptosis in acute pancreatitis. *Am J Transl Res*, 2019, 11: 3375-83
- [19] Li HY, He HC, Song JF, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells repair severe acute pancreatitis by secreting miR-181a-5p to target PTEN/Akt/TGF- β 1 signaling. *Cell Signal*, 2020, 66: 109436
- [20] Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, et al. Autophagy, inflammation, and immune dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. *Gastroenterology*, 2017, 153: 1212-26
- [21] 郑绍越, 黄永明, 杨正鹏, 等. miRNA-383对急性胰腺炎腺泡细胞自噬的影响作用. *现代生物医学进展*, 2017, 17: 66-9
- [22] Zhao SP, Yu C, Xiang KM, et al. miR-375 inhibits autophagy and further promotes inflammation and apoptosis of acinar cells by targeting ATG7. *Pancreas*, 2020, 49: 543-51
- [23] Wan J, Yang X, Ren Y, et al. Inhibition of miR-155 reduces impaired autophagy and improves prognosis in an experimental pancreatitis mouse model. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 303
- [24] Dixit AK, Sarver AE, Yuan Z, et al. Comprehensive analysis of microRNA signature of mouse pancreatic acini: overexpression of miR-21-3p in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastr L*, 2016, 311: 974-80
- [25] Zhang X, Gao B, Huang Y, et al. miR-92a-3p regulates trypsinogen activation via Egr1 in AR42J cells. *Mol Med Rep*, 2019, 20: 4140-50
- [26] Du W, Liu G, Shi N, et al. A microRNA checkpoint for Ca²⁺ signaling and overload in acute pancreatitis. *Mol Ther*, 2022, 30: 1754-74
- [27] Biczko G, Vegh ET, Shalbueva N, et al. Mitochondrial dysfunction, through impaired autophagy, leads to endoplasmic reticulum stress, deregulated lipid metabolism, and pancreatitis in animal models. *Gastroenterology*, 2018, 154: 689-703
- [28] Saravanan PB, Vasu S, Yoshimatsu G, et al. Differential expression and release of exosomal miRNAs by human islets under inflammatory and hypoxic stress. *Diabetologia*, 2019, 62: 1901-14
- [29] Guo Y, Cao F, Ding Y, et al. Acinar cells derived exosomes alleviate the severity of acute pancreatitis. *Discov Med*, 2021, 31: 95-105
- [30] Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 545-58
- [31] Arthur JS, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 679-92
- [32] Liu SL, Zou HL, Wang YG, et al. miR-155-5p is negatively associated with acute pancreatitis and inversely regulates pancreatic acinar cell progression by targeting Rela and Traf3. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51: 1584-99
- [33] Zhang X, Chu J, Sun H, et al. MiR-155 aggravates impaired autophagy of pancreatic acinar cells through targeting Rictor. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52: 192-9
- [34] Chen Z, Dong WH, Wu Q, et al. Two-layer regulation of TRAF6 mediated by both TLR4/NF- κ B signaling and miR-589-5p increases proinflammatory cytokines in the pathology of severe acute pancreatitis. *Am J Transl Res*, 2020, 12: 2379-95
- [35] Zhu Y, Liu S, Wang F. MicroRNA miR-27a-5p alleviates the cerulein-induced cell apoptosis and inflammatory injury of AR42J cells by targeting Traf3 in acute pancreatitis. *Inflammation*, 2020, 43: 1988-98
- [36] Wang Q, Liu S, Han Z. miR-339-3p regulated acute pancreatitis induced by caerulein through targeting TNF receptor-associated factor 3 in AR42J cells. *Open Life Sci*, 2020, 15: 912-22
- [37] Sun H, Tian J, Li J. MiR-92b-3p ameliorates inflammation and autophagy by targeting TRAF3 and suppressing MKK3-p38 pathway in caerulein-induced AR42J cells. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106691
- [38] Yu WC, Zhang M, Li X, et al. Protective effect of miR-193a-5p and miR-320-5p on Caerulein-induced injury in AR42J cells. *Dig Dis Sci*, 2021, 66: 4333-43

- [39] Habtezion A, Algul H. Immune modulation in acute and chronic pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowl Base*, 2016[EB/OL]. <https://www.pancreapedia.org/node/9492>
- [40] Saeki K, Kanai T, Nakano M, et al. CCL2-induced migration and SOCS3-mediated activation of macrophages are involved in cerulein-induced pancreatitis in mice. *Gastroenterology*, 2012, 142: 1010-20.e9
- [41] Xue J, Sharma V, Hsieh MH, et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat Commun*, 2015, 6: 7158
- [42] Hu F, Lou N, Jiao J, et al. Macrophages in pancreatitis: mechanisms and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110693
- [43] Su MJ, Aldawsari H, Amiji M. Pancreatic cancer cell exosome-mediated macrophage reprogramming and the role of microRNAs 155 and 125b2 transfection using nanoparticle delivery systems. *Sci Rep*, 2016, 6: 30110
- [44] Sandler M, Weiss FU, Golchert J, et al. Cathepsin B-mediated activation of trypsinogen in endocytosing macrophages increases severity of pancreatitis in mice. *Gastroenterology*, 2018, 154: 704-18.e10
- [45] Carrascal M, Areny-Balagueró A, de-Madaria E, et al. Inflammatory capacity of exosomes released in the early stages of acute pancreatitis predicts the severity of the disease. *J Pathol*, 2022, 256: 83-92
- [46] Essandoh K, Li Y, Huo J, et al. MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response. *Shock*, 2016, 46: 122-31
- [47] Mann M, Mehta A, Zhao JL, et al. An NF- κ B-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses. *Nat Commun*, 2018, 9: 3338
- [48] Duroux-Richard I, Roubert C, Ammari M, et al. MiR-125b controls monocyte adaptation to inflammation through mitochondrial metabolism and dynamics. *Blood*, 2016, 128: 3125-36
- [49] Tang DS, Cao F, Yan CS, et al. Acinar cell-derived extracellular vesicle miRNA-183-5p aggravates acute pancreatitis by promoting M1 macrophage polarization through downregulation of FoxO1. *Front Immunol*, 2022, 13: 869207
- [50] 王立刚, 王颖, 王涵. miR-21a-5p靶向MATN2抑制LPS诱导的巨噬细胞损伤的实验研究. *医学研究杂志*, 2021, 50: 55-66
- [51] Zhou J, Li Z, Wu T, et al. LncGBP9/miR-34a axis drives macrophages toward a phenotype conducive for spinal cord injury repair via STAT1/STAT6 and SOCS3. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 134
- [52] Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21. *Nat Immunol*, 2010, 11: 141-7
- [53] Liu J, Niu Z, Zhang R, et al. MALAT1 shuttled by extracellular vesicles promotes M1 polarization of macrophages to induce acute pancreatitis via miR-181a-5p/HMGB1 axis. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 9241-54
- [54] Tang PM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15: 144-58
- [55] Shek FW, Benyon RC, Walker FM, et al. Expression of transforming growth factor- β 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am J Pathol*, 2002, 160: 1787-98
- [56] Detlefsen S, Sipos B, Feyereabend B, et al. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines. *Mod Pathol*, 2006, 19: 1019-26
- [57] Martinez-Nunez RT, Louafi F, Sanchez-Elsner T. The interleukin 13 (IL-13) pathway in human macrophages is modulated by microRNA-155 via direct targeting of interleukin 13 receptor α 1 (IL13R α 1). *J Biol Chem*, 2011, 286: 1786-94
- [58] Louafi F, Martinez-Nunez RT, Sanchez-Elsner T. MicroRNA-155 targets SMAD2 and modulates the response of macrophages to transforming growth factor- β . *J Biol Chem*, 2010, 285: 41328-36
- [59] Xue J, Xiao T, Wei S, et al. miR-21-regulated M2 polarization of macrophage is involved in arsenicosis-induced hepatic fibrosis through the activation of hepatic stellate cells. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 6025-41
- [60] Lin F, Yin HB, Li XY, et al. Bladder cancer cell-secreted exosomal miR-21 activates the PI3K/AKT pathway in macrophages to promote cancer progression. *Int J Oncol*, 2020, 56: 151-64
- [61] Zhang T, Zhang GQ, Yang WB et al. Lnc-PFAR facilitates autophagy and exacerbates pancreatic fibrosis by reducing pre-miR-141 maturation in chronic pancreatitis. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 996
- [62] Murtaugh LC, Keefe MD. Regeneration and repair of the exocrine pancreas. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 229-49
- [63] Wu JH, Zhang L, Shi JJ, et al. Macrophage phenotypic switch orchestrates the inflammation and repair/regeneration following acute pancreatitis injury. *EBioMedicine*, 2020, 58: 102920
- [64] Charrier A, Chen R, Chen L, et al. Connective tissue growth factor (CCN2) and microRNA-21 are components of a positive feedback loop in pancreatic stellate cells (PSC) during chronic pancreatitis and are exported in PSC-derived exosomes. *J Cell Commun Signal*, 2014, 8: 147-56
- [65] Ge W, Goga A, He Y, et al. miR-802 suppresses acinar-to-ductal reprogramming during early pancreatitis and pancreatic carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2022, 162: 269-84
- [66] Prévot PP, Augereau C, Simion A, et al. Let-7b and miR-495 stimulate differentiation and prevent metaplasia of pancreatic acinar cells by repressing HNF6. *Gastroenterology*, 2013, 145: 668-78.e3
- [67] Apte MV, Haber PS, Darby SJ, et al. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut*, 1999, 44: 534-41
- [68] Jin G, Hong W, Guo Y, et al. Molecular mechanism of

- pancreatic stellate cells activation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Cancer*, 2020, 11: 1505-15
- [69] Fan J, Duan L, Wu N, et al. Baicalin ameliorates pancreatic fibrosis by inhibiting the activation of pancreatic stellate cells in mice with chronic pancreatitis. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 607133
- [70] Xu XF, Liu F, Xin JQ, et al. Respective roles of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) family members in pancreatic stellate cell activation induced by transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501: 365-73
- [71] Xu M, Wang G, Zhou H, et al. TGF- β 1-miR-200a-PTEN induces epithelial-mesenchymal transition and fibrosis of pancreatic stellate cells. *Mol Cell Biochem*, 2017, 431: 161-8
- [72] Gao L, Lei XF, Miyauchi A, et al. Hic-5 is required for activation of pancreatic stellate cells and development of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Sci Rep*, 2020, 10: 19105
- [73] Masamune A, Nakano E, Hamada S, et al. Alteration of the microRNA expression profile during the activation of pancreatic stellate cells. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49: 323-31
- [74] Wang H, Jiang Y, Lu M, et al. STX12 lncRNA/miR-148a/SMAD5 participate in the regulation of pancreatic stellate cell activation through a mechanism involving competing endogenous RNA. *Pancreatol*, 2017, 17: 237-46
- [75] Zhu X, Liu D, Li G, et al. Exosomal miR-140-3p and miR-143-3p from TGF- β 1-treated pancreatic stellate cells target BCL2 mRNA to increase β -cell apoptosis. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 551: 111653
- [76] Yan B, Cheng L, Jiang Z, et al. Resveratrol inhibits ROS-promoted activation and glycolysis of pancreatic stellate cells via suppression of miR-21. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1346958
- [77] Kuninty PR, Bojmar L, Tjomsland V, et al. MicroRNA-199a and -214 as potential therapeutic targets in pancreatic stellate cells in pancreatic tumor. *Oncotarget*, 2016, 7: 16396-408
- [78] Jaster R, Lichte P, Fitzner B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ overexpression inhibits pro-fibrogenic activities of immortalised rat pancreatic stellate cells. *J Cell Mol Med*, 2005, 9: 670-82
- [79] 林金欢. 慢性胰腺炎miRNA-mRNA调控网络分析和miRNA早期诊断标志物的筛选与鉴定[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [80] Kwon JJ, Nabinger SC, Vega Z, et al. Pathophysiological role of microRNA-29 in pancreatic cancer stroma. *Sci Rep*, 2015, 5: 11450
- [81] Dey S, Udari LM, RiveraHernandez P, et al. Loss of miR-29a/b1 promotes inflammation and fibrosis in acute pancreatitis. *JCI Insight*, 2021, 6: e149539
- [82] Li FG, Wang MM, Li X, et al. Inflammatory-miR-301a circuitry drives mTOR and Stat3-dependent PSC activation in chronic pancreatitis and PanIN. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 970-82
- [83] Sarker RS, Steiger K. A critical role for Akt1 signaling in acute pancreatitis progression. *J Pathol*, 2020, 251: 1-3
- [84] Cui LH, Li CX, Zhuo YZ, et al. Saikosaponin d ameliorates pancreatic fibrosis by inhibiting autophagy of pancreatic stellate cells via PI3K/Akt/mTOR pathway. *Chem Biol Interact*, 2019, 300: 18-26
- [85] Zhang J, Ning X, Cui W, et al. Transforming growth factor (TGF)- β -induced microRNA-216a promotes acute pancreatitis via Akt and TGF- β pathway in mice. *Dig Dis Sci*, 2015, 60: 127-35
- [86] Xiang H, Tao X, Xia S, et al. Emodin alleviates sodium taurocholate-induced pancreatic acinar cell injury via microRNA-30a-5p-mediated inhibition of high-temperature requirement A/transforming growth factor β 1 inflammatory signaling. *Front Immunol*, 2017, 8: 1488
- [87] Yu P, Liu K, Gao X, et al. Transforming growth factor- β and bone morphogenetic protein 2 regulation of microRNA-200 family in chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2018, 47: 252-6