

抗胰腺星状细胞药物研究进展

杨丽娟^{1,2} 王兴鹏^{1,2,Δ}

(1 上海交通大学附属第一人民医院消化科 上海 200080; 2 同济大学附属第十人民医院消化科 上海 200072)

摘要 慢性胰腺炎传统治疗方法效果不确定,需要寻找新型有效药物。活化的胰腺星状细胞在胰腺纤维化过程中起了重要的作用,使之成为新的治疗靶点。活化PSC的物质分为三类,即炎症介质、氧化应激和毒素。本文就近年来针对以上不同活化PSC的介质和相关通路的抗星状细胞药物进行综述。

关键词 慢性胰腺炎 纤维化 胰腺星状细胞

中图分类号 R735.9 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 25-4981-04

Advances in Pharmacological Agents Aimed at Preventing Pancreatic Stellate Cell Activation

YANG Li-juan^{1,2}, WANG Xing-peng^{1,2,Δ}

(1 Department of Gastroenterology, the First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China;

2 Department of Gastroenterology, the Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China)

ABSTRACT: The efficacy of current treatment of chronic pancreatitis is poor. With the discovery of pancreatic stellate cell (PSC) and some understanding of the molecular mediators and pathways involved in the pathogenesis of chronic pancreatitis (CP), inhibition of the activation and functions of PSC has become a potential goal directed to the treatment and prevention of pancreatic inflammation and fibrosis. This review summarizes the current literature addressing the role of different pharmacological agents aimed at preventing activation of PSC.

Key words: Chronic pancreatitis; Fibrosis; Pancreatic stellate cells

Chinese Library Classification (CLC): R735.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 25-4981-04

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 临床上以持续进展纤维化、疼痛、内外分泌功能降低为特点^[1]。传统治疗主要包括止痛、内分泌替代疗法 (包括麻醉药物、H₂受体和质子泵受体阻滞剂以及胰酶补充疗法)。但是随机对照临床试验结果表明上述治疗方法的有效性值得商榷^[2]。体内外的研究表明活化的胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cell, PSC) 参与到慢性胰腺炎过程中且它是分泌胶原的主要细胞^[3]。活化PSC的物质分为三类,即炎症介质、氧化应激和毒素。其中促炎症介质主要是IL-1、IL-6和TNF α 。活化PSC的毒素主要是乙醇及其代谢产物。另外两个促进PSC活化的介质是炎症细胞分泌的炎症因子PDGF和TGF β 。PDGF对PSC主要起促有丝分裂和化学趋化作用^[4]。TGF β 主要促PSC合成和分泌细胞外基质如I型胶原、纤维连接蛋白、层粘连蛋白、MMP2、3和13^[5,6]。除了能被旁分泌的细胞因子、氧化剂、和生长因子激活外,PSC也能通过TGF β 介导的自分泌通路自我活化。TGF β 介导的主要信号通路是细胞外信号相关激酶 (extracellular signal related kinase, ERK1/2)^[7],这条通路与有丝分裂原蛋白活化激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)有关,其它MAPK相关通路有P38激酶和c-Jun氨基酸末端激酶 (c-Jun amino terminal kinase)通

路^[8]。最近研究又揭示了其它分子介质如Ras超家族G蛋白和过氧化物酶体增殖活化受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR- γ)与PSC活化和增殖有关^[9,10]。Ras超家族G蛋白需要胆固醇合成中间产物参与其异戊烯化过程,这一产物由限速酶羟甲基戊二酸 (hydroxymethylglutaryl, HMG)-CoA还原酶调节。本文就针对以上不同活化PSC的介质和通路的抗PSC的药物进展进行综述。

1 抗炎及免疫调节剂

1.1 干扰素

干扰素 (interferon, IFN) 是多功能细胞因子,它有抗炎、抗增殖、免疫调节和抗病毒作用。干扰素能结合并激活靶细胞表面的受体。随后通过Janus家族酪氨酸激酶 (tyrosine kinase of the Janus family, JAK) 和信号转导和活化转录因子 (signal transduction and activation of transcription, STAT) 诱发信号转到入核。由于人们发现IFN能抑制肝星状细胞,它开始被用作抗炎介质应用于慢性胰腺炎动物模型中。体内研究表明IFN- β 和IFN- γ 能抑制从近亲交配的雄性LEW1W大鼠中分离的PSC的增殖和胶原的合成,两者都能抑制DNA合成,IFN- γ 还能抑制PSC的活化^[11]。IFN- β 和IFN- γ 都能诱导STAT-1和STAT-3酪氨酸磷酸化,提示干扰素能有效抑制PSC信号转导。

1.2 柴胡

TJ-10是从九种具有不同药理作用的中药中提取的混合物。它有抗炎、止痛和免疫调节作用^[12]。虽然它的作用机制不是

作者简介 杨丽娟 (1977),女,博士研究生,主治医师,主要研究方向:慢性胰腺炎药物治疗及胰腺再生研究。

E-mail: humourlife001@163.com

Δ 通讯作者 王兴鹏, E-mail: wangxingpeng@hotmail.com.

(收稿日期 2012-03-06 接受日期 2012-03-30)

很清楚,可在日本临床上用来治疗慢性胰腺炎已经好几年了。最近 Su^[13,14]和 Motoo^[15]等进行的动物实验阐明了 TJ-10 在 CP 中的作用机制。Su 等人用雄性 Wistar 大鼠 WBN/kob 自发性 CP 模型观察到胰腺炎后 TJ-10 能降低血清淀粉酶和维持正常胰腺组织结构超过 12 周。治疗组仅在 16 周有轻微的间质水肿和炎症细胞浸润。在对照组 20 周后慢性胰腺炎表现比在 16 周时明显 ($P < 0.05$)。而且,在对照组胰腺组织中的胰腺相关蛋白 (PAP) mRNA 早在 8 周时就完全表达,而在治疗组在 16 周时仍较少表达 (PAP 在慢性胰腺炎组织中表达,在腺泡细胞损伤时能作为一个抗细胞凋亡因子,PAP mRNA 的表达早于 CP 组织学变化)。该研究小组后续研究也提示类似的结果。另外 20 周时治疗组腺泡细胞变性也明显减少,对照组 TGF- β mRNA 在第四周时表达而治疗组延迟至 12 周。这些研究表明 TJ-10 能延缓动物模型中慢性胰腺炎的进展同时减低慢性胰腺炎的严重性。

1.3 姜黄素

姜黄素是一种黄色晶状粉末,它是姜黄根的主要活性成分,在印度它是作为一种烹饪时的调味品。姜黄素属于石榴籽多酚家族,它具有抗炎、抗纤维化和抗肿瘤作用^[16]。Masamune^[17]等人用培养的大鼠 PSCs 进行的实验表明它能抑制 PDGF 诱导 PSC 增殖和 α -SMA 基因的表达。它也能抑制 IL-1 β 和 TNF- α 诱导的单核细胞趋化因子 (monocyte chemo-attractant protein, MCP-1) 的产生和活化蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 及 MAP 激酶 (ERK、JAK 和 P38 激酶) 的活化。AP-1 和核因子 NF- κ B 一样也是氧化还原剂敏感的转录因子,这些转录因子主要包括 Fos 和 Jun 家族的不同蛋白的异二聚体。同时姜黄素也能抑制静止 PSC 活化为肌成纤维细胞和抑制 I 型和 III 型胶原的表达,从而抑制胶原产生。

1.4 PPAR- γ 配体 - 曲格列酮

噻唑烷二酮的衍生物曲格列酮是 PPAR- γ 配体中研究的最多的一种抗 CP 药物。由于有实验显示 PPAR- γ 配体在肝星状细胞、主动脉平滑肌细胞和肾脏中具有抗炎和抑制 TGF- β 产生作用,这就引发了人们对其在 CP 中的研究。Van Westerloo 等人^[18]的实验表明在雨蛙肽诱导的雌性 C57BL/6 小鼠 CP 模型中,曲格列酮能减少胰腺组织中 PSCs 数量。它能完全阻止 TGF- β 水平的升高和显著降低髓过氧化物酶的浓度。它也能阻止胰腺中腺泡细胞数量的减少。Shimizu 等^[19]发现曲格列酮能通过不依赖 PPAR- γ 通路的机制阻滞细胞周期在 G1 期,从而抑制 PSCs 的增殖。

在另外一个实验中^[20]人们应用雄性 WBN/Kob 自发性 CP 大鼠模型进行实验,发现曲格列酮能通过减少 α -SMA、I 型 III 型前胶原、纤维连接蛋白的表达从而抑制细胞外基质合成。另外,它也能抑制 NF- κ B 的结合活性,从而抑制下游炎症级联反应。

2 抗氧化剂

2.1 维生素 A

PSC 在静止态时胞浆中富含维生素 A,活化后消失。在 PSC 中维生素 A 和乙醇具有相同代谢途径。直到目前为止乙醇及其代谢产物对乙醇诱导的 PSC 活化的关系仍不清楚。

McCarrol 等人^[21]进行实验表明视黄醇、全反式维甲酸和 9- 顺式维甲酸能明显抑制乙醇诱导的 PSC 增殖,同时能抑制 α -SMA、I 型胶原、纤维连接蛋白和层粘连蛋白的表达。它也能抑制三种 MAPK 的活化。在另一个实验中,全反式维甲酸能抑制 PSC 的活化和胶原合成,这可能通过反式抑制 AP-1 通路^[22]。和 McCarrol 等人的实验结果相反,全反式维甲酸不能抑制 ERK 的活化,也不能抑制 PSC 转化为肌成纤维细胞。

2.2 维生素 E

在 TNBS 诱导的大鼠慢性胰腺炎模型中^[23],维生素 E 能改善组织评分并延长生存期和减轻纤维化程度。在雨蛙肽诱导的雄性 Wistar 大鼠的胰腺炎模型中^[24],维生素 E 能减少肌成纤维细胞的数量并能改善纤维化评分。另外除了能减少氧化应激水平外,它也能降低 TGF- β 、胰腺羟脯氨酸和血浆透明质酸的水平。

2.3 DA-9601

DA-9601 是一种从亚洲传统中药青蒿素 (紫菀目) 中提取的新的药物成份。它含有一种具有药理活性的叫做异泽兰黄素的黄酮类化合物。异泽兰黄素对胃、肝和胰腺损伤具有抗炎抗氧化作用。它也能诱导人前髓细胞性白血病细胞的凋亡。在雨蛙肽诱导的小鼠 CP 模型中^[24],DA-9601 能减轻胰腺纤维化的程度和 NF- κ B 的水平。另外,它也能降低髓过氧化物酶和可诱导性氮氧化物合成酶的活性。它也能提高热休克蛋白 70 和金属硫蛋白及其它具有细胞保护作用的蛋白的表达。

2.4 表没食子酸儿茶素 -3- 没食子酸

表没食子酸儿茶素 -3- 没食子酸 (Epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 是一种从绿茶中提取的抗氧化的石榴籽多酚,在纯化的绿茶多酚中它具有最强的抗氧化活性。它的抗氧化活性比维生素 E 和维生素 C 还要强。用原代培养的巨噬细胞进行的研究表明 EGCG 能降低 NF- κ B 的活化从而导致脂多糖诱导的一氧化氮的产生 (抗炎活性)。EGCG 也能抑制 PDGF 诱导的血管平滑肌细胞的增殖 (抗增殖活性) 和诱导肿瘤细胞的快速凋亡 (抗肿瘤活性)。

在一个用从 Wistar 大鼠分离的 PSCs 进行的研究中^[25]人们发现 EGCG 能废除乙醇诱导的细胞膜表面的脂质过氧化作用。而且,它也能降低超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性,下调不同的 SOD 酶的基因表达。EGCG 还能下调乙醇诱导的 MAPK 的活化和 I 型前胶原和胶原的表达。

在另一个体内实验中^[26]人们发现 EGCG 能抑制 PDGF 诱导的 PSC 增殖,并呈剂量依赖性。同时它有 G1 期细胞周期阻滞作用,表现为用 EGCG 预处理后,PDGF 处理的 S 期 PSC 数量减少。EGCG 能下调 PDGF 诱导的细胞周期蛋白 D1 的表达,而 P27^{Kip1} 的表达有所升高。细胞周期蛋白 D 是细胞周期的必需分子,它调节细胞周期从 G1 期进入 S 期,而 P27^{Kip1} 是细胞周期依赖激酶 (CDK) 抑制剂 Cip/kip 家族成员中一员,而 CDK 抑制剂能抑制 G1/S 期转换,所以其细胞周期阻滞的机制主要是抑制 PDGF- β 受体酪氨酸磷酸化及随后其下游 ERK 和 PI3K 激酶 /Akt 的活化。PDGF- β 受体酪氨酸磷酸化是胞外 PDGF 刺激后细胞内信号活化的关键机制。EGCG 的抑制作用主要是通过其第三位的没食子酰基起作用。有人发现没食子酰

基能干扰血管平滑肌细胞中 PDGF-BB 诱导的丝裂信号。但与肝星状细胞不同,血管平滑肌细胞中 PDGF- β 受体的表达没有明显改变。

3 蛋白酶抑制剂 - 甲磺酸卡莫司他

甲磺酸卡莫司他 (Camostat mesilate, CM) 是一种合成的低分子量的丝氨酸蛋白酶抑制剂,它能抑制胰酶、激肽释放酶、凝血酶、纤溶酶、和 C1 酯酶等蛋白酶。CM 也能抑制纤溶酶依赖的 TGF- β 的活化从而抑制大鼠肝纤维化^[28]。在日本虽然它的作用机制不明确人们仍把它用于治疗慢性胰腺炎。最近的研究阐明了它的作用机制,这为它的临床应用提供了佐证。

早先研究表明 CM 能增加大鼠胰液分泌量及胰腺湿重^[29],抑制大鼠雨蛙肽 CP 模型的进展^[30]。Su 等人的研究表明^[31],在一个大鼠 WBN/kob 自发性 CP 模型中,12 周时 CM 处理组中 PAP、P8、IL-6 和 TGF- β 的 mRNA 水平与对照组相比明显下降。在另一个二乙基二硫代氨基甲酯 (DDC) 诱导的雄性 Wistar 大鼠的 CP 模型中^[32],治疗组的纤维化面积明显减少。而且, α -SMA 阳性细胞与 desmin 阳性细胞比率明显降低,作为胶原合成指标的羟脯氨酸的水平也同样降低。最近的研究发现,在 DBTC 诱导的雄性 Lewis 大鼠 CP 模型中 CM 治疗组的胰腺中的炎症反应、细胞因子表达量及纤维化程度明显受到抑制。体外 PSCs 和单核细胞的 MCP-1 的表达量也明显下调。同时单核细胞 TNF- α 的表达量及 PSCs 的增殖也明显抑制。然而 CM 对 α 1 前胶原的表达量没有影响。

4 HMG-CoA 还原酶抑制剂 - 洛伐他汀

洛伐他汀是 HMG-CoA 还原酶抑制剂中的一员,具有调节胆固醇的作用。在 CP 中,用培养的大鼠 PSC 进行的研究表明洛伐他汀能使 DNA 合成下降,TUNEL 实验显示它能增加凋亡细胞数量,并成剂量依赖性。其主要机制是它能抑制甲羟戊酸,甲羟戊酸是 Ras 超家族 G 蛋白异戊烯化所需脂质基团的前体,这就能抑制 PDGF 激活的 Raf-Ras ERK 通路,从而抑制 PSC 的增殖^[33]。RhoA 是一种能调节 actin 细胞骨架蛋白、细胞粘附、和运动的蛋白。而洛伐他汀能干扰 PDGF 介导 RhoA 的膜转位,这导致 PSC 的迁移受阻。

5 其它

除了以上提到的药物,另外一个需要提及的是 PDGF 抑制剂曲匹地尔,它能抑制 PDGF 介导的 ERK 的活化及 PSC 的增殖^[34]。另外两个 p38 诱导的 MAP 激酶抑制剂 4- (4- 氟苯基) -2- (4- 甲基亚硫酸基) -5- (4- 吡啶基) 咪唑和 4- (4- 氟苯基) -2- (4- 羟基苯基) -5- (4- 吡啶基) 咪唑也能抑制 PDGF 介导的 PSC 的增殖^[35]。

6 小结

值得注意的是以上提及的药物都是伴随 CP 造模或在造模前应用的,这与临床实际情况不符。因此下一步我们应该设计 I 期临床实验及随后的相关临床实验来研究这些药物对慢性胰腺炎的治疗作用。

参考文献 (References)

- [1] Witt H, Apte MV, Keim V, et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy [J]. Gastroenterology, 2007, 132(4): 1557-1573
- [2] Khalid A, Whitcomb DC. Conservative management of chronic pancreatitis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14(9): 943-949
- [3] Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, et al. Roles of Pancreatic Stellate Cells in Pancreatic Inflammation and Fibrosis [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2009, 7(11): S48-S54
- [4] Talukdar R, Tandon RK. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(1): 34-41
- [5] Schneider E, Schmid-Kotsas A, Zhao J, et al. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells [J]. Am. J. Cell Physiol, 2001, 281(2): 532-543
- [6] Phillips PA, Wu MJ, Kumar RK, et al. Cell migration: a novel aspect of pancreatic stellate cell biology [J]. Gut, 2003, 52(5): 677-682
- [7] Kruse ML, Hildebrand PB, Timke C, et al. TGF- β 1 autocrine growth control in isolated pancreatic fibroblast cells/stellate cells in vitro [J]. Regul Pept, 2000, 90 (1-3): 47-52
- [8] Arora AR, Shukla SD. MAP kinase signaling in diverse effects of ethanol [J]. Life Sci, 2004, 74 (19): 2339-2364
- [9] Masamune A, Kikuta K, Satoh M, et al. Ligands of peroxisome proliferators-activated receptor- γ block activation of pancreatic stellate cells [J]. J Biol Chem, 2002, 277 (1): 141-147
- [10] Masamune A, Kikuta K, Satoh M, et al. Protease-activated receptor 2-mediated proliferation and collagen proliferation of rat pancreatic stellate cells [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312 (2): 651-658
- [11] Baumert JT, Sparmann G, Emmrich J, et al. Inhibitory effect of interferons on pancreatic stellate cell activation [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12 (6): 896-901
- [12] Talukdar R, Saikia N, Singal DK, et al. Chronic pancreatitis: evolving paradigms [J]. Pancreatol, 2006, 6 (5): 440-449
- [13] Su SB, Motoo Y, Xie MJ, et al. Expression of pancreatitis associated protein (PAP) in rat spontaneous chronic pancreatitis: effect of the herbal medicine Saiko-keishi-to (Tj-10) [J]. Pancreas, 1999, 19 (3): 239-247
- [14] Su SB, Motoo Y, Xie MJ, et al. Antifibrotic effect of herbal medicine Saiko-keishi-to (TJ 10) on chronic pancreatitis in WBN/Kob rat [J]. Pancreas, 2001, 22 (1): 8-17
- [15] Motoo Y, Su SB, Xie MJ, et al. Effect of herbal medicine Saiko-keishi-to (TJ 10) on rat spontaneous chronic pancreatitis [J]. Int J Pancreatol, 2000, 27 (2): 123-129
- [16] Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research [J]. Altern Med Rev, 2009, 14(2): 141-153
- [17] Masamune A, Suzuki N, Kikuta K, et al. Curcumin blocks activation of pancreatic stellate cells [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2006, 97 (5): 1080-1093
- [18] Van Westerloo DJ, Florquin S, de Boer AM, et al. Therapeutic effects of Troglitazone in experimental chronic pancreatitis in mice [J]. Am J Pathol, 2005, 166 (3): 721-728
- [19] Shimizu K, Shiratori K, Kobayashi M, et al. Troglitazone inhibits the

- progression of chronic pancreatitis and the profibrogenic activity of pancreatic stellate cells via a PPAR gamma-independent mechanism [J]. *Pancreas*, 2004, 29 (1): 67-74
- [20] Hisada S, Shimizu K, Shiratori K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand prevents the development of chronic pancreatitis through modulating NF-kappa B-dependent proinflammatory cytokine production and pancreatic stellate cell activation [J]. *Rockz Akad Med Bialymst*, 2005, 50: 142-147
- [21] McCarroll JA, Phillips PA, Santucci N, et al. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis [J]. *Gut*, 2006, 55(1):79-89
- [22] Jaster R, Hilgendorf I, Fitzner B, et al. Regulation of pancreatic stellate cell function in vitro: biological and molecular effects of all-trans retinoic acid [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(4): 633-641
- [23] Li XC, Lu XL, Chen HH. alpha-Tocopherol treatment ameliorates chronic pancreatitis in an experimental rat model induced by trinitrobenzene sulfonic acid [J]. *Pancreatol*, 2011, 11(1): 5-11
- [24] Gomez JA, Molero X, Vaquero E, Alonso A, Salas A, Malagelada JR. Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with development of chronic pancreatitis [J]. *Am J Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(1): G162-G169
- [25] Yoo BM, Oh TY, Yeo Y, et al. Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and inflammation of cerulein-induced chronic pancreatitis in a mouse model [J]. *Pancreatol*, 2005, 5(2-3): 165-176
- [26] Asaumi H, Wantabe S, Taguchi M, et al. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits ethanol induced activation of pancreatic stellate cells [J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36(2): 113-122
- [27] Masamune A, Kikuta K, Satoh M, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate blocks PDGF-induced proliferation and migration of rat pancreatic stellate cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11 (22): 3368-3374
- [28] Okuno M, Akita K, Morikawa H, et al. Prevention of rat hepatic fibrosis by the protease inhibitor, camostat mesilate, via reduced generation of active TGF-b [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120 (7): 1784-1800
- [29] Otsuki M, Okhi A, Okabayashi Y, et al. Effect of synthetic protease inhibitor camostat on pancreatic exocrine function in rats [J]. *Pancreas*, 1987, 2(2): 164-169
- [30] Kisfalvi K, Papp M, Friess H, et al. Beneficial effects of oral administration of camostat on cerulein-induced pancreatitis in rats [J]. *Dig Dis Sci*, 1995, 40(3): 546-547
- [31] Su SB, Motoo Y, Iovanna JL, et al. Effect of camostat mesilate on the expression of Pancreatic-Associated Protein (PAP), p8 and cytokines in rat spontaneous chronic pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2001, 23 (2): 134-140
- [32] Emori Y, Mizushima T, Matsamura N, et al. Camostat, an oral Trypsin inhibitor, reduces pancreatic fibrosis induced by repeated administration of superoxide dismutase inhibitor in rats [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(6): 895-899
- [33] Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(11): 823-832
- [34] Jaste R, Sparmann G, Emmrich J, et al. Extracellular signal regulated kinases are key mediators of mitogenic signals in rat pancreatic stellate cells [J]. *Gut*, 2002, 51(4): 579-584
- [35] Masamune A, Satoh A, Kikuta K, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase blocks activation of rat pancreatic stellate cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 304 (1): 8-14