

肝纤维化与TGF- β 和以其为靶位点的治疗策略

谭淑萍, 吴晓东

■背景资料

肝纤维化是几乎各种慢性肝病的共同病理基础, 近年来引起了特别的重视, 成为肝脏疾病的研究热点, TGF- β 能够调节细胞生长和分化, 在肝纤维化的发生、发展过程中起重要作用, 是最重要的促肝纤维化细胞因子之一, TGF- β -Smads信号转导通路与肝纤维化的发病机制具有密切关系, 为肝纤维化的防治与治疗提供了新的有效途径。

谭淑萍, 中国科学院研究生院 北京市 100049 本元正阳基因技术有限公司 北京市 100176
吴晓东, 中国科学院研究生院 北京市 100049
通讯作者: 吴晓东, 100049, 北京市, 中国科学院研究生院.
wuxd@gucas.ac.cn
电话: 010-88256349
收稿日期: 2006-06-19 接受日期: 2006-08-14

摘要

肝纤维化是细胞外基质(ECM)在肝脏中过量堆积的结果, 是几乎各种慢性肝病的共同病理基础. 转化生长因子 β (TGF- β)是一类能够调节细胞生长和分化的多肽, 在肝纤维化的发生、发展过程中起着重要作用, 是最重要的促肝纤维化细胞因子之一. 在细胞及分子水平上, 肝纤维化主要以肝星状细胞(HSC)的活化和TGF- β 的异常活性为特征. TGF- β -Smads信号转导通路是肝纤维化的发病机制具有密切关系, 为肝纤维化的防治与治疗提供了新的有效途径. 我们综述了肝纤维化与TGF- β -Smads信号转导通路的关系和以TGF- β 为靶位点进行肝纤维化的治疗策略.

关键词: 肝纤维化; 转化生长因子 β ; 信号转导; 治疗

谭淑萍, 吴晓东. 肝纤维化与TGF- β 和以其为靶位点的治疗策略. 世界华人消化杂志 2006;14(32):3126-3130
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3126.asp>

0 引言

肝纤维化由肝脏受到慢性损伤引起的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的堆积所致, 这也是多种慢性肝脏疾病的特征^[1], ECM的堆积构成纤维疤痕, 破坏了肝脏的结构, 并发生肝实质细胞的结节, 导致肝硬化, 从而导致肝细胞的功能紊乱. 严重的肝纤维化导致肝硬化、肝衰竭等并常伴有肝脏移植^[2]. 肝纤维化的细胞和分子生物学机制研究已经取得较大的进展, 随着对这些机制与通路的理解, 在损伤、信号转导、活化和基因表达中的关键步骤被分子特征和其他分子或者基因治疗手段靶向化^[3], 使严重的肝纤维化被证实是可逆的^[4], 这激励了研究者去研发新的抗纤维化药物.

1 肝纤维化

肝纤维化是指肝脏内纤维性结缔组织异常增生, 是一种“创伤愈合”的慢性渐进的病理过程, 由于乙醇、缺血、寄生虫、HBV和HCV病毒感染、自体免疫攻击、非酒精性脂肪肝病、药物治疗, 以及肝毒素等因素诱发肝细胞损伤, 导致Kupffer细胞和其他类型肝细胞释放细胞因子和可溶因子, 这些因子导致肝星状细胞(hepatocellular stellate cell, HSC)或肝成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)活化与膨胀, 合成大量ECM, 伴随慢性损伤和纤维化, 肝脏的结构和新陈代谢受到破坏, 最后出现硬化和肝癌^[3,5].

1.1 肝纤维化的形成机制 引起肝纤维化的刺激因素有物理的、化学的和生物等几个方面, 近年来的研究认为, HSC在这些刺激因素作用下引起的激活, 是肝纤维化发生发展的中心环节^[5]. HSC的激活可分为启动(initiation)和持久化(perpetuation)两个阶段. 在启动阶段, 肝细胞受损后释放丝裂原蛋白, 旁分泌作用于HSC, 引起HSC的增殖, 并使肝细胞生长丧失接触抑制, 随后, 活化的Kupffer细胞、内皮细胞及血小板释放细胞因子, 如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等, 促进HSC激活, 转化为肌成纤维细胞, 继而进入激活的持久化阶段, 在持久化阶段, HSC维持激活状态并产生纤维化, 此时, MFB分泌的TGF- β 和TGF- α 作用于其自身, 并促使未转化的HSC向肝成纤维细胞转化. TGF- β 是最主要的致病因子, 可以激活转录因子NF- κ B, 引起一系列靶基因的激活, 同时, MFB可产生 α -平滑肌收缩蛋白和多种ECM, 沉积于肝细胞间隙中, 是纤维化过程中ECM的主要来源. 激活的HSC还可以通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)及其抑制物(inhibitors of metalloproteinases, IMP), 引起ECM的增生和异常降解, 从而导致基质重构, 引起肝小叶的破坏. ECM还可能和整合素(integrin)相互作用, 影响有关细胞的结构与功能, 诱导基因表达, 刺激细胞的增殖, 进一步促

进肝纤维化的发展。

1.2 介导肝纤维化的胞内信号通路 调控肝纤维化的细胞内通路的数据主要来自于用培养的HSC细胞进行的研究。其细胞内通路的作用, 在用基因剔除小鼠进行的实验性纤维发生模型的研究中得到了发展^[6-7]。几个mitogen激活的蛋白激酶调控了HSC细胞的主要纤维化活性。研究证实, 实验刺激下导致肝损伤的细胞外调控激酶, 调节了HSC的增殖和转移^[8]。相反, c-Jun N-端粒酶调节了肝细胞的凋亡, 同时分泌发炎细胞因子^[9-10]。病灶性黏附激酶PI3K-Akt信号通路介导了HSC收缩导致的纤维化作用^[8]。TGF- β 1活化Smads信号通路刺激了实验性的肝纤维化, 是一个有潜力的肝纤维化治疗靶向^[11-12]。研究表明, PPAR通路也调控HSC活化和实验性的肝纤维化, PPAR- γ 配体抑制了HSC的肝纤维化作用, 并在体内实验中削弱了肝纤维化^[13-14]。NF- κ B在肝纤维化中可能有抑制作用^[15-16]。在HSC活化中, 还有其他转录因子可能参与了肝纤维化发生^[17]。近年的研究显示, 肝细胞内通路被Toll-like受体和 β -cathepsin信号化^[18-19]。

2 TGF- β -Smads信号转导通路与肝纤维化

在肝纤维化发生、发展过程中, TGF- β 具有活化HSC、促进胶原蛋白基因表达、促进ECM合成与沉积等作用, 是肝纤维化最重要的始动因子之一^[20-23]。大量研究证实, TGF- β -Smads信号转导通路是TGF- β 发挥生物学作用的主要通路。

2.1 TGF- β -Smads信号转导通路组成 哺乳动物TGF- β 共有3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。正常成人肝脏的肝窦内皮细胞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表达; HSC正常状态下表达极少的TGF- β 。肝损伤后, 3种TGF- β 表达均显著增加, 是肝损伤时TGF- β 的主要来源^[24-25]。

HSC表面的TGF- β 超家族的受体有I型和II型两种类型, 其总体结构非常相似, 分别由N端区、胞外的富含半胱氨酸区、短的跨膜区、胞内的丝氨酸/苏氨酸激酶区和短的C端区组成。I型和II型两种类型受体分别由503个和567个氨基酸残基组成的受体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 二者形成异源二聚体^[5,20]。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, 典型的T β R I受体是激活素受体样的激酶5蛋白, 他被活化后成为丝氨酸/苏氨酸激酶, 将信号向细胞内传导。 β 聚糖(beta-glycan, 即先前的TGF- β III型受体)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-3结合而不与TGF- β 2结合。

Smad蛋白有8种, 根据功能不同分为3类: 一是受体调节型Smad(R-Smad), 有Smad1, 2, 3, 5, 8; 二是通用型Smad(Co-Smad), 有Smad4; 三是抑制型Smad(I-Smad), 有Smad6, 7。在3类Smad中, 只有R-Smad能被I型受体直接磷酸化激活。Smad2, 3转导TGF- β 信号, Smad1, 5, 8转导BMP信号, Smad6抑制BMP的信号转导, Smad7则对TGF- β 与BMP信号转导都有抑制作用。TGF- β -Smads信号通路中各型Smads分子之间的作用精确协调, 共同完成生理及病理状态下TGF- β 的生物学效应。

2.2 TGF- β 信号转导的过程 首先, 由TGF- β 配体结合到细胞表面的TGF- β 的II型受体, 形成异源三聚体, II型受体磷酸化I型受体的丝氨酸/苏氨酸激酶区而激活I型受体, I型受体再次磷酸化而激活Smads蛋白, 激活的Smads蛋白进入细胞核, 和其他的核调节因子结合, 调节目的基因的转录^[22]。TGF- β 信号转导的具体过程为: (1)配体与受体结合: TGF- β 和II型受体有很高的亲和力, II型受体的胞外配体结合域首先和TGF- β 结合, 再和I型受体结合, 形成由1个配体二聚体、4个受体分子的受体配体复合物; (2)受体活化: 配体和受体的结合, 诱导受体胞内激酶域的结构发生变化, 从而磷酸化激活。II型受体可自我磷酸化, 处于持续活化状态, 目前自我磷酸化而持续活化的机制不明。活化的II型受体磷酸化I型受体GS区域的TTSGSGSG序列的多个丝氨酸/苏氨酸残基, 使其活化^[26]; (3)活化的T β R I使受体调节型Smads (R-Smad, 即Smad2、Smad3)磷酸化; (4)磷酸化的R-Smad与受体分离后, 和Smad 4结合, 形成Smad复合物进入细胞核, 完成Smad的核质穿梭; (5)Smad与DNA的结合及目的基因的选择: 与目标基因DNA结合, 调节其表达; (6)Smad蛋白转导信号的中止: 活化

■创新盘点

本文综述肝纤维化与TGF- β -Smads信号转导通路的关系, 讨论以TGF- β 为靶位点进行肝纤维化的治疗策略。

■同行评价

本文体现了近年肝纤维化的研究热点,文章表述清晰,总体水平较先进。

的R-Smad在磷酸酶作用下去磷酸而失活,通过泛素化和蛋白酶介导的降解来中止Smad蛋白转导的信号^[27]。Smad7可通过与R-Smad竞争性结合Smad4,从而阻断其信号转导作用。

2.3 TGF- β 信号转导的调控 在细胞中, TGF- β 信号的转导的每一步都存在着精确的调控。从信号开始到结束,如配体与受体结合、受体与Smads蛋白结合、Smads蛋白活化、Smads蛋白与DNA结合,以及转录控制等,有精确、复杂的调节^[27],以保证细胞信号转导的准确。从总体上说,涉及肝纤维化的细胞信号通路调节可以分为两类,一是TGF- β 信号通路本身的调节,二是与其他信号通路间的对话。在TGF- β 信号通路本身的调节中,有许多因子参与,如 β -聚糖、SARA(Smad anchor for receptor activation)、Disabled-2、Axin、ELF β 、FKBP12、Noggin和BAMBI(BMP and activin membrane bound inhibitor)等。在与其他信号通路间的关系上, TGF- β 信号与EGF、IFN- γ 、TNF、P38、JNK、Ras和Myc相互作用与影响,构成了复杂的信号网络,这也是目前研究的热点和重点。这两类调节都存在正性调节和负性调节。

2.4 TGF- β -Smads信号转导通路与HSC表型 HSC激活增生转化是肝纤维化的中心环节, TGF- β 是这一病理过程中必需的生物调节因子, Smads又是TGF- β 唯一的作用底物,故TGF- β -Smads信号通路与HSC产生的影响引起人们的极大关注^[11,28]。已知肝纤维化时, HSC是大量ECM的主要来源,肝细胞仅产生少量ECM。深入的研究揭示,在HSC内, Smad3 Sp1共同结合于 $\alpha 2(I)$ 胶原基因序列-313至-255位点,该位点有很强的增强子活性,结合Smad3 Sp1后胶原基因表达明显增加;而肝实质细胞则由Sp3结合于此位点,且不表现增强子活性,可能是导致不同细胞对TGF- β 刺激产生不同的胶原合成效应的原因之一。TGF- β 在肝损伤的不同时期也产生不同的效应^[29-30]。

3 以TGF- β 信号通路为靶位点的治疗策略

TGF- β 是提高肝纤维化最有效的细胞因子,他抑制了肝细胞的增殖,激发了HSC的活化,促进了ECM的产生,并调节肝细胞的凋亡^[22]。Smad3基因敲除小鼠没有发生肝纤维化^[31]。然而,过度表达TGF- $\beta 1$ 的小鼠,比野生小鼠更快发生了肝纤维化,撤出纤维化刺激因子后恢复更慢^[32-33]。许多不同分子治疗策略集中在通过阻止其合成,

用TGF- β 结合蛋白、可溶性受体,或者靶向他的下游信号转导通路,以抑制TGF- β 的作用。

3.1 以TGF- $\beta 1$ 为靶分子的抗肝纤维化 基于以上对肝纤维化分子机制的认识,可以从以下几方面入手,来以TGF- $\beta 1$ 为靶分子的抗肝纤维化:抑制TGF- $\beta 1$ 的产生;中和TGF- $\beta 1$ 蛋白的抗体;阻断TGF- β II型受体;调节胞内信号转导分子Smads的表达。针对TGF- $\beta 1$ 的治疗,可分为以下几种:(1)将TGF- $\beta 1$ 的反义核酸基因转移到HSC中。将人的TGF- $\beta 1$ 的cDNA反方向插入逆转录病毒载体,构成编码TGF- $\beta 1$ 反义RNA的逆转录载体pLATSN,然后转移入人的HSC,能抑制HSC的活性,减少内源性TGF- $\beta 1$ mRNA和ECM的产生;(2)采用内源性的可溶TGF- $\beta 1$ 受体阻断TGF- $\beta 1$ 信号的传导。Ueno *et al*^[34]构建了一种能表达装配在人IgG Fc段的TGF- β II型受体的腺病毒,然后将他转染到经DMN处理过的大鼠的臀大肌细胞中,在血液中可测得可溶性受体的表达,能抑制肝中TGF- $\beta 1$ 信号,明显改善纤维化症状,并且没有副作用;(3)就是使用TGF- $\beta 1$ 的抑制剂,如Decorin(一种蛋白多糖),可以抵抗组织的纤维化。Isaka *et al*^[35]将Decorin的cDNA转移到患有肾小球性肾炎的大鼠的臀肌细胞中,臀肌细胞中Decorin mRNA和蛋白的含量大大增加,并在肾内有Decorin的存在,而TGF- $\beta 1$ mRNA和TGF- $\beta 1$ 的含量显著下降,细胞基质的积聚减少,表明对肾小球性肾炎引起的纤维化有良好的治疗效果。

上述方法都可以很好的改善纤维化症状,但使用TGF- $\beta 1$ 阻断法作基因治疗也有其特有的不足,因为有TGF- $\beta 1$ 参与的信号通路很多,其中有好几条与机体的创伤愈合等生理功能有关,阻断后将影响其正常的功能,导致创伤愈合缓慢,机体恢复能力下降。所以,必须找到TGF- $\beta 1$ 通路的特异性阻滞方法,阻断TGF- $\beta 1$ 诱导纤维化的通路,减少其他的不良反应。

3.2 TGF- β -Smads信号转导通路与肝纤维化防治 正因为TGF- β -Smads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。其中一些方法已经取得了满意的结果。所采用的靶向信号通路的策略为:破坏TGF- β 蛋白,妨碍T β R II,抑制T β R I和Smads3蛋白的消除等^[36]。其他的策略还包括Smads7的表达调控、TGF- β /Smads3通路的基因沉默和RNA干扰等。

在TGF- $\beta 1$ 受体水平调控方面,主要有如下

研究和实践: (1)可溶性T β R: 通过与细胞膜T β 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^[34,37]; (2)转染截短的T β R 基因: 转染的T β R 缺少大部分胞内段, 因而失去酶活性, 不能活化T β 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^[38]; (3)重组T β R: 将人IgG与T β 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; (4)TGF- β 中和抗体仅对动物实验性肾纤维化有效^[39]; (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pLATS_N, 将反义TGF- β 基因导入HSC 细胞株LI90, 可见LI 90自分泌TGF- β 及产生ECM减少. 目前仅限于细胞实验^[39]; (7)减少TGF- β 的产生: 已报道许多西药和中药制剂能够降低肝脏TGF- β mRNA水平, 减少TGF- β 的产生, 这是颇有希望的抗纤维化措施之一.

4 展望

TGF- β 的持续过表达是肝纤维化的一个关键调控事件, TGF- β 的潜在纤维化作用导致ECM合成, 抑制基质降解. TGF- β 还改变了其他细胞因子的数量和表达, 并潜在地提高ECM的产生, 因此, 抗TGF- β -Smads信号转导通路的策略, 有望成为治疗肝纤维化和重建肝细胞的手段. 虽然TGF- β -Smads抑制剂在体内和体外实验中被证实对抗肝纤维化有效, 但在用于临床之前, 他们仍需要进行详细的安全性和有效性验证. 由于Smads3在TGF- β -Smads信号转导通路中的重要作用, 通过靶向Smads3来阻断TGF- β -Smads信号转导通路的药物用以治疗肝纤维化, 可能副作用最小. 考虑到基因治疗的安全性、有效性和可能的副作用, 利用Smads3小分子抑制剂治疗肝纤维化是最有吸引力的策略. 传统中药也是一个有应用价值的领域, 已有相关报道^[40-41], 其机制可能是中药提取物阻断了TGF- β -Smads信号转导通路^[42].

总之, 随着人们对TGF- β -Smads信号转导通路的进一步了解, 将提高基于这个重要的细胞因子的调控途径来治疗肝纤维化的安全性和有效性. 对TGF- β -Smads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.

5 参考文献

- Friedman SL. Liver fibrosis—from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53
- Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654
- Prosser CC, Yen RD, Wu J. Molecular therapy for hepatic injury and fibrosis: where are we? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 509-515
- Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, Degott C, Belghiti J, Bernades P, Valla D, Ruszniewski P, Levy P. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001; 344: 418-423
- Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99
- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- Pinzani M. PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells. *Front Biosci* 2002; 7: d1720-d1726
- Marra F, Arrighi MC, Fazi M, Caligiuri A, Pinzani M, Romanelli RG, Efsen E, Laffi G, Gentilini P. Extracellular signal-regulated kinase activation differentially regulates platelet-derived growth factor's actions in hepatic stellate cells, and is induced by *in vivo* liver injury in the rat. *Hepatology* 1999; 30: 951-958
- Schwabe RF, Uchinami H, Qian T, Bennett BL, Lemasters JJ, Brenner DA. Differential requirement for c-Jun NH2-terminal kinase in TNFalpha- and Fas-mediated apoptosis in hepatocytes. *FASEB J* 2004; 18: 720-722
- Schwabe RF, Schnabl B, Kweon YO, Brenner DA. CD40 activates NF-kappa B and c-Jun N-terminal kinase and enhances chemokine secretion on activated human hepatic stellate cells. *J Immunol* 2001; 166: 6812-6819
- 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
- Dooley S, Hamzavi J, Breitkopf K, Wiercinska E, Said HM, Lorenzen J, Ten Dijke P, Gressner AM. Smad7 prevents activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2003; 125: 178-191
- Marra F, Efsen E, Romanelli RG, Caligiuri A, Pastacaldi S, Batignani G, Bonacchi A, Caporale R, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate pro-fibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 119: 466-478
- Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Trozzi L, Surrenti C, Casini A. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation *in vivo* and *in vitro*. *Gastroenterology* 2002; 122: 1924-1940
- Boya P, Larrea E, Sola I, Majano PL, Jimenez C, Civeira MP, Prieto J. Nuclear factor-kappa B in the liver of patients with chronic hepatitis C: decreased RelA expression is associated with enhanced fibrosis progression. *Hepatology* 2001; 34: 1041-1048
- Rippe RA, Schrum LW, Stefanovic B, Solis-Herruzo

- JA, Brenner DA. NF-kappaB inhibits expression of the alpha1(I) collagen gene. *DNA Cell Biol* 1999; 18: 751-761
- 17 Mann DA, Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation. *Gut* 2002; 50: 891-896
- 18 Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003; 37: 1043-1055
- 19 Canbay A, Guicciardi ME, Higuchi H, Feldstein A, Bronk SF, Rydzewski R, Taniai M, Gores GJ. Cathepsin B inactivation attenuates hepatic injury and fibrosis during cholestasis. *J Clin Invest* 2003; 112: 152-159
- 20 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
- 21 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙. TGF- β -Smads信号转导通路与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2003; 10: 1601-1605
- 22 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793-d807
- 23 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
- 24 Kinnman N, Andersson U, Hultcrantz R. In situ expression of transforming growth factor-beta1-3, 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
- 25 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
- 26 Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-791
- 27 Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700
- 28 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
- 29 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
- 30 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
- 31 Sanderson N, Factor V, Nagy P, Kopp J, Kondaiah P, Wakefield L, Roberts AB, Sporn MB, Thorgeirsson SS. Hepatic expression of mature transforming growth factor beta 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2572-2576
- 32 Kanzler S, Lohse AW, Keil A, Henninger J, Dienes HP, Schirmacher P, Rose-John S, zum Buschenfelde KH, Blessing M. TGF-beta1 in liver fibrosis: an inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis. *Am J Physiol* 1999; 276: G1059-G1068
- 33 Schnur J, Olah J, Szepesi A, Nagy P, Thorgeirsson SS. Thioacetamide-induced hepatic fibrosis in transforming growth factor beta-1 transgenic mice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 127-133
- 34 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
- 35 Isaka Y, Brees DK, Ikegaya K, Kaneda Y, Imai E, Noble NA, Border WA. Gene therapy by skeletal muscle expression of decorin prevents fibrotic disease in rat kidney. *Nat Med* 1996; 2: 418-23
- 36 Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis. *Liver Int* 2006; 26: 8-22
- 37 Yata Y, Gotwals P, Koteliensky V, Rockey DC. Dose-dependent inhibition of hepatic fibrosis in mice by a TGF-beta soluble receptor: implications for antifibrotic therapy. *Hepatology* 2002; 35: 1022-1030
- 38 Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor beta and the liver. *Hepatology* 2001; 34: 859-867
- 39 Jiang W, Wang JY, Yang CQ, Liu WB, Wang YQ, He BM. Effects of a plasmid expressing antisense tissue inhibitor of metalloproteinase-1 on liver fibrosis in rats. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118: 192-197
- 40 Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, Palmer TE, Holdren MS, Haran AC, Odell MM, Bauer RL, Ren HP, Haugen HS, Yeh MM, Fausto N. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3389-3394
- 41 Xiao YH, Liu DW, Li Q. Effects of drug serum of anti-fibrosis I herbal compound on calcium in hepatic stellate cell and its molecular mechanism. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1515-1520
- 42 Gaedeke J, Noble NA, Border WA. Curcumin blocks multiple sites of the TGF-beta signaling cascade in renal cells. *Kidney Int* 2004; 66: 112-120

电编 李琪 编辑 张焕兰