

转化生长因子- β 3对肝脏和胰腺纤维化的影响

周霞, 徐可树

周霞, 徐可树, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022
通讯作者: 徐可树, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. xuzou@medmail.com.cn
电话: 027-67119890
收稿日期: 2007-06-18 修回日期: 2007-09-18

Effect of transforming growth factor- β 3 on hepatic and pancreatic fibrosis

Xia Zhou, Ke-Shu Xu

Xia Zhou, Ke-Shu Xu, Department of Digestive Disease, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Correspondence to: Dr. Ke-Shu Xu, Department of Digestive Disease, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. xuzou@medmail.com.cn
Received: 2007-06-18 Revised: 2007-09-18

Abstract

Excessive deposition of extracellular matrix leading to tissue reconstruction is the basic characteristic of tissue fibrosis. Transforming growth factor (TGF)- β 3 has an anti-fibrotic effect through inhibiting the deposition of collagen and promoting its decomposition. Furthermore, it has been shown that TGF- β 3 can decrease scar formation during wound healing. We focused on the expression and effect of TGF- β 3 in the course of hepatic and pancreatic fibrosis, then investigated the effect of TGF- β 3 on fibrosis.

Key Words: Transforming growth factor- β 3; Hepatic fibrosis; Pancreatic fibrosis

Zhou X, Xu KS. Effect of transforming growth factor- β 3 on hepatic and pancreatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(28): 3011-3014

摘要

组织纤维化的基本特征是细胞外基质降解减少、过度沉积, 导致组织结构的改建. TGF- β 3通过抑制胶原的沉积, 促进其降解而具有抗纤维化作用, 并被证实创伤愈合过程中可减轻

伤后疤痕的形成. 本文着重介绍了TGF- β 3在肝脏及胰腺纤维化中的表达及其作用, 以进一步了解其对纤维化疾病的影响.

关键词: 转化生长因子- β 3; 肝纤维化; 胰腺纤维化

周霞, 徐可树. 转化生长因子- β 3对肝脏和胰腺纤维化的影响. *世界华人消化杂志* 2007;15(28):3011-3014
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3011.asp>

0 引言

转化生长因子- β (TGF- β)是一种多功能的多肽类细胞因子, 几乎体内所有细胞都能分泌TGF- β 并存在其受体, 在细胞的生长调节中起重要作用^[1-2]. 自1983年在哺乳类动物中发现TGF- β 1及随后其他两个成员TGF- β 2、TGF- β 3以来, 关于TGF- β 的研究也越来越引起人们的重视^[3-4]. TGF- β 3虽与其他TGF- β 家族成员具有相似的结构, 但在组织分布和调节生物学功能上有一定的差异. TGF- β 1是已知最重要的致纤维化因子之一^[5], 可以促进肝脏及胰腺纤维化的发生与发展, 最终导致严重的器官功能障碍. 近年来研究提示, TGF- β 3可拮抗TGF- β 1, 发挥抗纤维化的作用^[6-7]. 本文就TGF- β 3与肝脏及胰腺纤维化形成的关系作一综述.

1 TGF- β 3的结构和功能

哺乳类中TGF- β s超家族成员主要包括TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3^[8]. 他们的序列同源性为70%-80%, 并与TGF- β 超家族的其他成员共享有明显的序列同源性(30%)和7个保守的半胱氨酸区. TGF- β 3基因在人体细胞定位于第14号染色体, 经转录翻译后成为大分子前体蛋白^[9]. TGF- β 3在胚胎发育早期主要表达于肺上皮细胞、软骨膜, 晚期表达于大部分组织, 包括卵巢、胎盘、脐带、心、肺、肾、消化道、脑、骨、皮肤、骨骼肌及软骨; 成人组织主要表达于心、肺、睾丸、子宫及脑. TGF- β 3在胚胎发育过程及成人组织中表达的差异提示TGF- β 3在不同组织中发挥不同作用^[10]. TGF- β 3是胚胎、

背景资料
TGF- β 家族是与纤维化疾病关系密切的细胞因子, 其中TGF- β 1是最重要的促纤维化细胞因子之一, 而TGF- β 3有抑制胶原沉积的作用, 随着人们对TGF- β 家族的研究进一步深入, TGF- β 3在纤维化疾病发展过程中的作用越来越受到重视.

创新盘点
本文在参与纤维化的众多细胞因子中,以TGF- β 3为研究对象,对该因子在肝脏、胰腺纤维化中的表达、调节及其生物学作用进行了详细的综述,并总结了其抗纤维化作用。

新生儿、成人组织正常发育及修复过程中起重要作用的内源性调节因子,具有调节细胞生长和分化的作用,是细胞生长的双向调节剂^[11]。

2 TGF- β 3与组织纤维化

组织纤维化是指组织或器官纤维组织增生,过量胶原形成和沉着及其细胞外基质(ECM)的改变^[12-13]。他是以下因素综合作用的结果:新的胶原合成增加,已形成的纤维凝聚加强以及ECM改变,胶原降解减少。近年来研究显示TGF- β 3具有抑制胶原沉积的作用。

2.1 TGF- β 3与胰腺纤维化 胰腺纤维化是慢性胰腺炎的主要病理表现^[14-15],是胰腺组织炎症、坏死改变后修复过程中,以胶原纤维为主的ECM过度沉积的结果,最终导致胰腺内分泌及外分泌功能损害^[16-17]。根据纤维组织沉着的部位,可分为小叶间纤维化、小叶周围纤维化和腺泡内纤维化。胰腺星状细胞在慢性胰腺炎胰腺纤维化的进程中扮演重要的角色^[18-19],其中TGF- β 1是最重要的刺激该细胞分泌胶原的细胞因子之一^[20-21]。Friess *et al*^[22]研究急性坏死性胰腺炎组织修复纤维化过程中TGF- β s的表达发现,正常胰腺组织中TGF- β s的表达较少,而坏死性胰腺炎标本中腺泡细胞及导管细胞中可见大量TGF- β s表达。Fukumura *et al*^[23]对癌相关的慢性阻塞性胰腺炎患者标本的免疫组化研究表明,巨噬细胞及中性粒细胞分布于成纤维细胞间,并表达TGF- β 1,可能是致纤维化因子TGF- β 1的来源,TGF- β 2和TGF- β 3则表达于导管结构中。新近研究显示,TGF- β 3能减少胰腺星状细胞的胶原分泌,具有抗胰腺纤维化功能,与对照组相比,I型胶原明显减少,MMP-2活性增加而TIMP-1表达减少使ECM降解增加^[24]。提示TGF- β 3可能通过抑制胰腺星状细胞胶原合成而发挥抑制胰腺纤维化的作用。

2.2 TGF- β 3与肝纤维化 肝纤维化是由不同炎症因子激活肝星状细胞(HSC),导致以胶原为主的ECM各种成分合成增多,降解减少,从而使ECM在肝脏异常沉积而引起的肝脏纤维化病变,可导致肝硬化及严重的并发症,如门脉高压症、肝性脑病、肝癌等^[25-27]。HSC活化是肝纤维化发生的关键,活化的HSC具有增殖、纤维生成、致炎和收缩肌成纤维细胞表型的作用^[28-30],抑制该细胞的活化与增殖是目前抗纤维化治疗的中心策略^[31-32]。TGF- β 1是激活HSC的主要细胞因子^[33-34]。在正常肝脏TGF- β 1 mRNA主要表达

于HSC和枯否细胞,不表达于内皮细胞及肝实质细胞;TGF- β 2及TGF- β 3的表达较TGF- β 1弱,TGF- β 2主要表达于枯否细胞,其次为HSC和内皮细胞;TGF- β 3只表达于HSC^[35]。Baer *et al*^[36]研究了肝硬化过程中TGF- β s的表达,结果显示,肝硬化过程中,TGF- β 1在胆管、胆管内皮细胞、炎性细胞中呈高表达,在肝窦壁细胞亦可少量表达TGF- β 1和适量表达TGF- β 2;而TGF- β 3主要表达于胆管、胆管内皮细胞、炎性细胞及成纤维样细胞中。在肝移植后纤维化过程中,TGF- β 3的表达与早期基质构成的细胞外基质分子黏合素(tenacin)的表达一致,提示TGF- β 3可能主要在纤维化的早期发挥作用^[37]。Seong *et al*^[38]运用放射线照射肝脏,并检测在造成纤维化病理改变前TGF- β 1和TGF- β 3的表达,发现两者的表达有不同特征。在照射过程中,TGF- β 1 mRNA表达逐渐增高,在28 d达到高峰;而TGF- β 3表达在第7天达到高峰,此后逐渐降低。免疫组化结果显示,TGF- β 1在第28天在中心静脉周围的非实质细胞呈阳性表达,而TGF- β 3在第7天呈相似的表达。TGF- β 1和TGF- β 3 mRNA表达的改变在早期就已发生,他们表达的差异提示在肝纤维化早期已存在TGF- β 1和TGF- β 3的相互作用。研究提示,在肝纤维化早期形成过程中,TGF- β 1起正调节作用,促进纤维化的发展,而TGF- β 3可能起负调节作用。

3 TGF- β 3的调节

Li *et al*^[39]运用基因敲除小鼠研究TGF- β 3与致纤维化因子纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)之间的关系,敲除TGF- β 3基因约15 d的小鼠表皮及真皮层PAI-1的表达增高,此外在该小鼠真皮成纤维细胞的培养液中也发现PAI-1的表达及活性增高,说明TGF- β 3可能通过抑制促纤维化因子的表达而发挥抗纤维化作用。Liu *et al*^[40]研究发现,Smad3和CREB-1是诱导TGF- β 3最重要的转录因子,JNKs和p38是TGF- β 3合成关键的上游调节因子。高水平的TGF-V3可以通过DNA结合蛋白与启动子中含有3个重复TCCC序列的区域结合,从而激活TGF- β 3启动子。这个序列的突变不仅可抑制蛋白与该区域的结合,还明显降低启动子的活性^[41]。Abdelaziz *et al*^[42]研究显示,一氧化氮(NO)可调节TGF- β 3的表达,培养的新生大鼠心脏成纤维细胞经S-亚硝基N-乙酰二甲基半胱氨酸盐酸盐(SNAP)处理4 h后,TGF- β 3mRNA的表达水平明显下降;而缺氧诱导因子-1可直接

诱导TGF- β 3转录, 促进其表达^[43].

4 结论

TGF- β 3在多种组织纤维化进程中发挥作用, 但其抗纤维化作用及其机制尚不十分明确. 对TGF- β 3作用机制的进一步研究有利于我们更清楚的了解纤维化过程中各因子的相互作用, 为TGF- β 3的临床应用提供理论依据.

5 参考文献

- Dibrov A, Kashour T, Amara FM. The role of transforming growth factor beta signaling in messenger RNA stability. *Growth Factors* 2006; 24: 1-11
- Huang SS, Huang JS. TGF-beta control of cell proliferation. *J Cell Biochem* 2005; 96: 447-462
- Lawrence DA. Latent-TGF-beta: an overview. *Mol Cell Biochem* 2001; 219: 163-170
- Ray S, Broor SL, Vaishnav Y, Sarkar C, Girish R, Dar L, Seth P, Broor S. Transforming growth factor beta in hepatitis C virus infection: in vivo and in vitro findings. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 393-403
- Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3056-3062
- Carrington LM, Albon J, Anderson I, Kamma C, Boulton M. Differential regulation of key stages in early corneal wound healing by TGF-beta isoforms and their inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1886-1894
- Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359: 839-850
- Lim H, Zhu YZ. Role of transforming growth factor-beta in the progression of heart failure. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2584-2596
- Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-791
- Yamazaki K, Crowe DL, Shuler CF. Hunchback sequence binding protein suppresses mouse TGF-beta3 promoter in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 346: 802-809
- Cox DA. Transforming growth factor-beta 3. *Cell Biol Int* 1995; 19: 357-371
- Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 524-529
- Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007; 170: 1807-1816
- Yoo BM, Yeo M, Oh TY, Choi JH, Kim WW, Kim JH, Cho SW, Kim SJ, Hahm KB. Amelioration of pancreatic fibrosis in mice with defective TGF-beta signaling. *Pancreas* 2005; 30: e71-e79
- Dite P. Chronic pancreatitis--etiological classifications and diagnostic criteria. *Vnitr Lek* 2007; 53: 354-358
- Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573
- Kim CD. Pancreatitis--etiology and pathogenesis. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 321-332
- Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, Nomiyama Y, Taguchi M, Tashiro M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1175-G1181
- Shek FW, Benyon RC, Walker FM, McCrudden PR, Pender SL, Williams EJ, Johnson PA, Johnson CD, Bateman AC, Fine DR, Iredale JP. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am J Pathol* 2002; 160: 1787-1798
- Vogelmann R, Ruf D, Wagner M, Adler G, Menke A. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF-beta1 transgenic mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G164-G172
- 孙蕴伟, 袁耀宗. 结缔组织生长因子及其在胰腺纤维化中的作用机制. *胰腺病学* 2003; 3: 121-122
- Friess H, Lu Z, Riesle E, Uhl W, Brundler AM, Horvath L, Gold LI, Korc M, Buchler MW. Enhanced expression of TGF-betas and their receptors in human acute pancreatitis. *Ann Surg* 1998; 227: 95-104
- Fukumura Y, Kumasaka T, Mitani K, Karita K, Suda K. Expression of transforming growth factor beta1, beta2, and beta3 in chronic, cancer-associated, obstructive pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 356-361
- Shek FW, Li KF, Mann J, Williams EJ, Iredale JP, Benyon RC, Fine DR. Transforming growth factor-beta3 (TGF-[beta]-3) express anti-fibrotic properties in pancreatic stellate cells. *Gut* 2004; 53: supplement A16
- Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S73-S78
- Ikegami T, Zhang Y, Matsuzaki Y. Liver fibrosis: possible involvement of EMT. *Cells Tissues Organs* 2007; 185: 213-221
- Garcia B L, Galvez G J, Armendariz B J. Therapeutic targets for revert liver fibrosis. *Rev Med Chil* 2007; 135: 783-791
- Parsons CJ, Takashima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S79-S84
- Gutierrez-Ruiz MC, Gomez-Quiroz LE. Liver fibrosis: searching for cell model answers. *Liver Int* 2007; 27: 434-439
- Urtasun R, Nieto N. Hepatic stellate cells and oxidative stress. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 223-230
- Cheng K, Mahato RI. Gene modulation for treating liver fibrosis. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2007; 24: 93-146
- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d793-d807
- Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis. *Liver Int* 2006; 26: 8-22
- De Bleser PJ, Niki T, Rogiers V, Geerts A. Transforming growth factor-beta gene expression in normal and fibrotic rat liver. *J Hepatol* 1997; 26: 886-893
- Baer HU, Friess H, Abou-Shady M, Berberat

应用要点
进一步明确TGF- β 3抗纤维化的作用机制, 可为其在纤维化疾病中的应用提供更多的依据.

同行评价
本文内容丰富,
条理分明, 参考文献
全面, 对基础研
究和临床研究有
重要的指导意义.

- P, Zimmermann A, Gold LI, Korc M, Buchler MW. Transforming growth factor betas and their receptors in human liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 1031-1039
- 37 Demirci G, Nashan B, Pichlmayr R. Fibrosis in chronic rejection of human liver allografts: expression patterns of transforming growth factor-TGFbeta1 and TGF-beta3. *Transplantation* 1996; 62: 1776-1783
- 38 Seong J, Kim SH, Chung EJ, Lee WJ, Suh CO. Early alteration in TGF-beta mRNA expression in irradiated rat liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 639-643
- 39 Li WY, Huang EY, Dudas M, Kaartinen V, Warburton D, Tuan TL. Transforming growth factor-beta3 affects plasminogen activator inhibitor-1 expression in fetal mice and modulates fibroblast-mediated collagen gel contraction. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 516-525
- 40 Liu G, Ding W, Neiman J, Mulder KM. Requirement of Smad3 and CREB-1 in mediating transforming growth factor-beta (TGF beta) induction of TGF beta 3 secretion. *J Biol Chem* 2006; 281: 29479-29490
- 41 Lafyatis R, Denhez F, Williams T, Sporn M, Roberts A. Sequence specific protein binding to and activation of the TGF-beta 3 promoter through a repeated TCCC motif. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 6419-6425
- 42 Abdelaziz N, Colombo F, Mercier I, Calderone A. Nitric oxide attenuates the expression of transforming growth factor-beta(3) mRNA in rat cardiac fibroblasts via destabilization. *Hypertension* 2001; 38: 261-266
- 43 Schaffer L, Scheid A, Spielmann P, Breyman C, Zimmermann R, Meuli M, Gassmann M, Marti HH, Wenger RH. Oxygen-regulated expression of TGF-beta 3, a growth factor involved in trophoblast differentiation. *Placenta* 2003; 24: 941-950

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中华医学会第五届消化内镜学分会青年委员会成立大会暨第三届学会研讨会通知

本刊讯 由中华医学会消化内镜学分会主办, 江西省医学会消化内镜专业委员会、南昌大学第一附属医院承办的中华医学会第五届消化内镜学分会青年委员会成立大会暨第三届学术研讨会将于2007-11-02/04在江西南昌举行. 届时将邀请美国、香港等国家和地区的国际著名消化内镜专家及国内知名消化内镜专家莅临大会.

1 会议内容

中华医学会第五届消化内镜学分会青年委员会成立大会; 青年内镜医师培训讲座; 消化内镜新进展讲座; 青年委员专题讲座.

2 联系方式

徐萍, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化科. 电话: 0791-8692506或0791-8692540, E-mail: yfyxp@yahoo.com.cn.