

TGF- β 1在肝纤维化研究中的新进展

党双锁, 李亚萍

党双锁, 李亚萍, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
陕西省西安市 710004

党双锁, 教授, 博士生导师, 主要从事病毒性肝脏疾病的临床和基础研究.

陕西省“13115”科技创新工程重大科技专项基金资助项目, No. 2009ZDKG-68

作者贡献分布: 本文综述由党双锁与李亚萍完成; 党双锁审校.

通讯作者: 党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科. dang212@126.com

电话: 029-83036998 传真: 029-87679688

收稿日期: 2010-05-07 修回日期: 2010-05-21

接受日期: 2010-06-03 在线出版日期: 2010-06-08

Advances in understanding the role of transforming growth factor- β 1 in the pathogenesis of liver fibrosis

Shuang-Suo Dang, Ya-Ping Li

Shuang-Suo Dang, Ya-Ping Li, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of School of Medicine of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Supported by: the Special Fund for "13115" Major Scientific and Technological Innovation Project of Shaanxi Province, No. 2009ZDKG-68

Correspondence to: Professor Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of School of Medicine of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2010-05-07 Revised: 2010-05-21

Accepted: 2010-06-03 Published online: 2010-06-08

Abstract

Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) is one of the most important cytokines leading to liver fibrosis and is most closely to the development and progression of liver fibrosis and extracellular matrix (ECM) metabolism. Numerous studies have demonstrated that TGF- β 1 plays a significant role in the occurrence, development and progression of liver fibrosis. Many therapeutic approaches targeting TGF- β 1, especially gene therapy and immunotherapy, have been proposed to treat hepatic fibrosis in recent years. Here, we will review the recent advances in understanding the role of TGF- β 1 in the pathogenesis of liver fibrosis.

Key Words: Transforming growth factor- β 1; Liver

fibrosis; Hepatic stellate cells; Gene therapy

Dang SS, Li YP. Advances in understanding the role of transforming growth factor- β 1 in the pathogenesis of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(16): 1631-1636

摘要

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β 1)是肝纤维化最关键的细胞因子, 他与肝纤维化发生发展、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)代谢关系最为密切. 学者们在肝纤维化疾病的大量研究中证明了TGF- β 1在肝纤维化形成、发生及发展中有着重要的作用, 而且近年来提出了针对干预TGF- β 1的抗肝纤维化治疗新途径, 在基因治疗及免疫治疗的研究方面取得可喜的进展. 本文简要总结了国内外学者关于肝纤维化中TGF- β 1的作用及其为靶点的药物开发新进展.

关键词: 转化生长因子 β 1; 肝纤维化; 肝星状细胞; 基因治疗

党双锁, 李亚萍. TGF- β 1在肝纤维化研究中的新进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(16): 1631-1636

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1631.asp>

0 引言

肝纤维化是肝脏持续损伤组织发生、修复反应时因细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成降解与沉积不平衡而引起的病理过程, 是慢性肝病的病理特征, 也是进一步向肝硬化发展的主要环节. TGF- β 1是介导肝损伤及纤维化的最关键的细胞因子. 因此, 探讨TGF- β 1在肝纤维化形成、发生及发展中的具体机制, 对于未来更有效、安全的以TGF- β 1为靶目标治疗肝纤维化的意义重大, 其研究结果将为肝纤维化的防治延缓或停止肝病的发生病理进程提供科学依据.

1 肝纤维化与TGF- β 1

1.1 肝纤维化形成的机制 纤维化是指体内各种组织的过度增长、硬化、瘢痕形成, 可以归因

■背景资料

TGF- β 1是介导肝损伤及纤维化的最关键的细胞因子. 因此, 探讨TGF- β 1在肝纤维化形成、发生及发展中的具体机制, 对于未来更有效、安全的以TGF- β 1为靶目标治疗肝纤维化的意义重大, 其研究结果将为肝纤维化的防治延缓或停止肝病的发生病理进程提供科学依据.

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

■研发前沿

通过消除纤维化发展过程中病变组织产生的过多TGF- β 1来预防或阻断纤维化的发展已成为纤维化防治研究的最新热点。

于体内ECM主要是胶原蛋白的过度沉积。纤维化疾病中常见疾病之一就是肝纤维化^[1]。肝纤维化是指肝脏内纤维性结缔组织的大量异常增生,是一种“创伤愈合”的慢性渐进的病理过程。

肝纤维化常见的原因是由于乙醇、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,导致肝Kupffer细胞、肝窦状内皮细胞、肝成纤维细胞等其他类型肝细胞以及迁移的炎性细胞活化并释放大量的细胞因子和可溶因子,与此同时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、分化与增殖,合成大量ECM,并逐渐沉积从而引起肝纤维化^[2-5]。肝细胞、炎性细胞以及细胞因子之间相互影响并且形成一个复杂的网络结构。随着肝细胞的慢性损伤和纤维化,肝脏的结构和新陈代谢受到严重破坏,最终会导致肝硬化甚至肝癌,对人类的健康和生命具有极大的威胁。因此,了解肝纤维化疾病发生发展过程中的最重要的细胞因子TGF- β 1的动态变化及作用,对于阐释肝纤维化疾病的发生机制及治疗具有重要意义。

1.2 TGF- β 1的提出及生物学作用 TGF- β 1属TGF β 超家族,由Derynck于1978年从小鼠肉瘤病毒转化的3T3细胞无血清培养液中分离得到的,由于能使正常成纤维细胞的表现类型发生转换,故由Moses等于1981年命名为转化生长因子 β 1。TGF β 超家族包括三种亚型TGF- β 1-3,他们在活体外有相同的功能,活体内的生物学功能却不相同,TGF- β 1在组织器官的创伤愈合及纤维病变中有着重要的作用^[1,6]。

TGF- β 1具有多重的生物学作用,主要涉及生命的各种进程及多种细胞反应,包括细胞发育、生长、分化、凋亡、细胞黏附、迁移、ECM的沉着、免疫应答以及调节ECM蛋白的生成及降解。

2 TGF- β 1与肝纤维化的关系

肝纤维化发病过程中,HSC的活化增殖是核心环节。在参与调控活化的因素中,细胞因子具有重要作用,他们之间相互影响,并与HSC、ECM之间相互作用,共同构成网络状调控网络,其中包括TGF- β 1、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维生长因子

(fibroblast growth factor, FGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor1, IGF-1)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)等。但是,TGF- β 1是提高肝纤维化最有效的细胞因子,能够抑制肝细胞的增殖,激发HSC的活化,促进ECM的产生,并调节肝细胞的凋亡。

研究表明,TGF- β 1水平在有病变的组织器官中会大大提高,尤其是在纤维病变的区域;外源性TGF- β 1若用于实验动物就会导致组织器官的纤维化发生以及细胞的ECM的过量沉积;实验性抗TGF- β 1的治疗,包括中和抗体、可溶的II型受体、反义寡核苷酸、小分子抑制剂以及RNA干扰均能够抑制纤维化的形成。因此,证明了转化生长因子TGF- β 1是调控肝纤维化发生发展的核心物质,二者关系密切^[7]。

3 TGF- β 1在肝纤维化发生发展中的作用

3.1 TGF- β 1的产生及活化 当肝细胞受到各种病因损伤刺激后,导致肝Kupffer细胞、肝窦状内皮细胞、肝成纤维细胞等其他类型肝细胞以及迁移的炎性细胞活化并释放大量的细胞因子和可溶因子,其中释放的细胞因子TGF- β 1在肝纤维化发生发展中有着关键的作用,主要存在于肝脏HSC、窦内皮细胞及纤维化附近的炎性细胞中^[2]。炎性细胞释放细胞因子TGF- β 1不是通过他的转录水平调节其生成,而是通过分泌和活化途径生成的^[1]。

TGF- β 1的激活主要是受其前体潜在相关肽(latency-associated peptide, LAP)调节的^[8]。TGF- β 1是一种同源二聚体潜在相关肽,其活化主要是由于在高尔基体氨基末端的蛋白LAP的切割,使其以活化的形式分泌;TGF- β 1的活化过程是可以逆转的,若活化的TGF- β 1重新结合为LAP,则可以使成熟的具有活性的TGF- β 1转变为潜伏形式。研究证明,LAP具有以下功能,第一LAP抑制HSC/MFB的活化增殖,通过PDGF的分泌被抑制来介导;第二,LAP通过TGF- β 1的失活和生成受到抑制来干扰肝纤维化反应;第三,LAP通过TGF- β 1分泌的中断可以逆转MFB成为HSC,目前机制尚不清楚。因此,MFB细胞中的LAP的过表达可以导致HSC表型的转化,从而抑制肝纤维化的形成。

3.2 TGF- β 1促进HSC转分化为肝成纤维细胞 肝

纤维化形成的过程是一个具有活性的生物学进程. HSC是一种树突状的肝周细胞, 位于肝脏窦周间隙, 细胞形态不规则, 常伸出一些29-30 μm 长度的细胞微突包绕肝窦并穿过肝细胞直达毗邻的肝窦细胞与其接触. HSC在生理状态下处于静息状态, 可以分泌一些细胞因子, 如肝细胞生长因子、上皮生长因子等, 他们在维持肝脏结构及正常功能等方面发挥作用. 当肝细胞受到各种病因损伤刺激后, HSC表型发生变化进而影响其功能发生改变, 如细胞增殖、转化MFB、ECM大量合成等.

HSC是肝纤维化形成过程中最关键的细胞, 正常静息状态的下的HSC活化并分化为MFB是肝纤维化发生发展的中心环节. 目前研究表明, HSC活化并分化为MFB, 可以用“三级级联反应”解释^[2]: 第一步是前期炎症阶段, 各种损伤因素导致肝细胞损伤后, 凋亡或坏死的肝细胞释放多种丝裂原样物质, 始动激活HSC转化为MFB(直接旁分泌通路); 第二步是炎症阶段, 肝损伤导致肝内炎症细胞主要是活化的巨噬细胞以及血小板分泌大量细胞因子如TGF- β 1、TNF- α 、EGF、PDGF等, 进一步刺激HSC活化转化为MFB(旁分泌活化通路); 第三步是炎症后阶段, MFB及HSC在转化中可以分泌TGF- β 1、TNF- α 等因子, 促进自身进一步活化(自分泌活化通路), 在炎症后阶段即使去除原来的肝损伤因素, 也足以持续肝纤维化形成过程, 他是重要的、可能永存的阶段. 因此, TGF- β 1对HSC的激活、转化、分化及调节具有极其重要的作用, 是最强的促HSC纤维化生成因子.

3.3 TGF- β 1与ECM的关系

3.3.1 TGF- β 1/Smad信号传导通路调节ECM: 转化生长因子TGF- β 1是提高肝纤维化最有效的细胞因子, 通过促进ECM的产生及沉积, 而引起肝纤维化, 其中TGF- β 1/Smad信号传导通路调节ECM的基因表达是促进ECM生成的重要途径^[1,7,9,10]. TGF- β 的受体包括两种, 分别是单次跨膜蛋白激酶受体 I 和 II (TRB I 和 TRB II), 当TGF- β 与受体结合时, TRB I 和 TRB II 受体得以活化, 活化的受体催化一类重要的信号分子Smad发生丝氨酸磷酸化, 磷酸化的Smad分子形成同源寡聚体后进入细胞核, 结合转录因子, 调节ECM的基因转录子的表达, 促进ECM的过量生成及沉积, 导致肝纤维化的发生. 研究表明, TGF- β 1是一种分泌性同源二聚体蛋白质, 参与细胞发育、增殖、分化、凋亡等多种

细胞反应, 参与并起始TbR II-ALK5-Smad2/3及TbR II-ALK1-Smad1/5信号传导通路^[7]. TGF- β 1结合TRBI(ALK1和ALK5), 活化的ALK5催化Smad2/3蛋白质分子发生磷酸化, 调节目标基因主要是胶原蛋白、金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)、ECM基因的转录及表达; 活化的ALK1催化Smad1/5蛋白质分子发生磷酸化, 调节原癌基因的转录及表达. 因此, TGF- β 1就是通过TGF- β 1/Smad信号传导通路调节ECM基因的表达, 促进其过量合成并沉积于肝细胞, 导致肝纤维化的发生.

3.3.2 TGF- β 1通过下调MMPs和上调TIMPs调节ECM: TGF- β 1一方面可以促进ECM的基因激活转录并高表达, 另一方面还可以通过下调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和上调TIMPs降低ECM的降解, 更进一步加重肝纤维化的发生加发展^[11,12,14]. 组织的改变常常受蛋白酶、蛋白酶抑制剂、生长因子调节. 正常生理情况下, ECM的合成和降解保持动态平衡状态, 基质的降解受MMPs和纤溶酶的调节.

MMPs是一簇锌依赖性蛋白酶, 主要功能是降解ECM, 在生理病理过程中有着重要的作用. MMPs的活性主要受三方面调节, 一是表达水平的调节, 研究证明MMPs的转录表达水平受细胞因子及生长因子调节, 如TGF- β 1通过P38MAPK和PI3途径可以下调MMP13的表达, 相反成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、结缔组织生长因子等可以上调MMPs的表达^[13]; 二是蛋白质间相互作用水平的调节, TIMPs对MMPs活性的调节具有关键性的作用, TIMPs是MMPs的内源性抑制因子^[11-14]; 三是酶原活化过程的调节, 肝脏和肾脏产生纤溶酶原后经血液循环到达组织, 激活成为纤溶酶, 其可以降解纤维蛋白、胶原蛋白等大量ECM成分并激活MMPs.

肝纤维化的发生是由于ECM的合成和降解失衡造成的, 最终结果是ECM合成过多, 更大程度上是由于后期降解的减少导致的, MMPs与TIMPs共同参与了肝纤维化形成和降解的过程. 肝纤维化的进程中, 活化的HSC是产生胶原蛋白 I, III和TIMP1的关键来源, 同时活化的HSC分泌大量的TGF- β 1, 可以上调TIMP1的基因表达同时下调MMPs的表达, 从而引起MMPs/TIMPs的失衡, 引起ECM合成与降解的失衡, 从而导致肝纤维化的形成. 因此, TGF- β 1在调节MMPs与TIMPs的过程中有着关键性的作用.

■相关报道

Ueno等构建了一种能表达装配在人免疫球蛋白Fc段的TGF- β II型受体的重组腺病毒载体, 然后将其转染到经DMN处理过的大鼠肾大肌细胞中, 在血液中可测得可溶性受体分子片段的表达, 其与TGF- β 1竞争性结合, 阻断TGF- β 1的生物学活性, 并且抑制肝中TGF- β 1信号得传导, 明显改善纤维化症状, 并且没有不良反应.

■同行评价

本文综述了TGF- β 1在肝纤维化形成、发生及发展中的重要作用,内容丰富,条理清晰,可读性强。

3.4 TGF- β 1与肾素血管紧张素醛固酮系统调节肝纤维化的关系 肾素血管紧张素醛固酮系统在心肌纤维化、心肌细胞肥大、肺纤维化、糖尿病等有着重要的作用^[14,16,17],与此同时,血管紧张素II(angiotensin II, ANG II)在肝纤维化的发生发展中也有着重要的作用^[1,15]。研究表明,当肝细胞受到损伤因素刺激后,肝脏的巨噬细胞及成纤维细胞活化并产生ANG II,同时ANG II通过产生诱导作用的NADPH还原酶活化而发挥作用,刺激TGF- β 1的合成与分泌,并触发成纤维细胞增殖、分化为胶原分泌型成肌纤维细胞及纤维化形成; ANG II可以通过增加Smad2水平增强TGF- β 1信号转导通路,促进肝纤维化的形成^[1]; ANG II能够增加HSC的DNA合成和细胞增殖,刺激HSC收缩呈剂量时间依赖性,并促进其增殖,是HSC的分裂原之一^[15]。

4 TGF- β 1在抗肝纤维化治疗中的新进展

近年来,越来越多的研究已经提出以TGF- β 1为靶目标抗肝纤维化。通过消除纤维化发展过程中病变组织产生的过多TGF- β 1来预防或阻断纤维化的发展已成为纤维化防治研究的最新热点^[1-5,13,18,19]。

根据TGF- β 1在肝纤维化的发生发展分子病理机制中,针对其治疗,可分为以下几种:一是抑制活化的TGF- β 1活性,活化的TGF- β 1重新结合LAP,则可以使成熟的具有活性的TGF- β 1转变为潜伏形式,同时MFB细胞中的LAP的过表达可以导致HSC表型的转化,从而抑制肝纤维化的形成, Isono等^[8]研究结果证实了这点,通过用过量表达LAP的重组腺病毒感染肝纤维化小鼠建立的MFBY2明显抑制了TGF- β 1和ECM机制的表达;二是利用ANG II拮抗剂抑制TGF- β 1产生及分泌,并且抑制HSC的增殖, Liu等^[15]通过给予ANG II和ANG II拮抗剂(AT1RA)研究HSC-T6细胞系的增殖、收缩、胶原合成,结果表明ANG II能够增加HSC的合成与增殖并且刺激收缩HSC,同时促进分泌TIMP-1、胶原蛋白I、III和TGF- β 1;三是白介素-10、肝细胞生长因子、干扰素(γ -IFN)在体内外临床试验中均已证实具有潜在的抗肝纤维化细胞因子;四是针对TGF- β 1的基因治疗,随着基础研究的飞速进展,肝纤维化的基因治疗显示出令人鼓舞的前景,基因疗法目前在动物体内已经取得了初步成功。Ueno等构建了一种能表达装配在人免疫球蛋白Fc段的TGF- β II型受体的重组腺病

毒载体,然后将其转染到经DMN处理过的大鼠臀大肌细胞中,在血液中可测得可溶性受体分子片段的表达,其与TGF- β 1竞争性结合,阻断TGF- β 1的生物学活性,并且抑制肝脏TGF- β 1信号的传导,明显改善纤维化症状,并且没有不良反应。Jiang等^[20]也证明了这点,通过给予反义TBR I、TBR II重组质粒以敲除其基因从而达到了逆转肝纤维化的目的。Xu等^[21]通过TGF- β 1小RNA干扰(siRNA)技术研究刀豆蛋白A诱导的肝纤维化小鼠,实验中针对TGF- β 1的三个氨基酸序列(N19-21)设计shRNA(小发夹结构RNAi)靶点序列,然后将其重组并克隆到表达载体pGenesil-1质粒中,获得三组重组表达载体pGenesil-TGF- β 1-m1、pGenesil-TGF- β 1-m2、pGenesil-TGF- β 1-m3,分别经尾静脉注射小鼠,结果表明TGF- β 1、Smad3和 α -SMA表达下调,Smad7表达上调,明显抑制了肝纤维化的发展; Cheng等^[22]也证明了这点,通过在HSC-T6细胞模型水平上用TGF- β 1基因沉默的方法显著地降低了TGF- β 1、TIMP-1的表达,甚至有效降低了炎症因子TNF- α 、IL-1的水平,从而明显达到防治肝纤维化的目的。Guo等^[23-25]利用基因免疫的方法已经成功构建人TGF- β 1抗原决定簇与乙型核心抗原融合肽苗,并且对小鼠进行免疫后能够检测到高效价的抗TGF- β 1的中和抗体,充分证明具有TGF- β 1抗原性,并且应用ELISA法检测小鼠免疫血清抗体滴度,抗TGF- β 1及抗-HBcAg最终稀释抗体滴度分别为(1:2.56) \times 10⁵和低于(1:1) \times 10⁴;免疫血清可阻断TGF- β 1对貂肺上皮细胞的抑制活性; lng TGF- β 1加入1:100及1:200的免疫血清后抑制率分别下降到14.6%, 20.9%,与对照组相比(抑制率为72%)有显著差异。由此可见, TGF- β 1-HBcAg融合疫苗刺激机体产生抗体,中和自体产生的过量TGF- β 1,能够很好地改善纤维化症状,抗肝纤维化融合肽苗尽管在动物实验中很有效,但在临床应用中有待于进一步深入研究。

总之,针对TGF- β 1的治疗主要是给予其对抗物,包括中和抗体、可溶性TBR II受体、小分子抑制剂以及siRNA的应用均已证实明显抑制TGF- β 1。但是否可以长期使用TGF- β 1对抗物尚未明确证实,尽管Kang等^[26]研究证实TBR II对抗物长期使用可以预防纤维化,但是在临床试验中必须重视其不良反应,长期使用很可能会导致自身免疫性疾病以及加重炎症、肿瘤的发生,从而造成肝脏及其他器官的损害^[27,28]。目前,

又有学者提出利用基因治疗方法敲除TGF- β 1信号传导通路中的关键分子Smad3, 将会达到理想的抗肝纤维化作用而且不良反应很小^[29-32], 因此, 利用基因治疗的技术针对TGF- β 1过度表达、活性的调节及信号转导通路的阻断将会存在重要的潜在临床价值。

5 结论

只要能够减缓或阻止肝纤维化的发生, 就可以减轻或治愈肝脏损伤病理进程, 正是基于此, TGF- β 1在肝纤维化形成机制及治疗中的研究方兴未艾。TGF- β 1在肝纤维化中所起的核心作用, TGF- β 1与ECM代谢的关系, TGF- β 1与ANG II调节肝纤维化的关系已经引起学者的广泛关注及深入研究; 并且随着其在分子生物学及免疫学的研究, 通过基因疗法阻断TGF- β 1信号传导、抑制TGF- β 1表达, 利用融合疫苗中和TGF- β 1的治疗方法将会为肝纤维化的防治作出新的贡献, 其所具有的潜在的临床价值均需进一步进行研究和评定。因此, TGF- β 1在肝纤维化中的机制及治疗研究中将会给未来的临床提供一个很有吸引力的诊断依据和治疗思路。然而, 肝纤维化是一复杂、多因素参与的过程, 基因调控也是一个精密、庞大、复杂的生物调控系统, 面对这些问题, 现有的生物技术方法存在限制, 但是, 我们相信随着基础研究的日益发展, TGF- β 1引起肝纤维化的具体机制将得到更深入的探讨, 在不久的将来, 以TGF- β 1为靶目标的抗肝纤维化治疗将会开拓出新的途径, 而且将会成为基本的临床概念。

6 参考文献

- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210
- Gressner OA, Rizk MS, Kovalenko E, Weiskirchen R, Gressner AM. Changing the pathogenetic roadmap of liver fibrosis? Where did it start; where will it go? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1024-1035
- Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172
- Battaller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- Le Bousse-Kerdilès MC, Martyré MC, Samson M. Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. *Eur Cytokine Netw* 2008; 19: 69-80
- Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor-beta in T-cell biology. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 46-53
- Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis. *Liver Int* 2006; 26: 8-22
- Isono M, Soda M, Inoue A, Akiyoshi H, Sato K. Reverse transformation of hepatic myofibroblast-like cells by TGFbeta1/LAP. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 959-965
- Roberts AB, Russo A, Felici A, Flanders KC. Smad3: a key player in pathogenetic mechanisms dependent on TGF-beta. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 995: 1-10
- Cutroneo KR. TGF-beta-induced fibrosis and SMAD signaling: oligo decoys as natural therapeutics for inhibition of tissue fibrosis and scarring. *Wound Repair Regen* 2007; 15 Suppl 1: S54-S60
- Hemmann S, Graf J, Roderfeld M, Roeb E. Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis - a systematic review with special emphasis on anti-fibrotic strategies. *J Hepatol* 2007; 46: 955-975
- Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1803: 55-71
- Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60
- Pan CH, Wen CH, Lin CS. Interplay of angiotensin II and angiotensin(1-7) in the regulation of matrix metalloproteinases of human cardiocytes. *Exp Physiol* 2008; 93: 599-612
- Liu J, Gong H, Zhang ZT, Wang Y. Effect of angiotensin II and angiotensin II type 1 receptor antagonist on the proliferation, contraction and collagen synthesis in rat hepatic stellate cells. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 161-165
- Schröder D, Heger J, Piper HM, Euler G. Angiotensin II stimulates apoptosis via TGF-beta1 signaling in ventricular cardiomyocytes of rat. *J Mol Med* 2006; 84: 975-983
- El-mesallamy HO, Gad MZ, Sallam AM. The association of TGF- β 1, angiotensin II and oxidative stress with diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Int J Diabetes Metabolism* 2008; 16: 63-68
- Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77
- Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut* 2007; 56: 284-292
- Jiang W, Yang CQ, Liu WB, Wang YQ, He BM, Wang JY. Blockage of transforming growth factor beta receptors prevents progression of pig serum-induced rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1634-1638
- Xu W, Wang LW, Shi JZ, Gong ZJ. Effects of RNA interference targeting transforming growth factor-beta 1 on immune hepatic fibrosis induced by Concanavalin A in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 300-308
- Cheng K, Yang N, Mahato RI. TGF-beta1 gene silencing for treating liver fibrosis. *Mol Pharm* 2009; 6: 772-779
- Guo YH, Luo JY, Hao ZM, Wang QY, Yang GX. [Fusion of TGF-beta 1 antigenic determinant and HBV core antigen as an anti-TGF-beta 1 vaccine] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2005; 13: 582-585
- Guo YH, Hao ZM, Luo JY, Wang JH. [Detecting the activity of antibodies induced by recombinant TGFbeta1 vaccine] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2006; 14: 183-186
- Guo YH, Hao ZM, Luo JY, Wang JH. Construction of prokaryotic expression system of TGF-beta1 epitope gene and identification of recombinant

- fusion protein immunity. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6389-6394
- 26 Kang Y, Hebron H, Ozbun L, Mariano J, Minoo P, Jakowlew SB. Nkx2.1 transcription factor in lung cells and a transforming growth factor- β 1 heterozygous mouse model of lung carcinogenesis. *Mol Carcinogen* 2004; 40: 212-231
- 27 Monteleone G, Kumberova A, Croft NM, McKenzie C, Steer HW, MacDonald TT. Blocking Smad7 restores TGF- β 1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2001; 108: 601-609
- 28 Herrera B, Alvarez AM, Sánchez A, Fernández M, Roncero C, Benito M, Fabregat I. Reactive oxygen species (ROS) mediates the mitochondrial-dependent apoptosis induced by transforming growth factor (beta) in fetal hepatocytes. *FASEB J* 2001; 15: 741-751
- 29 Bonniaud P, Kolb M, Galt T, Robertson J, Robbins C, Stampfli M, Lavery C, Margetts PJ, Roberts AB, Gauldie J. Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF- β -mediated pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2004; 173: 2099-2108
- 30 Inazaki K, Kanamaru Y, Kojima Y, Sueyoshi N, Okumura K, Kaneko K, Yamashiro Y, Ogawa H, Nakao A. Smad3 deficiency attenuates renal fibrosis, inflammation, and apoptosis after unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2004; 66: 597-604
- 31 Lakos G, Takagawa S, Chen SJ, Ferreira AM, Han G, Masuda K, Wang XJ, DiPietro LA, Varga J. Targeted disruption of TGF- β /Smad3 signaling modulates skin fibrosis in a mouse model of scleroderma. *Am J Pathol* 2004; 165: 203-217
- 32 Stramer BM, Austin JS, Roberts AB, Fini ME. Selective reduction of fibrotic markers in repairing corneas of mice deficient in Smad3. *J Cell Physiol* 2005; 203: 226-232

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益,本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件;通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改,而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回的,作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。