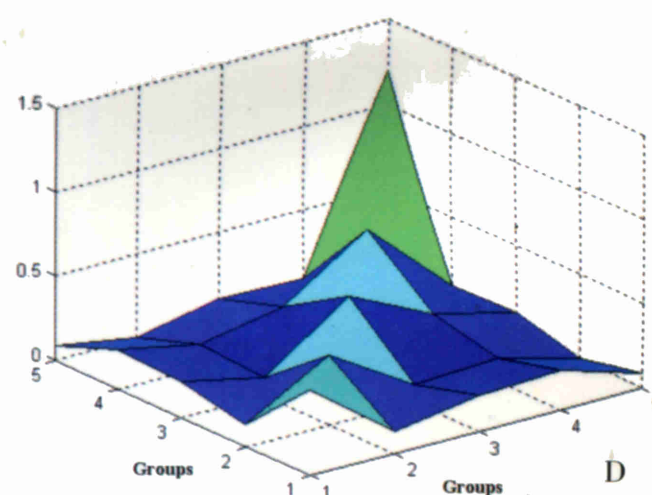
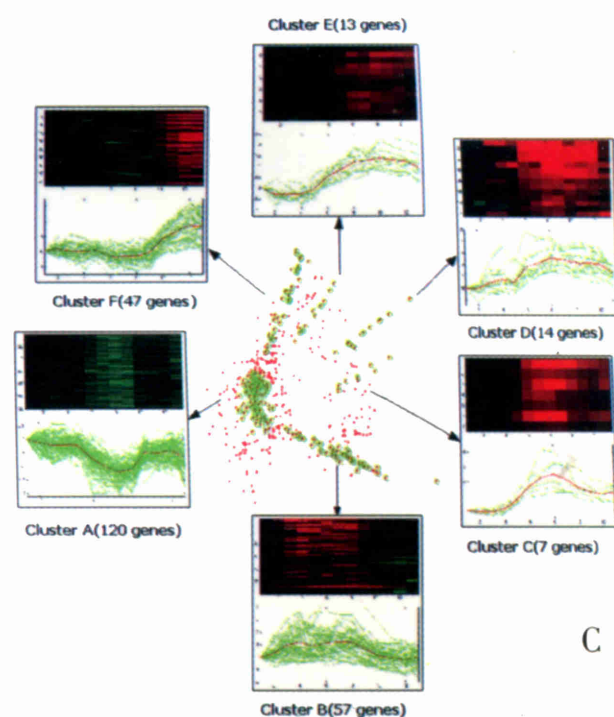
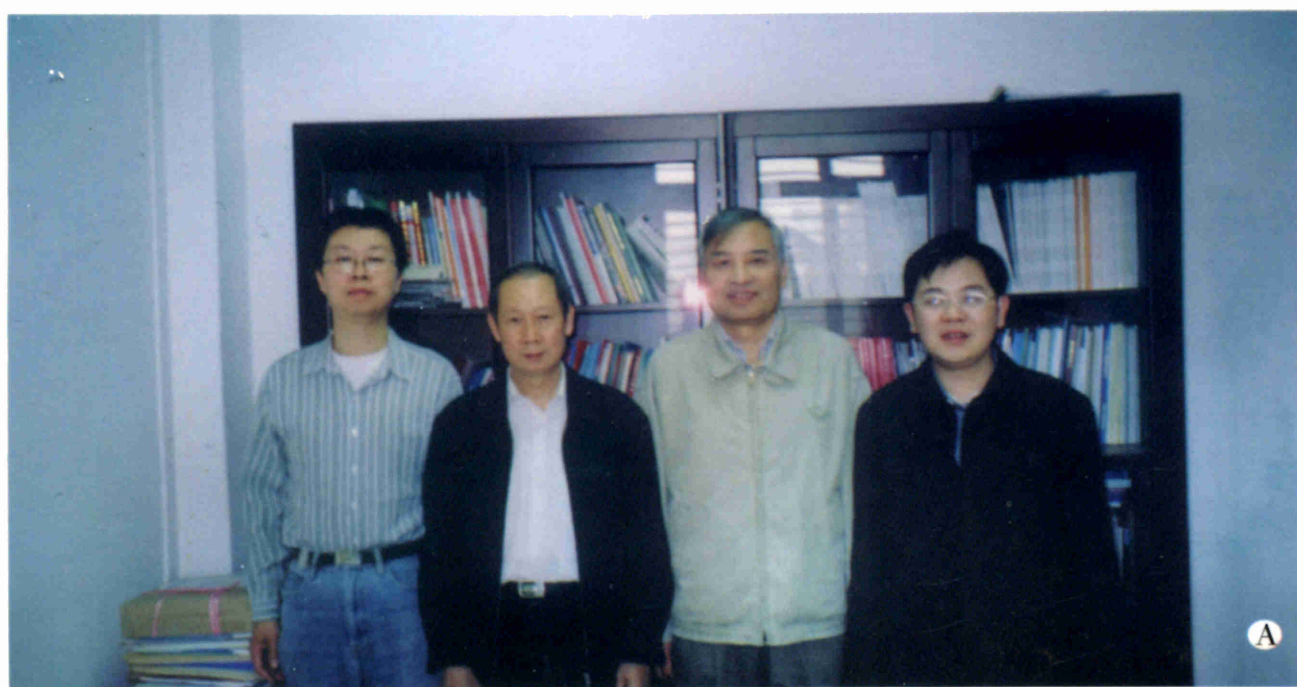


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



10/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (总第 114 期)

述 评	1465 复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法 李梢, 张学工, 季梁, 李衍达
幽门螺杆菌	1470 幽门螺杆菌黏附素基因 babA ₂ 的克隆、序列测定及其生物信息学分析 白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历 1475 幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达 郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超 1480 人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究 姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1485 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础 郝庆, 李岩, 高红, 张显忠
基础研究	1488 氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平 1492 粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较 王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国 1497 珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用 张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱 1500 乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建 余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰 1505 急性胰腺炎大鼠肝脏 NF- κ B 对 ICAM-1 表达的调控及其意义 石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨 1508 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响 李曦, 罗和生, 李凡 1511 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点 谢正勇, 卿三华 1515 慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1520 人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1524 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升
临床研究	1528 自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例 张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平 1531 胃癌组织 CD ₄₄ v9 和 MMP-2 基因的表达 张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信 1535 奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制 林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙 1540 聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用 唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平 1544 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化 邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林 1547 ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值 李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴 1550 急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性 王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平 1554 胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达 杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国 1558 国人胆囊结石的形态结构特征 吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚 1563 结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性 赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁
科研方法	1566 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案 岳茂兴
文献综述	1569 门脉高压性肠病 尹朝晖, 刘浔阳 1572 肝纤维化治疗研究进展 叶方鹏, 肖冰, 张万岱 1576 现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展 方驰华, 朱新勇 1581 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制 冒海蕾, 黄介飞 1588 胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用 方驰华, 马俊勋, 钟世镇 1593 p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展 张艳, 何凤田 1597 血管抑素的研究进展 陈建发, 黄宗海 1601 TGF β -Smad 信号转导通路与肝纤维化 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙 1606 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展 李均, 汪维伟 1609 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用 蒋业贵, 李兆申

文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca ²⁺ 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO ₂ 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO ₂ 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO ₂ 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-10-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排 版 李少华
校 对 李天华

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(P Ж)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com

TGF β - Smad 信号转导通路与肝纤维化

吴晓玲, 曾维政, 王丕龙

吴晓玲, 王丕龙, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016
曾维政, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科 四川省成都市 610083
项目负责人: 曾维政, 610083, 四川省成都市天回镇, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科. wxllady@163.com
电话: 028-83577558
收稿日期: 2002-12-28 接受日期: 2003-01-16

摘要

转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF β)是一类能够调节细胞生长和分化的多肽,具备多种生物作用,在肝纤维化发生、发展过程中具有活化肝星状细胞(hepatocellular stellate cell, HSC),促进胶原基因表达,促进细胞外基质合成与沉积等作用,是最重要的促肝纤维化细胞因子之一.大量研究证实,TGF β -Smad信号转导通路是TGF β 发挥生物学作用的主要通路,其分子组成与分子调节复杂,与其他信号通路存在广泛的交互影响,对不同的组织、细胞及肝纤维化的不同病程的作用均有明显的差异,对TGF β -Smad信号转导通路的深入研究不仅使肝纤维化的发病机制得到进一步的阐明,也给肝纤维化的防治研究提供了新的有效途径,本文综述TGF β -Smad信号转导通路的组成与调控,在肝纤维化发病与防治中的作用的研究进展.

吴晓玲, 曾维政, 王丕龙. TGF β -Smad 信号转导通路与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1601-1605

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1601.asp>

0 引言

转化生长因子 β 在肝纤维化发生、发展过程中具有活化肝星状细胞(hepatocellular stellate cell, HSC),促进胶原蛋白基因表达,促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与沉积等作用,是肝纤维化最重要的始动因子之一^[1-7].近年对TGF β -Smad信号转导通路的分子组成及其在肝纤维化病程中的作用机制进行了广泛的研究,使肝纤维化的发病机制得到进一步阐明,也为肝纤维化防治带来了新的希望,本文就这些研究进展作一综述.

1 TGF β - Smad 信号转导通路的分子组成

TGF β 家族: TGF β 是一个庞大家族群^[1],脊椎动物TGF β 超家族包括TGF β 、活动素(activin)和骨成型蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs);哺乳动物TGF β 共有三种: TGF β 1、TGF β 2和TGF β 3,其中肝脏含量最高且具有生物活性的是TGF β 1,由两条相同的含112个氨基酸的亚单位通过-S-S-键连接成二聚体多肽,Mr 25 000,他是细胞外Mr 75 000的TGF β 隐型相关肽经

酶解修饰后的产物,还原剂可使二聚体分离,活性消失.正常成人肝脏肝窦内皮细胞、Kupffer细胞表达较高水平的TGF β 1, TGF β 2和TGF β 3 mRNA则在相对较低但可以检出的水平;肝星状细胞正常状态下表达TGF β 极少,肝损伤后三种TGF β 表达均显著增加,是肝损伤时TGF β 的主要来源^[8,9].

TGF β 家族受体: TGF β 超家族的受体有I、II型两种,均为受体丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶,二者形成异源二聚体^[3]. II型受体(T β R II)的胞外端首先与配体结合,其胞内段的丝氨酸/苏氨酸激酶被活化,进而使I型受体(T β R I)的GS结构域磷酸化,GS域为高度保守的丝氨酸-甘氨酸(Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly)序列,是T β R I活化的关键部位. T β R I活化后成为丝氨酸/苏氨酸激酶,将生物信号向细胞内传导. β 聚糖(betaglycan)是附加受体,为细胞表面表达最丰富的TGF β 结合蛋白,与TGF β 1、TGF β 2、TGF β 3都有较高的亲和力,可易化T β R I、T β R II与配体的结合. Endoglin也是一种附加受体,与 β 聚糖结构相似,易与TGF β 1、TGF β 3结合而不与TGF β 2结合.

Smads蛋白家族: TGF β 信号通路的关键传导分子为胞质蛋白Smads. Smads为与线虫Sma和果蝇Mad蛋白同源的蛋白家族,他们可以将TGF β 信号直接由细胞膜受体传导入细胞核内,是受体激酶介导的细胞内信号传导的新途径,为细胞信号跨膜后与核内基因转录之间开通了一条简便路径^[10,11]. Smads分子中都有两个保守的Mad同源域, N端的MH1结构域可与DNA的CAGAC序列结合, C端的MH2结构域可与转录辅激活蛋白或辅阻遏物相互作用,是Smad的功能区;两个结构域之间的短连接区有多个磷酸化位点,可被ERK磷酸化而失活,是Smad的负调控区. Smads至少有8个成员,即Smad1-8,根据其功能不同分为三类:第一类是膜受体激活的Smad(R-Smads),包括Smad1、2、3、5、8,其C端功能域末端含有保守的磷酸化位点SSXS基序(motif),可与TGF β 受体直接作用并被磷酸化,之后与Smad4结合为二聚体转位入核. R-Smads与信号通路的特异性有关: Smad2和Smad3介导TGF β 和活性素的信号, Smads1、5、8则介导BMP的信号. 第二类为通用Smad(co-Smad),目前只有Smad4,与其他Smads的同源性较低, C端功能域没有磷酸化位点,不与受体相互作用,但可与Smads家族其他成员相互作用形成稳定的异源多聚体,调节靶基因转录. 第三类有Smad6、7,为TGF β -Smad信号转导通路的抑制因

TGF β 在肝损伤的不同时期也产生不同的效应^[16-18]。急性肝损伤时, HSC 释放 TGF β 增加, 促进纤溶酶原激活剂抑制因子-1(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)、 $\alpha 2(I)$ 胶原基因的转录, HSC 内的 Smad2 以自分泌方式活化, 随后诱导 Smad7 表达, 增加的 Smad7 与 Smad2 结合阻止其作用, 终止 TGF β 的信号转导, 是 TGF β 信号通路的负反馈调节机制。但 HSC 转化为肌样成纤维细胞(myofibroblast, MFB)后则表现为 Smad2 的持续磷酸化, 抑制性 Smad7 表达水平低下, 因此不能抑制 Smad2 介导的肝纤维化信号, 这种

内源性 TGF β 诱导的 Smad2 持续活化及 Smad7 水平低下可能是肝纤维化进展的原因之一。

TGF β 对 HSC 与分化成熟的 MFB 也表现出不同的转化增生效应, 研究证实, 培养液中加入 TGF β , 则 HSC 出现胶原合成增加, Smad7 基因表达增加, 而 MFB 则无此现象; 分子生物学方法显示 HSC 和 MFB 均出现 T β R I、T β R II 表达, 但 MFB 对两种 TGF β 受体的亲和力明显下降, 且未发现 Smads 蛋白复合物向核内转移并与 DNA 结合的证据。

肝纤维化动物模型显示, 肝纤维化的进展往往伴随血清及组织中 TGF β 增加, HSC 数量进行性增多, Smad3 mRNA 表达量显著高于正常肝脏。肝纤维化各个时期 Smad3 mRNA 表达方式无显著差别, 但抑制性 Smad7 呈现相反结果, 即肝纤维化初期升高, 中晚期进行性下降, 这也许是肝纤维化持续进展的又一分子生物学基础。

对 Smad3 基因敲除鼠的研究发现, 给予四氯化碳刺激后 72 h, HSC 中 α 1 (I)、 α 2 (I) mRNA 表达水平分别下降为野生型的 42 % 及 64 %, 而 α 平滑肌动蛋白(smooth muscle alpha-actin, α -SMA)表达水平略高于野生型 HSC。体外培养 Smad3 基因敲除鼠的 HSC 则 α 1 (I) mRNA 表达水平下降为野生型的 73 %, α -SMA 表达水平相同; 表明 HSC 合成最大量的 I 型胶原需要 Smad3 的作用, 其活化则可能通过不依赖 Smad3 的途径。另一项研究显示 MFB 内 Smad3 持续活化, 且不需配体的刺激即在胞核中持续存在, 即使 Smad7 过度表达亦不能影响 α 2 (I) 与 PAI-1 基因的转录^[15]。还有研究发现, MFB 表现出 T β R I 的持续活化, 导致 TGF β 反应的启动子转录激活, 进而 ECM 合成增加, 产生 TGF β 的促纤维化效应。这些研究表明, TGF β 对实质细胞与间质细胞的效应不一致, 对急、慢性肝损伤时 HSC 的效应也因其活化状态不同而有显著差别, 因此, 病理性胶原转录增加与 TGF β -Smad 通路功能异常有关, 尽管其确切的分子机制不明, 但至少部分说明慢性肝损伤进展为肝纤维化及肝纤维化病程迁延不愈与 TGF β 的促纤维化效应有关, 区别肝损伤的不同病程有助于选择合适的干预手段^[19, 20]。

5 HBV 感染与 TGF β -Smad 信号转导通路

HBV 感染是慢性肝炎、肝纤维化的主要病因之一, 其 X 基因编码产物 X 蛋白(protein X, pX)可刺激 HBV 增强子的转录, 并通过其独特的 DNA 顺式作用元件活化多种其他病毒及细胞基因启动子的转录, 已发现 pX 可结合 NF- κ B、CREB/ATF、p53、AP1、AP2、Egr-1, 还可与多种前启动复合物(preinitiation complex, PIC)成分如 II 型 RNA 多聚酶、TATA 结合蛋白(TATA binding protein)、转录因子 II H(transcription factor II H, TF II H)、TF II B 等相互作用, pX 通过这些作用影响 HBV 的复制, 扰乱宿主细胞的生长控制和 DNA 修复功能, 成为一个引人注目的癌蛋白。近年研究发现, pX

在 HBV 慢性感染引起肝纤维化的过程中也发挥重要作用, 并与 TGF β 信号通路密切相关^[21]。

前已述及, CBP 和 p300 蛋白是 Smad 发挥作用最重要的转录辅激活蛋白。在 Smad4N 端 MH1 区含有结合 pX 的结构域, pX 可与 TF II B、Smad4 及 p300 蛋白形成稳定的复合物, 促进 Smad4 的核转位。对 NIH3T3 细胞的研究显示, 给予 TGF β 刺激后, Smad4 的核转位增加, 而转导了 pX 基因的 NIH3T3 pX 细胞即使没有 TGF β 刺激, 也出现 Smad4 的核转位, 加入 TGF β 后 Smad4、Smad3 的核转位更显著多于 NIH3T3 细胞。这些研究表明, pX 作为 Smad 的转录辅激活蛋白增强 Smad 复合物的转录活性, 促进 TGF β -Smad 信号通路靶基因的转录, 特别是产生 ECM 的基因以及 TGF β 基因的转录, 以自分泌、旁分泌方式活化被 HBV 感染的细胞, 增加 ECM 合成, 最终导致肝纤维化、肝硬化。近期报道活动素亦参与肝纤维化病程, 在肝纤维化、肝硬化大鼠其表达明显增加, 而 pX 不仅增强 TGF β 的信号, 还可增强活动素和 BMP 的信号, 可能也参与了 HBV 致肝纤维化的漫长病程^[21]。

6 TGF β -Smad 信号转导通路与肝纤维化防治

正因为 TGF β -Smad 信号转导通路在肝纤维化发病中起着举足轻重的作用, 干预该信号通路就成为肝纤维化防治的理想选择^[22-43], 其中一些方法已经取得了满意的结果, 主要的有以下 2 类: 即 TGF β 1 受体水平和受体后信号转导分子水平的调控。

6.1 受体水平的调控 (1)可溶性 T β II R: 通过与细胞膜 T β II R 竞争性结合 TGF β , 抑制 TGF β 信号的转导, 在肝纤维化动物模型中已取得初步疗效^[44-46]。(2)转染截短的 T β II R 基因: 转染的 T β II R 缺少大部分胞内段, 因而失去酶活性, 不能活化 T β I R, 从而阻断 TGF β 信号的转导。但使用腺病毒载体可诱导机体迅速产生中和性抗体而失效, 且存在剂量依赖的毒性, 限制了这一方法的研究^[1]。(3)重组 T β II R: 将人 IgG 与 T β II R 胞外部分拼接, 形成的嵌合分子可阻止 TGF β 的信号向胞内传导^[47]。(4)TGF β 中和抗体: 仅对动物实验性肾纤维化有效^[1]。(5)重组 LAP: 能够阻止活性 TGF β 过度表达引起的抗有丝分裂效应, 未观察抗纤维化疗效。(6)反义 TGF β : 利用逆转录病毒载体 PLATSN 将反义 TGF β 基因导入 HSC 细胞株 LI90, 可见 LI90 自分泌 TGF β 及产生 ECM 减少, 目前限于细胞实验^[48]。(7)减少 TGF β 的产生: 目前已报道许多西药^[49-51]、中药制剂^[52-65]能够降低肝脏 TGF β mRNA 水平, 减少 TGF β 的产生, 是颇有希望的抗纤维化措施之一。

6.2 受体后信号转导分子水平的调控 如前所述 Smads 与 Smad7 表达失衡是肝纤维化发生的分子基础之一, 增加 Smad7 的表达或降低 R-Smads 的表达水平是理论上可行的基因治疗策略。将 tandem CAGACA 重复结构插入 CoLLA2 启动因子的 CAGA motif 区域后, 可显著降低

TGF β 1 诱导的转录反应; 应用 Smad2、3、4 的反义寡聚核苷酸或 cDNA 亦可有效阻断或抑制 TGF β 1 的生物学功能. 另有实验证实转染外源性 Smad7 的细胞失去了对 TGF β 1 的反应性效应; 将 Smad7 RNA 注射入非洲蟾蜍胚胎, 活动素与 TGF β 1 的效应被阻断; 以 RGD 三肽引物与 Smad7 基因合并构建重组质粒导入 HSC 中, HSC 中 RGD-Smad7 mRNA 表达明显增加, HSC 培养液中 III 型胶原水平明显降低.

尽管 TGF β -Smads 信号通路相关的基因治疗方法仍处于初始阶段, 其基础理论有待进一步研究, 基因干预方法有待进一步完善, 但已为肝纤维化防治提供了新的选择, 显示出其光明的前景和活跃的生命力. 作为最重要的促纤维化细胞因子之一, TGF β 也具有一般细胞因子发挥作用的网络性、多效性特点, 单纯干预 TGF β -Smad 信号通路似乎不足以逆转肝纤维化病程, 并且干预 TGF β 信号通路有可能导致细胞分化异常, 从而出现细胞生物学行为变化, 应给予足够重视.

总之, TGF β -Smads 信号转导通路与肝纤维化的发生、发展密切相关^[66], 虽然他在肝纤维化发生过程中的许多分子细节尚未阐明, 但众多的研究均已提示 TGF β 为首要的促纤维化因子之一, 对 TGF β -Smad 信号转导通路的深入研究不仅有助于进一步阐明肝纤维化的发病机制, 也为肝纤维化的防治研究提供了重要的途径^[67-77].

7 参考文献

- Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor β and the liver. *Hepatology* 2001;34:859-867
- 秦建平, 蒋明德. 肝星状细胞的表型及调控与肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2001;9:801-804
- 刘芳, 刘金星. 转化生长因子 β 1 在肝纤维化中的作用. *世界华人消化杂志* 2000;8:86-88
- Schuppan D, Porov Y. Hepatic fibrosis: From bench to bedside. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl 3):S300-S305
- Lang A, Brenner DA. Gene regulation in hepatic stellate cell. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:173-179
- Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:793-807
- 姜慧卿, 张晓岚. 肝纤维化的发生机制. *世界华人消化杂志* 2000;8:687-689
- Kinnman N, Andersson U, Hultcrantz C. In situ expression of transforming growth factor-beta 1-3, latent transforming growth factor-beta binding protein and tumor necrosis factor-alpha in liver tissue from patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1294-1300
- Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:618-633
- 史永军, 田宇彬, 赵清喜. Smads 蛋白家族的研究现状. *中华腹部疾病杂志* 2002;2:497-500
- 吴建新, 孟祥军, 陈源文, 李定国, 陆汉明. Smads 信息分子与肝星状细胞的活化. *胃肠病学和肝病学杂志* 2002;11:197-199
- Stopa M, Benes V, Ansorge W, Gressner AM, Dooley S. Genomic locus and promoter region of rat Smad7, an important antagonist of TGF beta signaling. *Mamm Genome* 2000;11:169-176
- 周馨, 李宣海, 李定国. 库普弗细胞与肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2002;10:65-98
- Schnabl B, Kweon YO, Frederick JP, Wang XF, Rippe RA, Brenner DA. The role of Smad3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2001;34:89-100
- Inagaki Y, Mamura M, Kanamaru Y, Greenwel P, Nemoto T, Takehara K, Ten Dijke P, Nakao A. Constitutive phosphorylation and nuclear localization of Smad3 are correlated with increased collagen gene transcription in activated hepatic stellate cells. *J Cell Physiol* 2001;187:117-123
- Tahashi Y, Matsuzaki K, Date M, Yoshida K, Furukawa F, Sugano Y, Matsushita M, Himeno Y, Inagaki Y, Inoue K. Differential regulation of TGF-beta signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury. *Hepatology* 2002;35:49-61
- Dooley S, Delvoux B, Streckert M, Bonzel L, Stopa M, ten Dijke P, Gressner AM. Transforming growth factor beta signal transduction in hepatic stellate cells via Smad2/3 phosphorylation, a pathway that is abrogated during in vitro progression to myofibroblasts. TGF beta signal transduction during transdifferentiation of hepatic stellate cells. *FEBS Lett* 2001;502:4-10
- 许伟华, 吕晓霞, 朱菊人. 肝纤维化大鼠肝星状细胞凋亡的体内研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:972-974
- Okuno M, Akita K, Moriwaki H, Kawada N, Ikeda K, Kaneda K, Suzuki Y, Kojima S. Prevention of rat hepatic fibrosis by the protease inhibitor, camostat mesilate, via reduced generation of active TGF-beta. *Gastroenterology* 2001;120:1784-1800
- Nakamura T, Sakata R, Ueno T, Sata M, Ueno H. Inhibition of transforming growth factor beta prevents progression of liver fibrosis and enhances hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine-treated rats. *Hepatology* 2000;32:247-255
- Lee DK, Park SH, Yi Y, Choi SG, Lee C, Parks WT, Cho H, de Caestecker MP, Shaul Y, Roberts AB, Kim SJ. The hepatitis B virus encoded oncoprotein pX amplifies TGF-beta family signaling through direct interaction with Smad4: potential mechanism of hepatitis B virus-induced liver fibrosis. *Genes Dev* 2001;15:455-466
- Schuppan D, Koda M, Bauer M, Hahn EG. Fibrosis of liver, pancreas and intestine: common mechanisms and clear targets? *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:366-370
- 蒋树林, 姚希贤, 孙玉凤. 肝纤维化的治疗. *世界华人消化杂志* 2000;8:684-686
- Kang KW, Choi SH, Ha JR, Kim CW, Kim SG. Inhibition of dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis by [5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1, 2-dithiol-3-thione] (oltipraz) in rats: suppression of transforming growth factor-beta1 and tumor necrosis factor-alpha expression. *Chem Biol Interact* 2002;139:61-77
- Sato M, Kakubari M, Kawamura M, Sugimoto J, Matsumoto K, Ishii T. The decrease in total collagen fibers in the liver by hepatocyte growth factor after formation of cirrhosis induced by thioacetamide. *Biochem Pharmacol* 2000;59:681-690
- Rivera CA, Bradford BU, Hunt KJ, Adachi Y, Schrum LW, Koop DR, Burchardt ER, Rippe RA, Thurman RG. Attenuation of CCl (4)-induced hepatic fibrosis by GdCl(3) treatment or dietary glycine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:200-207
- Garcia L, Hernandez I, Sandoval A, Salazar A, Garcia J, Vera J, Grijalva G, Muriel P, Margolin S, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2002;37:797-805
- Neuman MG, Benhamou JP, Bourliere M, Ibrahim A, Malkiewicz I, Asselah T, Martinot-Peignoux M, Shear NH, Katz GG, Akremi R, Benali S, Boyer N, Lecomte L, Le Breton V, Le Guludec G, Marcellin P. Serum tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta levels in chronic hepatitis C patients are immunomodulated by therapy. *Cytokine* 2002;17:108-117
- Bissell DM. Chronic liver injury, TGF-beta, and cancer. *Exp Mol Med* 2001;33:179-190
- Kanzler S, Baumann M, Schirmacher P, Dries V, Bayer E, Gerken G, Dienes HP, Lohse AW. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta. *J Viral Hepat* 2001;8:430-437
- Jia JD, Bauer M, Cho JJ, Ruehl M, Milani S, Boigk G, Riecken EO, Schuppan D. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen alpha1(I) and TIMP-1. *J Hepatol* 2001;35:392-398
- Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y, Kelemen LI, Horn MJ, Adamson MD, Purdie DM, Powell EE. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001;121:148-155

- 33 Paizis G, Gilbert RE, Cooper ME, Murthi P, Schembri JM, Wu LL, Rumble JR, Kelly DJ, Tikellis C, Cox A, Smallwood RA, Angus PW. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on experimental hepatic fibrogenesis. *J Hepatol* 2001;35:376-385
- 34 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001;34:745-750
- 35 Di Sario A, Bendia E, Svegliati Baroni G, Ridolfi F, Casini A, Ceni E, Saccomanno S, Marziani M, Trozzi L, Sterpetti P, Taffetani S, Benedetti A. Effect of pirfenidone on rat hepatic stellate cell proliferation and collagen production. *J Hepatol* 2002;37:584-591
- 36 Li CX, Li L, Lou J, Yang WX, Lei TW, Li YH, Liu J, Cheng ML, Huang LH. The protective effects of traditional Chinese medicine prescription, Han-Dan-Gan-Le, on CCl₄-induced liver fibrosis in rats. *Am J Chin Med* 1998;26:325-332
- 37 Shimizu I. Sho-saiko-to: Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:D84-D90
- 38 Liu P, Hu YY, Liu C, Zhu DY, Xue HM, Xu ZQ, Xu LM, Liu CH, Gu HT, Zhang ZQ. Clinical observation of salvianolic acid B in treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2002;8:679-685
- 39 Xu JW, Gong J, Chang XM, Luo JY, Dong L, Hao ZM, Jia A, Xu GP. Estrogen reduces CCl₄-induced liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol* 2002;8:883-887
- 40 Shimizu I. Antifibrogenic therapies in chronic HCV infection. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2001;1:227-240
- 41 康文臻, 谢玉梅, 聂青和, 张岩, 郝春秋, 王久平, 陈伟红. 苦参素对实验性大鼠肝纤维化防治作用的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:195-198
- 42 杨新波, 黄正明, 王建华. 肝纤维化的药物治疗. 世界华人消化杂志 2002;10:956-957
- 43 Zhong Z, Froh M, Wheeler MD, Smutney O, Lehmann TG, Thurman RG. Viral gene delivery of superoxide dismutase attenuates experimental cholestasis-induced liver fibrosis in the rat. *Gene Ther* 2002;9:183-191
- 44 George J, Roulot D, Koteliensky VE, Bissell DM. In vivo inhibition of rat stellate cell activation by soluble transforming growth factor β type II receptor: a potential new therapy for hepatic fibrosis. *Medical Sciences* 1999;96:12719-12724
- 45 Yata Y, Gotwals P, Koteliensky V, Rockey DC. Dose-dependent inhibition of hepatic fibrosis in mice by a TGF- β soluble receptor: implications for antifibrotic therapy. *Hepatology* 2002;35:1022-1030
- 46 Ueno H, Sakamoto T, Nakamura T, Qi Z, Astuchi N, Takeshita A, Shimizu K, Ohashi H. A soluble transforming growth factor beta receptor expressed in muscle prevents liver fibrogenesis and dysfunction in rats. *Hum Gene Ther* 2000;11:33-42
- 47 Arias M, Lahme B, Van de Leur E, Gressner AM, Weiskirchen R. Adenoviral delivery of an antisense RNA complementary to the 3' coding sequence of transforming growth factor-beta1 inhibits fibrogenic activities of hepatic stellate cells. *Cell Growth Differ* 2002;13:265-273
- 48 Jiang W, Wang J, Yang C, Wang Y, Liu W, He B. Effects of antisense transforming growth factor beta receptor 1 expressing plasmid on pig serum-induced rat liver fibrosis. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2002;82:1160-1164
- 49 刘成海, 李风华, 顾宏图, 胡义扬, 刘平, 刘成. γ - 干扰素对大鼠二甲基亚硝胺肝纤维化肝脏胶原代谢的作用. 世界华人消化杂志 2002;10:313-316
- 50 黄正明, 杨新波, 于仁变. 肝硬化的药物治疗. 世界华人消化杂志 2002;10:957-958
- 51 潘勤, 李定国, 汪余勤, 徐芳芹. 生长抑素对肝星状细胞的影响机制. 世界华人消化杂志 2002;10:1250-1252
- 52 胡怡秀, 刘秀英, 丘丰, 胡余明, 周月婵, 臧雪冰, 聂焱. 甘泰康对抗大鼠免疫性肝纤维化的实验研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1460-1462
- 53 姚欣, 姚希贤, 修贺明, 高君萍, 张玉琢. 活血化淤中药益肝浓缩煎剂对大鼠肝纤维化的作用. 世界华人消化杂志 2002;10:544-548
- 54 郭传勇, 申振宇, 钟敏章, 钱珍华. 清肝饮对大鼠肝纤维化 N - 乙酰 - β - 氨基葡萄糖苷酶活性的影响. 世界华人消化杂志 2002;10:227-238
- 55 赵稳兴, 陈志明, 候辉, 梁崇礼, 庞荣清, 赵彬, 陈志龙. 木犀草素降低 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化. 世界华人消化杂志 2002;10:779-782
- 56 贺德, 曾志良, 曹建华, 彭爱军, 向红霞. 阿魏酸钠抗大鼠肝纤维化. 世界华人消化杂志 2002;10:240-241
- 57 刘玉侃, 沈薇. 虫草菌丝对大鼠实验性肝纤维化肝细胞增生的影响. 世界华人消化杂志 2002;10:388-391
- 58 崔云华, 王晓玲, 刘晴, 刘平. 丹参酸乙的抗氧化作用对大鼠肝星状细胞增生的影响. 世界华人消化杂志 2002;10:317-319
- 59 孙玉凤, 姚希贤, 蒋树林. 肝纤维化的中医中药治疗. 世界华人消化杂志 2000;8:686-687
- 60 Liu CH, Hu YY, Wang XL, Liu P, Xu LM. Effects of salvianolic acid-A on NIH/3T3 fibroblast proliferation, collagen synthesis and gene expression. *World J Gastroenterol* 2000;6:361-364
- 61 Du WD, Zhang YE, Zhai WR, Zhou XM. Dynamic changes of type I, III and IV collagen synthesis and distribution of collagen-producing cells in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 1999;5:397-403
- 62 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 陈晓斌, 徐辉, 王钊, 熊碧君. 复方红景天对大鼠肝组织转化生长因子 β_1 mRNA 表达的影响. 中国中西医结合消化杂志 2002;10:138-141
- 63 崔巍, 苏小林, 傅宝玉. 抗纤复方 I 号抗酒精性肝病的实验研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1245-1249
- 64 刘诗权, 于皆平, 罗和生, 冉宗学. 银杏叶萃取物对大鼠纤维化肝脏 NF - κ B 的影响. 世界华人消化杂志 2002;10:922-926
- 65 蒋树林, 姚希贤, 吕涛. 丹参抑制大鼠肝纤维化线粒体脂质过氧化. 世界华人消化杂志 2002;10:1253-1256
- 66 Kusunose M, Qiu B, Cui T, Hamada A, Yoshioka S, Ono M, Miyamura M, Kyotani S, Nishioka Y. Effect of Sho-saiko-to extract on hepatic inflammation and fibrosis in dimethylnitrosamine induced liver injury rats. *Biol Pharm Bull* 2002;25:1417-1421
- 67 Guo MZ, Li XS, Xu HR, Mei ZC, Shen W, Ye XF. Rhein inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:739-744
- 68 Yuen MF, Norris S, Evans LW, Langley PG, Hughes RD. Transforming growth factor-beta 1, activin and follistatin in patients with hepatocellular carcinoma and patients with alcoholic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:233-238
- 69 Wei HS, Li DG, Lu HM, Zhan YT, Wang ZR, Huang X, Zhang J, Cheng JL, Xu QF. Effects of AT1 receptor antagonist, losartan, on rat hepatic fibrosis induced by CCl₄(4). *World J Gastroenterol* 2000;6:540-545
- 70 Raetsch C, Jia JD, Boigk G, Bauer M, Hahn EG, Riecken EO, Schuppan D. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut* 2002;50:241-247
- 71 Murata T, Arai S, Nakamura T, Mori A, Kaido T, Furuyama H, Furumoto K, Nakao T, Isobe N, Imamura M. Inhibitory effect of Y-27632, a ROCK inhibitor, on progression of rat liver fibrosis in association with inactivation of hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2001;35:474-481
- 72 Williams EJ, Benyon RC, Trim N, Hadwin R, Grove BH, Arthur MJ, Unemori EN, Iredale JP. Relaxin inhibits effective collagen deposition by cultured hepatic stellate cells and decreases rat liver fibrosis in vivo. *Gut* 2001;49:577-583
- 73 Kang KW, Ha JR, Kim CW, Kim ND, Kim SG. 2-(Allylthio) pyrazine, a cancer chemopreventive agent, inhibits liver fibrosis induced by dimethylnitrosamine in rats: role of inhibition of transforming growth factor-beta1 expression. *Pharmacol Toxicol* 2001;89:23-29
- 74 Wells RG. Fibrogenesis. V. TGF- β signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G845-G850
- 75 Wu J, Zern MA. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2000;35:665-672
- 76 Flisiak R, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D. Circulating transforming growth factor beta(1) as an indicator of hepatic function impairment in liver cirrhosis. *Cytokine* 2000;12:677-681
- 77 Fujimoto J. Gene therapy for liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:D33-36



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

