

# 上皮间质转化与肝纤维化的研究进展

陈肯, 康权

陈肯, 康权, 重庆医科大学附属儿童医院肝胆外科 重庆市 400014

陈肯, 硕士, 主要从事儿科肝胆外科领域的研究.

重庆市自然科学基金资助项目, No. 2009BB5408

重庆医科大学校级重点课题基金资助项目, No. XBZD201015

作者贡献分布: 本文综述由陈肯完成; 由康权审校.

通讯作者: 康权, 副主任医师, 副研究员, 400014, 重庆市, 重庆

医科大学附属儿童医院肝胆外科. kq1028@yahoo.com

电话: 023-63632054

收稿日期: 2012-01-04 修回日期: 2012-01-29

接受日期: 2012-03-15 在线出版日期: 2012-04-18

## Progress in understanding the relationship between epithelial-mesenchymal transition and liver fibrosis

Ken Chen, Quan Kang

Ken Chen, Quan Kang, Department of Hepatobiliary Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Chongqing, No. 2009BB5408; and the Interscholar Key Research Program of Chongqing Medical University, No. XBZD201015

Correspondence to: Quan Kang, Associate Chief Physician, Associate Researcher, Department of Hepatobiliary Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China. kq1028@yahoo.com

Received: 2012-01-04 Revised: 2012-01-29

Accepted: 2012-03-15 Published online: 2012-04-18

## Abstract

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a complicated pathophysiological process and is thought to play an important role in the pathogenesis of liver fibrosis recently. Evidence suggests that epithelial cells in the liver (hepatocytes, cholangiocytes and hepatic epithelial progenitors) may undergo EMT and contribute to liver fibrosis. EMT is regulated in liver fibrosis mainly through the transforming growth factor beta1 signaling pathway, and various cytokines are involved in this process. This review aims to elucidate the roles of EMT in the pathogenesis of liver fibrosis.

Key Words: Epithelial-mesenchymal transition; Liver fibrosis; Transforming growth factor beta1; Cytokine

Chen K, Kang Q. Progress in understanding the relationship

between epithelial-mesenchymal transition and liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(11): 941-945

## 摘要

上皮间质转化是一个复杂的病理生理过程, 目前认为他在肝纤维化过程中起着重要的作用. 现有研究表明肝上皮细胞(肝细胞、胆管上皮细胞、肝祖细胞)可以通过上皮间质转化而促进肝纤维化. 该过程主要通过转化生长因子- $\beta$ 1信号通路调节, 并涉及多种细胞因子的参与. 本文就上皮间质转化与肝纤维化的关系作一综述.

关键词: 上皮间质转化; 肝纤维化; 转化生长因子- $\beta$ 1; 细胞因子

陈肯, 康权. 上皮间质转化与肝纤维化的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(11): 941-945

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/941.asp>

## 0 引言

肝纤维化是肝脏对各种慢性刺激的一种损伤修复反应, 是许多慢性肝病晚期所共有的病理改变, 其本质是不同病因损害下所导致的细胞外基质合成和降解稳态的失衡. Zeisberg等<sup>[1]</sup>发现在慢性肝脏损伤中, 肝内的上皮细胞可以通过上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)形成成纤维细胞, 促进细胞外基质生成、沉积. 目前已有大量的研究表明, 上皮细胞可通过EMT获得间充质细胞的表形及功能, 参与脏器的纤维化过程. 在肾脏、肺脏的纤维化进程中, 上皮细胞EMT已被证实是细胞外基质沉积的主要机制之一<sup>[2,3]</sup>. 本篇综述主要叙述EMT与肝纤维化的关系.

## 1 EMT的定义

EMT是一种基本的病理生理现象, 是指相互毗邻、具有极性的上皮细胞转化成缺乏细胞间连接、具有自由移动能力、非极性的间充质细胞

## ■背景资料

上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在外界因素的作用下, 失去上皮细胞特性而获得间充质细胞表型的一种生物现象. 近年来, 他被认为是诸多脏器纤维化过程中发挥有重要的作用.

## ■同行评议者

董蕾, 教授, 西安交通大学第二附属医院消化内科

## ■研究前沿

EMT可能是肝纤维化发生、进展过程中的重要机制之一,但相关的实验报道尚不多见,还需更多深入的实验研究.另一方面,目前对EMT的信号转导机制仍不十分清楚,还需要在分子水平上对EMT进行动态的检测以进一步阐明.

的过程<sup>[4]</sup>.在EMT过程中,上皮细胞之间、上皮细胞与基质之间的紧密连接(tight junction, TJ)受损, TJ蛋白,包括闭锁小带1(zonula occludens 1, ZO-1)、claudin 1、occludin等以及维持细胞极性、形态的粘附连接蛋白,包括E-钙粘蛋白(E-cadherin)、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)等丢失,细胞骨架蛋白经历重排,细胞极性丧失,细胞形态发生梭型改变,并且表达间充质细胞标志蛋白,包括 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、成纤维细胞特异性蛋白-1(fibroblast-specific protein 1, FSP-1)、波形蛋白等,获得了间充质细胞所具有的转移、侵入周围基质、分泌成纤维因子及合成胶原纤维的能力<sup>[5,6]</sup>.

## 2 EMT的分类

EMT涉及参与胚胎的器官结构发育、组织修复再生及脏器纤维化、肿瘤转移.鉴于EMT参与了以上3种不同的生物学过程,并且产生了不同的影响, Kalluri等<sup>[6]</sup>于2008年在冷泉港举行的EMT会议中将其分为3类不同的生物学亚型:(1)EMT发生于胚胎的器官发育过程中<sup>[7]</sup>,原始上皮细胞经历EMT后形成具有移动能力的中胚层和内胚层间充质细胞,部分间充质细胞经过诱导,经历间充质上皮转化(MET)又形成上皮细胞,从而导致各种器官的生成,剩余的间充质细胞则发生凋亡;(2)EMT发生于脏器的慢性损伤和炎症过程中<sup>[8,9]</sup>,部分脏器上皮细胞经历EMT后形成成纤维细胞,通过分泌成纤维因子及生成胶原而引起进行性的器官纤维化;(3)EMT发生于癌细胞转移时<sup>[10,11]</sup>,癌细胞经历EMT后增强了向远处侵袭及扩散的能力,迁移到远处的脏器后,癌细胞又经历MET从而在转移部位形成新的病灶.

## 3 肝脏源性EMT的细胞类型

3.1 肝细胞 肝细胞是构成肝小叶的主要成分,其功能十分复杂,涉及到各种物质的合成、分解、转化、分泌等.现有不少研究表明肝细胞可能通过EMT起到促进肝纤维化的作用. Nitta等<sup>[12]</sup>通过免疫印迹证实肝硬化小鼠的肝细胞表达更多的波形蛋白.此外,国外有研究发现在转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的刺激下,小鼠肝细胞中的丝状肌动蛋白(filamentous actin, FA)发生极化,并进行了重排,细胞形态也产生了梭型改变.而且细胞内白蛋白表达丢失, E-钙粘蛋白mRNA水平明显降低,而波形蛋白mRNA水平明显升高, FSP-1表达阳性, I型胶原合成增多,表

明肝细胞获得了间充质细胞的表型<sup>[1,13]</sup>. Zeisberg等<sup>[1]</sup>在四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )诱导小鼠肝纤维化的体内实验中通过基因谱系分析发现45%FSP-1阳性的成纤维细胞来源于肝细胞EMT,提示肝细胞EMT在体内肝纤维化过程中起到重要的作用.然而,与上述实验结果相矛盾的是, Taura等<sup>[14]</sup>发现在TGF- $\beta$ 1或 $\text{CCl}_4$ 的诱导下,小鼠肝细胞尽管形态上发生了成纤维细胞样的改变,细胞内I型胶原mRNA水平上调,但是肝细胞却并未表达FSP-1及索蛋白(desmin)等间充质细胞标志,并利用免疫荧光染色技术发现在表达I型胶原的成纤维细胞中并未找到来源于肝细胞EMT转化的间充质细胞.

3.2 胆管上皮细胞 胆管上皮细胞衬附于从赫令管到胆总管十二指肠开口的所有胆管,其参与水、电解质的运输、分泌及表达与炎症相关的细胞因子和黏附分子等生物学过程<sup>[15]</sup>.现有研究表明胆管上皮细胞EMT可能是导致胆汁性肝纤维化的一种病理机制. Omenetti等<sup>[16]</sup>在原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者的肝脏标本中发现胆管上皮细胞FSP-1水平较正常组明显增高, FSP-1阳性的胆管上皮细胞数是正常组的12倍.随后,又在胆道结扎(bile duct ligation, BDL)诱导大鼠胆汁性肝纤维化的动物实验中,利用RT-PCR技术证实BDL组大鼠胆管上皮细胞内FSP-1 mRNA水平是对照组的10倍,而细胞内水通道蛋白1(aquaporin-1)、细胞角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)、CK19等胆管上皮细胞标志蛋白的mRNA水平较对照组明显降低,提示胆管上皮细胞可能在慢性胆汁淤积性肝病时发生EMT. Díaz等<sup>[17]</sup>亦在胆汁性肝纤维化患者的病理标本中发现胆管上皮细胞可共表达FSP-1、波形蛋白.另外,一些国外研究发现,在TGF- $\beta$ 1刺激下,胆管上皮细胞内E-钙粘蛋白、ZO-1表达下调,而FSP-1、波形蛋白、纤维连接蛋白(fibronectin)、基质金属蛋白酶-2(matrix metal proteinase-2, MMP-2)、MMP-9等表达上调<sup>[18,19]</sup>.然而与上述结果有争议的是Scholten等<sup>[20]</sup>利用Cre重组酶将黄色荧光蛋白(yellow fluorescent protein, YFP)基因导入小鼠CK19阳性的胆管上皮细胞,使大于40%的CK19阳性的胆管上皮细胞表达YFP,随后通过BDL或给予 $\text{CCl}_4$ 诱导小鼠肝纤维化,运用免疫荧光染色法发现表达YFP的CK19阳性胆管上皮细胞并未表达 $\alpha$ -SMA、FSP-1、索蛋白.

3.3 肝祖细胞 肝祖细胞是小上皮细胞,整个细胞大部分为卵圆形细胞核所占据,当肝细胞或胆管上

皮细胞损伤丢失时可被激活, 在体内外具有分化为肝细胞和胆管上皮细胞的双向潜能<sup>[21]</sup>. 国外有研究发现体外培养的小鼠及人肝祖细胞可以共表达上皮细胞标志和间充质细胞标志, 提示肝祖细胞可能参与EMT<sup>[22]</sup>. 国内Ji等<sup>[23]</sup>在TGF- $\beta$ 1诱导肝纤维化过程中发现, 部分恒河猴肝上皮祖细胞(rhesus monkey liver epithelial progenitor cells, mLEPCs)表达 $\alpha$ -SMA、波形蛋白, 同时丧失表达CK8, 并利用RT-PCR技术证实部分mLEPCs上调间充质细胞相关基因, 包括snail-1、I型纤溶酶原激活物抑制剂及I型胶原, 下调上皮细胞相关基因, 包括E-钙粘蛋白、ZO-1、CK18和occludin.

#### 4 肝脏源性EMT的调控

目前研究认为TGF- $\beta$ 1信号通路的激活是导致上皮细胞EMT的主要途径<sup>[24]</sup>. TGF- $\beta$ 1是一种同源二聚体多肽分子, 分子量25 kDa, 其参与调节细胞的存活、分化、迁移、黏附和合成细胞外基质成分等诸多生物学活动<sup>[25]</sup>. 在不同种类的上皮细胞的培养中, TGF- $\beta$ 1主要通过Smad信号通路而介导EMT的发生<sup>[26,27]</sup>. TGF- $\beta$ 1通过结合细胞膜上富含丝氨酸/苏氨酸的I和II型TGF- $\beta$ 受体(TGF- $\beta$  receptor, T $\beta$ R)以激活Smad2/3复合体<sup>[13,28]</sup>. TGF- $\beta$ 1与T $\beta$ R II结合后随即募集T $\beta$ R I, 并磷酸化其胞内侧段的1个富含丝氨酸和甘氨酸的保守结构域, 即GS结构域, 活化的T $\beta$ R I又磷酸化Smad2/3复合体, 激活的Smad2/3与Smad4结合并移位至肝细胞核, 与各种转录因子、转录辅助阻遏因子、转录辅助活化因子相互作用, 从而调节靶基因的转录<sup>[29,30]</sup>. 现已有不少研究证实TGF- $\beta$ 1信号通路参与肺脏、肾脏、肝脏等器官上皮细胞EMT过程<sup>[1-3]</sup>. 以下是目前所发现的有关肝上皮细胞EMT过程中调控TGF- $\beta$ 1信号通路的主要细胞因子.

**4.1 Smads蛋白** 参与传导TGF- $\beta$ 1信号通路的胞内递质, 其在将TGF- $\beta$ 信号从细胞表面受体传导至细胞核的过程中起着关键性作用<sup>[31]</sup>. Smads蛋白按功能分成受体活化型Smads(R-Smads)、共同通路型Smads(Co-Smads)和抑制性Smads(I-Smads)3个亚家族, 至少包括8种Smad蛋白<sup>[30]</sup>, 其中Smad2、Smad3属于R-Smads. Rygiel等<sup>[19]</sup>已证实在TGF- $\beta$ 1刺激下, 胆管上皮细胞内磷酸化的Smad2/3水平显著增高. Smad4属于Co-Smads, 能够与所有其他Smads成员结合, 是TGF- $\beta$ 家族各类信号传导过程中共同需要的介质<sup>[32]</sup>. Kaimori等<sup>[13]</sup>发现Smad4-siRNA可以使Smad4基因沉默,

抑制Smad4与Smad2/3复合体的结合, 从而抑制TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路, 并利用TGF- $\beta$ 1诱导小鼠肝细胞EMT实验证实, 未转染Smad4-siRNA的小鼠肝细胞与实验组相比, 肝细胞内白蛋白和E-钙粘蛋白水平明显降低, 而I型胶原合成水平明显增高.

**4.2 snail-1蛋白** 锌指转录因子snail家族中的成员之一, 可被上游TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路中活化的Smad复合体激活<sup>[33]</sup>. 活化的snail-1可以与辅助阻遏因子Sin3A交互作用, 识别并与E-钙粘蛋白启动子部位的E2-box序列结合, 抑制E-钙粘蛋白的转录, 导致细胞内E-钙粘蛋白水平的降低, 推动EMT的发生<sup>[13,34]</sup>. Rowe等<sup>[35]</sup>利用RT-PCR技术证实了在TGF- $\beta$ 1刺激下, 小鼠肝细胞内的snail-1 mRNA水平有显著的增高, 同时利用Western blot技术证实了通过慢病毒导入外源性snail-1基因的小鼠肝细胞表达的E-钙粘蛋白比对照组减少50%. 另外, 他们还通过基因敲除技术, 发现在CCL<sub>4</sub>的作用下, snail-1基因敲除的小鼠肝细胞内的间质成分(I型和III型胶原)、间质细胞标志(FSP1、波形蛋白)、与间质相关的蛋白酶(MMP-1、组织蛋白酶B)、成纤维因子(结缔组织生长因子)等生成、表达减少.

**4.3 组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)** 一种能够催化组蛋白以及其他一些蛋白的赖氨酸残基去乙酰化的酶, 在调节基因转录以及信号转导方面起着重要作用<sup>[36]</sup>. Lei等<sup>[37]</sup>经实验证实, HDAC1可通过抑制ZO-1以及E-钙粘蛋白的启动子活性来调节TGF- $\beta$ 1诱导的小鼠肝细胞EMT, 通过给予HDAC1抑制剂TSA(trichostatin A)或利用RNAi干扰技术沉默细胞内HDAC1的水平能够上调细胞内ZO-1以及E-钙粘蛋白水平, 并抑制TGF- $\beta$ 1诱导的小鼠肝细胞迁移, 从而抑制小鼠肝细胞EMT.

**4.4 Cortactin蛋白** 一种调控细胞运动和黏附连接组装的F-肌动蛋白结合蛋白(F-actin binding protein), 在细胞足突和板状伪足的形成、膜胞输送、细胞内吞噬和肿瘤的形成及侵袭等方面起着重要的作用<sup>[38]</sup>. 国内Zhang等<sup>[39]</sup>发现在TGF- $\beta$ 1诱导小鼠肝细胞EMT的过程中, cortactin的酪氨酸发生去磷酸化, 通过给予钒酸钠抑制cortactin酪氨酸去磷酸化或利用RNAi干扰技术沉默cortactin可以影响小鼠肝细胞内E-钙粘蛋白、ZO-1和纤维连接蛋白水平, 从而起到调节肝细胞EMT的作用.

**4.5 骨形态形成蛋白-7(bone morphogenetic pro-**

#### ■相关报道

现已有大量实验研究表明TGF- $\beta$ 是几乎所有上皮组织发生EMT所必不可少的诱导因子, 然而TGF- $\beta$ 信号网络相当复杂, 其下游的各种细胞因子的相互作用机制仍不十分清楚.

### ■应用要点

对EMT与肝纤维化二者之间的关系进行更深入的探索,将有助于从新的角度了解肝纤维化的发病机制,并同时为肝纤维化的治疗提供新的思路。

tein 7, BMP7) TGF- $\beta$ 超家族中的成员之一,具有调节多种类型细胞生长及分化的作用<sup>[40]</sup>。目前认为BMP7与BMP I型受体结合后通过磷酸化激活Smad1/5/8复合体,Smad1/5/8通过与TGF- $\beta$ 1激活的Smad2/3竞争性地结合Smad4,从而阻遏TGF- $\beta$ 1/Smad通路<sup>[41,42]</sup>;另一方面,BMP7还可抑制Smad3易位至细胞核,这已在小鼠肾脏及肺脏纤维化实验中得到证实<sup>[43,44]</sup>。Zeisberg等<sup>[1]</sup>在实验中发现,给予BMP7可以显著减轻肝纤维化程度,抑制肝细胞表达FSP1。国内Yang等<sup>[45]</sup>在重复腹腔注射猪血清诱导大鼠肝纤维化模型中发现,给予BMP7治疗后,大鼠肝细胞及肝星状细胞内Smad2/3水平明显降低,提示BMP7可能还参与抑制肝细胞及肝星状细胞内Smad2/3的磷酸化过程。

**4.6 Hedgehog(Hh)蛋白** 一种由上皮细胞分泌的信号蛋白,具有调节组织损伤后的重建和再生功能<sup>[46]</sup>。两个跨膜蛋白Ptc和Smo是Hedgehog信号的细胞表面受体,介导Hedgehog信号向胞内传递,而锌指结构转录因子Gli家族蛋白则是脊椎动物Hedgehog信号通路下游的靶因子<sup>[47,48]</sup>。国外有研究发现,TGF- $\beta$ 1在诱导上皮细胞EMT过程中,激活的Smad3活化下游的Snail和Twist转录因子,从而抑制E-钙粘蛋白的合成,而由Hh激活的Gli蛋白可以加强诱导Snail和Twist的活化,从而推动EMT发展<sup>[49]</sup>。张志波等<sup>[50]</sup>在应用RT-PCR及Western blot等技术检测胆道闭锁患儿肝脏组织,发现其Hh、波形蛋白表达水平明显增高,提示Hh表达上调可能与EMT有关,并促进肝纤维化过程。Omenetti等<sup>[16]</sup>在胆道结扎诱导大鼠肝纤维化过程中,发现胆管上皮细胞中Ptc和Gli2蛋白增加且伴有间充质细胞标志蛋白表达上调,并另通过实验证实胆管上皮细胞EMT可以被Hh中和抗体所抑制,表明Hh蛋白是胆管上皮细胞EMT过程中重要的调节蛋白。

## 5 结论

上皮细胞EMT被认为参与了诸多组织器官的纤维化过程。肝上皮细胞(肝细胞、胆管上皮细胞、肝祖细胞)EMT可能是肝纤维化发生发展过程中的重要机制之一,但还需更多深入的实验研究,尤其是体内实验来进一步明确EMT在肝纤维化过程中是否发生以及对肝纤维化进程所起的作用和影响程度。另一方面,在肝纤维化过程中,调控肝上皮细胞EMT发生的信号通路十分复杂,涉及到各种细胞因子的相互作用,从而共同介导EMT的发生。目前关于肝上皮细胞

EMT的其他信号通路及各种细胞因子之间的相互作用分子机制还需通过实验研究来进一步阐明。对上皮细胞EMT与肝纤维化二者之间的关系进行更深入的探索,将有助于从新的角度了解肝纤维化的发病机制,并同时为肝纤维化的治疗提供新的思路,最终以达到逆转肝纤维化的目的。

## 6 参考文献

- 1 Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, Kalluri R. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007; 282: 23337-23347
- 2 Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, Sheppard D, Chapman HA. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13180-13185
- 3 Hills CE, Squires PE. The role of TGF- $\beta$  and epithelial-to mesenchymal transition in diabetic nephropathy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011; 22: 131-139
- 4 Firrincieli D, Boissan M, Chignard N. Epithelial-mesenchymal transition in the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 523-528
- 5 Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973-981
- 6 Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-1428
- 7 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890
- 8 Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J Mol Med (Berl)* 2004; 82: 175-181
- 9 Guarino M, Tosoni A, Nebuloni M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition. *Hum Pathol* 2009; 40: 1365-1376
- 10 Trimboli AJ, Fukino K, de Bruin A, Wei G, Shen L, Tanner SM, Creasap N, Rosol TJ, Robinson ML, Eng C, Ostrowski MC, Leone G. Direct evidence for epithelial-mesenchymal transitions in breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 937-945
- 11 Bagnato A, Rosanò L. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer progression: a crucial role for the endothelin axis. *Cells Tissues Organs* 2007; 185: 85-94
- 12 Nitta T, Kim JS, Mohuczy D, Behrns KE. Murine cirrhosis induces hepatocyte epithelial mesenchymal transition and alterations in survival signaling pathways. *Hepatology* 2008; 48: 909-919
- 13 Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, Wang C, Mezey E, Koteish A. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in vitro. *J Biol Chem* 2007; 282: 22089-22101
- 14 Taura K, Miura K, Iwaisako K, Osterreicher CH, Kodama Y, Penz-Osterreicher M, Brenner DA. Hepatocytes do not undergo epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2010; 51: 1027-1036
- 15 周斌, 张培建. 胆管上皮细胞的生理及其与胆管疾病

- 的相关性. 中国普通外科杂志 2007; 16: 681-683
- 16 Omenetti A, Porrello A, Jung Y, Yang L, Popov Y, Choi SS, Witek RP, Alpini G, Venter J, Vandongen HM, Syn WK, Baroni GS, Benedetti A, Schuppan D, Diehl AM. Hedgehog signaling regulates epithelial-mesenchymal transition during biliary fibrosis in rodents and humans. *J Clin Invest* 2008; 118: 3331-3342
  - 17 Díaz R, Kim JW, Hui JJ, Li Z, Swain GP, Fong KS, Csiszar K, Russo PA, Rand EB, Furth EE, Wells RG. Evidence for the epithelial to mesenchymal transition in biliary atresia fibrosis. *Hum Pathol* 2008; 39: 102-115
  - 18 Rygiel KA, Robertson H, Willet JD, Brain JG, Burt AD, Jones DE, Kirby JA. T cell-mediated biliary epithelial-to-mesenchymal transition in liver allograft rejection. *Liver Transpl* 2010; 16: 567-576
  - 19 Rygiel KA, Robertson H, Marshall HL, Pekalski M, Zhao L, Booth TA, Jones DE, Burt AD, Kirby JA. Epithelial-mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease. *Lab Invest* 2008; 88: 112-123
  - 20 Scholten D, Osterreicher CH, Scholten A, Iwaisako K, Gu G, Brenner DA, Kisseleva T. Genetic labeling does not detect epithelial-to-mesenchymal transition of cholangiocytes in liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 987-998
  - 21 陈珺明, 季光. 肝脏祖细胞的表型特征及生物学功能. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2482-2486
  - 22 Sicklick JK, Choi SS, Bustamante M, McCall SJ, Pérez EH, Huang J, Li YX, Rojkind M, Diehl AM. Evidence for epithelial-mesenchymal transitions in adult liver cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G575-G583
  - 23 Ji S, Wang X, Shu J, Sun A, Si W, Guo X, Zhao B, Ji W, Jin L. In vitro generation of myofibroblasts-like cells from liver epithelial progenitor cells of rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2011; 47: 383-390
  - 24 Wendt MK, Allington TM, Schiemann WP. Mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition by TGF- $\beta$ . *Future Oncol* 2009; 5: 1145-1168
  - 25 Itoh S, Itoh F, Goumans MJ, Ten Dijke P. Signaling of transforming growth factor- $\beta$  family members through Smad proteins. *Eur J Biochem* 2000; 267: 6954-6967
  - 26 Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in tgf- $\beta$  signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 659-693
  - 27 Zavadil J, Böttlinger EP. TGF- $\beta$  and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene* 2005; 24: 5764-5774
  - 28 Miyazono K. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in epithelial-mesenchymal transition and progression of cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2009; 85: 314-323
  - 29 Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700
  - 30 Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-2810
  - 31 Schiffer M, von Gersdorff G, Bitzer M, Susztak K, Böttlinger EP. Smad proteins and transforming growth factor- $\beta$  signaling. *Kidney Int Suppl* 2000; 77: S45-S52
  - 32 ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF- $\beta$ -Smad signalling. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 265-273
  - 33 Nieto MA. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 155-166
  - 34 Kang Y, Massagué J. Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis. *Cell* 2004; 118: 277-279
  - 35 Rowe RG, Lin Y, Shimizu-Hirota R, Hanada S, Neilson EG, Greenson JK, Weiss SJ. Hepatocyte-derived Snail1 propagates liver fibrosis progression. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 2392-2403
  - 36 Brunmeir R, Lagger S, Seiser C. Histone deacetylase HDAC1/HDAC2-controlled embryonic development and cell differentiation. *Int J Dev Biol* 2009; 53: 275-289
  - 37 Lei W, Zhang K, Pan X, Hu Y, Wang D, Yuan X, Shu G, Song J. Histone deacetylase 1 is required for transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 1489-1497
  - 38 Ayala I, Baldassarre M, Giacchetti G, Caldieri G, Tetè S, Luini A, Buccione R. Multiple regulatory inputs converge on cortactin to control invadopodia biogenesis and extracellular matrix degradation. *J Cell Sci* 2008; 121: 369-378
  - 39 Zhang K, Wang D, Song J. Cortactin is involved in transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in AML-12 cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2009; 41: 839-845
  - 40 Kim M, Choe S. BMPs and their clinical potentials. *BMB Rep* 2011; 44: 619-634
  - 41 Manson SR, Niederhoff RA, Hruska KA, Austin PF. The BMP-7-Smad1/5/8 pathway promotes kidney repair after obstruction induced renal injury. *J Urol* 2011; 185: 2523-2530
  - 42 Kinoshita K, Iimuro Y, Otagawa K, Saika S, Inagaki Y, Nakajima Y, Kawada N, Fujimoto J, Friedman SL, Ikeda K. Adenovirus-mediated expression of BMP-7 suppresses the development of liver fibrosis in rats. *Gut* 2007; 56: 706-714
  - 43 Wang S, Hirschberg R. BMP7 antagonizes TGF- $\beta$ -dependent fibrogenesis in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F1006-F1013
  - 44 Izumi N, Mizuguchi S, Inagaki Y, Saika S, Kawada N, Nakajima Y, Inoue K, Suehiro S, Friedman SL, Ikeda K. BMP-7 opposes TGF- $\beta$ 1-mediated collagen induction in mouse pulmonary myofibroblasts through Id2. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L120-L126
  - 45 Yang L, Yang CQ, Yuan M, Wang SL, Chang YZ, Xu LJ, Zhang ZJ. [Effects of bone morphogenic proteins-7 on production of collagen from hepatocytes and hepatic stellate cells during liver fibrosis]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2009; 89: 419-422
  - 46 Ingham PW, Nakano Y, Seger C. Mechanisms and functions of Hedgehog signalling across the metazoa. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 393-406
  - 47 Mullor JL, Sánchez P, Ruiz i Altaba A. Pathways and consequences: Hedgehog signaling in human disease. *Trends Cell Biol* 2002; 12: 562-569
  - 48 Huangfu D, Anderson KV. Signaling from Smo to Ci/Gli: conservation and divergence of Hedgehog pathways from *Drosophila* to vertebrates. *Development* 2006; 133: 3-14
  - 49 Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 548-558
  - 50 张志波, 胡婷嫣, 何峰, 高红. 胆道闭锁肝脏组织中 SHH 信号与上皮间充质转化关系的研究. 中国医科大学学报 2010; 60: 305-307

## 同行评价

本文就 EMT 的定义、分类及肝脏源性 EMT 的细胞类型和调控机制作了系统全面的综述, 对肝纤维化的发病机制及临床治疗提供了较好的参考价值。

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静