

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.04.041

加速康复对结直肠癌患者术后炎症指标和免疫功能影响的研究进展

冯金华¹综述,黄明君²,胡艳杰¹,李 卡^{3△}审校

(1. 四川大学华西护理学院,成都 610041;2. 四川大学华西医院胃肠外科,成都 610041;

3. 四川大学华西医院护理部,成都 610041)

关键词:结直肠肿瘤;加速康复;炎症指标;免疫功能**中图分类号:**R195**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2015)04-0548-04

结直肠癌患者因肿瘤消耗常伴有不同程度的营养不良和免疫功能低下,而手术创伤会加重其应激反应。有研究表明,应激反应会使机体的免疫调控失衡,容易诱发炎症反应;减少应激,是维持机体稳态的关键^[1]。术后炎症应激及免疫损伤得不到及时控制,会延缓伤口愈合,增加术后吻合口瘘、切口裂开、感染等并发症的发生率,影响患者的康复质量。加速康复(FTS)围术期管理在结直肠外科的应用已得到了肯定^[2-3],其优点是能够减轻手术应激和器官功能障碍,加速肠道功能恢复,减少术后并发症,促进患者早期康复,缩短住院时间^[4-6]。因此本文就加速康复对结直肠癌患者术后的炎症反应和免疫功能的影响作一综述。

1 FTS对结直肠癌患者术后炎症指标的作用

血浆淀粉样蛋白(SAA)和C反应蛋白(CRP)均是急性时相反应蛋白,IL-6是由感染引起病理损伤的重要介质,其水平与患者预后密切相关^[7]。Hoffmann等^[8]、Muehling等^[9]的研究显示,FTS组患者的CRP和SAA水平在术后24h时即达到峰值,其后逐渐下降,而传统组的峰值则出现在术后72h,此时,FTS组患者的CRP和SAA峰值浓度均明显低于传统组,国内研究者也得出同样的结果^[5]。Veenhof等^[10]的研究发现两组患者的IL-6均在术后2h上升至峰值,但传统流程组开腹手术IL-6水平大约是快速流程组的2倍,术后72h,FTS组降至术前水平,传统流程组IL-6水平仍然较高。可以认为FTS能有效减轻患者的炎症反应且炎症指标峰值的持续时间较短,这可能是因为在传统流程中采取了禁食、胃肠减压、肠道准备、引流、卧床、导尿等常规围术期管理环节,这些环节和手术创伤一样,是导致应激或炎症反应的创伤因子^[11]。国内的随机对照试验显示,FTS组患者术后第3天CRP、IL-6较术前均明显升高,但显著低于传统流程组,且行传统围术期处理的剖腹手术,CRP和IL-6水平明显高于在FTS理念指导下的剖腹手术和腹腔镜手术患者^[7,12-14]。这表明FTS规范化的管理流程和腹腔镜微创技术能有效地减少围术期患者的炎症反应。但是,Vlug等^[15]的一篇系统评价共纳入两个RCTs和三个CCTs共400例患者中,就腹腔镜手术和FTS的开腹手术比较两组患者的炎症反应指标,结果显示没有明显差异。

2 FTS对结直肠癌患者术后免疫功能的影响

FTS使细胞免疫指标(L-2、L-4、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞)轻度下降,并早期恢复L-2是参与免疫应答的重要细胞因子,并参与抗肿瘤效应及移植排斥反应。L-4可以以自分泌方式促进Th2细胞分化^[16]。孙哲等^[14]对47例结直肠癌患者的随机对照试验中发现,FTS组L-2水平

术后第1天下降明显,术后第4天逐渐恢复;传统处理组术后第1、4天L-2水平明显低于术前,且第4天的L-2水平明显低于FTS组。与术前相比,FTS组L-4水平术后无明显升高,而传统处理组术后第1、4天L-2水平均明显升高,且与同时段FTS组相比差异有统计学意义。这说明FTS能够有效地保护机体的细胞免疫功能,并能促进免疫功能的快速恢复。Matthias等^[17]对40例结直肠癌患者的随机对照研究中发现,两组患者CD3⁺、CD4⁺较术前均有降低,但传统流程组平均比快速流程组多下降200 cells/ μ L,FTS组于术后第1天降至最低,此后逐渐回升,而传统流程组的患者于术后第3天降至最低,且回升速度较快速流程组慢。他们的研究还发现两组患者的NK细胞与术前比明显下降,但FTS组术后第3天以较快的速度回升,而传统流程组依然呈下降的趋势。Li等^[18]的大样本随机对照试验中,共纳入464例结直肠癌患者,结果显示术后第5天FTS组患者的CD4⁺水平优于传统流程组,其他的研究也发现术后第3天,FTS组患者外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较术前降低,传统流程组降低更加明显,但至术后第7天时,FTS组细胞免疫指标恢复至术前水平,而传统流程组仍明显低于术前^[12-13]。Veenhof等^[10]研究也得出了同样的结论。这说明手术或创伤对人体细胞免疫影响较大,FTS保护了细胞免疫功能,其机制可能与FTS优化的围术期处理措施,减少了创伤应激,缓解了创伤后高分解代谢相关。

FTS使补体(C₃、C₄)和体液免疫指标(IgA、IgG和IgM)术后轻度下降并早期恢复,IgG、IgM和IgA是人体最主要的免疫球蛋白^[18],C₃和C₄是补体系统重要的组成部分^[19],它们在体液免疫和先天性免疫中发挥重要作用。许多学者的RCT试验表明^[12,20-21],术后第3天,FTS组免疫球蛋白较术前明显降低,但IgG和C₄明显高于传统流程组,术后第7天恢复正常,而传统流程组术后第1、3天患者的C₃、C₄、IgA、IgG和IgM下降幅度更为明显,术后7d仍明显低于术前水平。这表明结直肠癌患者手术后普遍存在免疫功能抑制或低下,术后机体应激反应导致免疫功能进一步降低,但FTS组的降低幅度比传统处理组小,说明FTS组患者术后的免疫功能影响较小。Matthias等^[17]的研究发现在FTS理念指导下的剖腹手术和腹腔镜手术患者的IgA、IgM、IgG与术前比虽有降低,但下降幅度明显小,而且恢复较快,说明FTS有助于维护机体的体液免疫稳态。

3 FTS管理对结直肠癌患者术后炎症指标和免疫功能产生影响的原因分析

FTS管理模式通过优化围术期管理流程,减少部分治疗

和护理措施对患者造成的应激,以及通过阻断应激信号的转导来减轻围术期处理对机体免疫系统的影响,达到快速康复的目的。现从循证医学的角度对这些管理措施进行评价。

3.1 不做肠道准备和短期使用抗菌药物 文献显示,既往严格的肠道准备并没有减少切口炎症反应,反而增加了吻合口瘘的发生率^[22-23]。相反,术前短时间禁食或不禁食、口服糖类和不行机械性肠道准备等都有效地保护了机体的内稳态,减轻了炎症反应^[24],这可能是因为传统肠道准备诱发的机体应激,导致了免疫紊乱和炎症反应。Graney 等^[25]早在 1980 年就发现在有效的肠道准备后 72 h 内,只有大肠杆菌出现明显减少,结肠内其他微生物群落却没有明显改变;而实际上在腹膜炎中的优势致病菌落通常是能够产生内毒素的兼性厌氧菌如大肠埃希菌和专性厌氧菌如脆弱类杆菌^[26];Basse 等^[26]的研究也发现只有在机械性肠道准备中加用了抗菌药物,需氧菌和厌氧菌才会均出现明显减少的现象。所以,在不应用抗菌药物的条件下进行机械性肠道准备,不仅不能降低感染的发生,反而会诱发机体的应激反应,促成炎症反应和免疫功能紊乱。近年来,部分学者认为抗菌药物的用量应受到严格控制,过量甚至常用量服用都会杀灭肠道内的部分或大部分细菌,破坏肠内菌群原有的平衡^[27]。因为在菌群失衡状态下,某些致病菌或条件致病菌过度繁殖就会穿越屏障损害机体,导致细菌易位,进而增加炎症反应,破坏机体免疫稳态,影响患者术后康复。这就提示在进行术前准备时,应合理控制抗菌药物的应用,达到有效的抗感染效果。

3.2 中胸段持续硬膜外镇痛 胸段硬膜外阻滞和镇痛能有效地阻断应激信号的转导,从而减轻炎症反应,保护机体的免疫功能^[28]。Veenhof 等^[10]对 79 例患者的随机对照试验中发现,传统流程组和 FTS 组患者术后的生长激素没有明显差别,可能是因为皮质醇、生长激素、泌乳素等都属于前垂体激素,它们的分泌要受到下丘脑的刺激,所以在硬膜外麻醉下体现不出差别。他们的研究提示硬膜外麻醉是否能够减轻患者的应激水平,应该选择肾上腺类激素(如儿茶酚胺及其代谢产物)进行监测。Jouve 等^[29]的研究发现,通过持续阻断传入神经纤维可以减弱患者术后的应激反应,使用局部麻醉药进行区域麻醉能够减弱垂体-肾上腺皮质-交感神经链对手术打击的反应,从而减少各种应激激素的释放,防止了机体内稳态失衡。另一方面,通过神经阻断可改善术后氮平衡失调和葡萄糖不耐受的状况,以此减轻术后器官功能障碍,维护机体免疫稳态。此外,胸段持续硬膜外镇痛阻断了来自腹腔脏器的抑制信号,减少了交感神经输入,从而增加了消化道的血流量,减轻了消化道对机体稳态的刺激,进一步降低了机体炎症反应^[28]。所以,持续的硬膜外麻醉能有效保护机体的体液免疫和细胞功能,降低手术应激对内分泌、神经、代谢的影响,促进患者早期康复。

3.3 术后限制补液及早期进食和下床活动 文献显示,加速康复患者术后限制补液,感染的发生率要低于常规补液的患者^[30]。可能是因为术后静脉补液会抑制儿茶酚胺、GCs 及炎症因子的分泌,这些因素通过影响钠通道功能来控制肺泡腔内多余液体的排出^[31],而限制补液可通过降低这种抑制程度来降低术后肺炎等炎症反应的发病率。众所周知,肠道是人体内最大的免疫器官,也是机体应激反应的中心器官之一。术后早期进食和下床活动,可促进肠功能早期恢复,维护肠黏膜功能,而且术后抗菌药物应用时间短,肛门排气时间也早于传统流程组,可以有效防止菌群失调和易位^[27]。近年来,FTS 主张不待

患者肛门恢复排气、排便就可以进食,鼓励患者在术后 6 h,最迟不超过 24 h 开始进食^[32]。这可能是因为早期经口进食或肠内营养有助于促进机体对能量和蛋白的吸收,减少创伤、刺激因子对生理机制的负面影响,从而促进肠道功能的恢复并改善患者的营养状况,减轻炎症反应,促进患者的免疫功能早期恢复。

3.4 其他 FTS 主张术中保暖、不放置胃管和不进行胃肠减压、早期拔除尿管及微创等措施。研究显示,当温度过低,机体抵御寒冷的机体会出现障碍^[31]。在复温过程中儿茶酚胺和肾上腺素会被释放出来,这些活性物质能够放大机体对手术的应激反应,保暖可以使患者避免遭受低温的伤害,也可使术后伤口感染率降低。所以,维持术中正常的体温是减轻手术应激、手术感染和降低免疫紊乱风险的重要环节。大量的研究证实,常规放置胃管,进行胃肠减压,有引起发热、肺不张和肺炎、破坏机体免疫稳态的可能^[31-32]。同样,术后安置尿管不仅给患者带来不适感,而且直接增加了患者下尿路感染的风险,明显阻碍了患者早期适量的下床活动,影响患者免疫功能的恢复。另外,组织损伤可以导致细胞因子和其他一些炎症介质的释放,抑制胃肠道的运动,同时也是术后应激反应的始动因素^[31-33],所以,减小手术切口,是减小手术应激的有效措施。Choi 等^[32]的随机盲法研究显示,当都采用 FTS 时,腹腔镜结肠切除组和开腹手术组之间的康复相关指标没有显著差异,这说明不论采用何种术式,规范化的围术期管理流程和对组织轻柔的操作是 FTS 技巧层面的关键,其有利于减轻患者的炎症反应,维护其免疫稳态。然而,Pini 等^[6]的系统评价中比较了传统流程的腹腔镜手术和 FTS 流程下的开腹手术的临床指标的差异,两组患者的术后并发症发生率、感染率无明显差异,这也提示在今后的临床研究中应该对比传统流程组的腹腔镜手术和 FTS 流程的开腹手术的康复指标差异,为今后的决策提供进一步的依据。

4 总 结

FTS 通过简化或摒弃传统的围术期管理环节,减轻或避免了对患者的有创干预,起到了减轻炎症反应、维护机体免疫功能、促进快速康复的积极作用。目前国内外关于 FTS 管理流程的效果研究,主要集中于术后临床指标的评价,FTS 对患者术后炎症指标和免疫功能的影响研究较少。从现有的研究中,可以发现,FTS 管理模式对患者的炎症反应和免疫功能是有较大影响的。但由于此类研究多采用小样本进行随机对照试验,结果偏倚较大,与传统流程组的效果差异不很明显。另外,在康复指标观测时间点的选择上,缺乏一致性。而且目前大多数 FTS 流程按照各国推荐的标准执行,缺乏一致性可能会对结果造成影响,而且国内外面临的一大挑战是患者较早出院,有再入院的可能。因此,关于 FTS 的研究有必要继续深入,严格控制管理流程,贯彻 FTS 的理念,加强患者出院后的延续服务。其研究结果,将为 FTS 管理模式改善结直肠癌患者术后各项临床指标提供有力依据,这也将为 FTS 大范围应用于临床实践提供有力的决策依据。

参考文献:

- [1] Kinoshita M, Miyazaki H, Ono S, et al. Immunoenhancing therapy with interleukin-18 against bacterial infection in immunocompromised hosts after severe surgical stress [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(5): 689-698.

- [2] Agrafiotis AC, Corbeau M, Buggenhout A, et al. Enhanced recovery after elective colorectal resection outside a strict fast-track protocol. A single centre experience[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2014, 29(1): 99-104.
- [3] Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, et al. Fast-track colorectal surgery: protocol adherence influences postoperative outcomes[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(1): 103-109.
- [4] Kehlet H. Interpretation of meta-analyses of laparoscopic versus open colorectal surgery [J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 70(8): e364-365.
- [5] 刘展, 杨廷翰, 余曦, 等. 加速康复围手术期临床管理降低结直肠癌手术炎症反应的随机临床研究 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2010, 17(8): 858-863.
- [6] Pini R, Faggioli G, Fittipaldi S, et al. Inflammatory mediators and cerebral embolism in carotid stenting: new markers of risk[J]. *J Endovasc Ther*, 2013, 20(5): 684-694.
- [7] 王海之, 江志伟, 汪志明, 等. 结直肠癌患者应用加速康复外科术后炎症反应和免疫功能的变化[J]. *肠外与肠内营养*, 2009, 16(4): 195-200.
- [8] Hoffmann H, Kettelhack C. Fast-track surgery—conditions and challenges in postsurgical treatment; a review of elements of translational research in enhanced recovery after surgery [J]. *Eur Surg Res*, 2012, 49(1): 24-34.
- [9] Muehling BM, Ortlieb L, Oberhuber A, et al. Fast track management reduces the systemic inflammatory response and organ failure following elective infrarenal aortic aneurysm repair[J]. *Int Card Thorac Surg*, 2011, 12(5): 784-788.
- [10] Veenhof AA, Sietses C, von Blomberg BM, et al. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(1): 53-59.
- [11] Feo CV, Lanzara S, Sortini D, et al. Fast track postoperative management after elective colorectal surgery: a controlled trial [J]. *Am Surg*, 2009, 75(12): 1247-1251.
- [12] 王刚, 高勇, 江志伟, 等. 结直肠癌患者用加速康复外科理念行腹腔镜手术对机体免疫功能的影响[J]. *肠内与肠外营养*, 2012, 19(1): 3-7.
- [13] 吴刚, 叶向阳, 孙少珍, 等. 用加速康复外科理念治疗胃癌患者的临床应用探讨[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2012, 19(6): 331-333.
- [14] 孙哲, 张毅. 加速康复外科对结直肠癌手术患者临床指标及免疫功能的影响[J]. *大连医科大学学报*, 2010, 32(3): 290-293.
- [15] Vlug MS, Wind J, van der Zaag E, et al. Systematic review of laparoscopic vs open colonic surgery within an enhanced recovery programme [J]. *Colorectal Dis*, 2009, 11(4): 335-343.
- [16] Zhang L, Fan C, Guo Z, et al. Discovery of a potent dual EGFR/HER-2 inhibitor L-2 (selatinib) for the treatment of cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 69(9): 833-841.
- [17] Matthias W, Ricarda E, Martin K, et al. Fast-track rehabilitation in elective colorectal surgery patients: a prospective clinical and immunological single-centre study [J]. *ANZ J Surg*, 2007, 77(5): 502-507.
- [18] Li K, Li JP, Peng N, et al. Fast-track improves post-operative nutrition and outcomes of colorectal surgery: a single-center prospective trial in China [J]. *Asia Pacific J Clin Nutr*, 2014, 23(1): 41-47.
- [19] Carson PJ, Prince HE, Biggerstaff BJ, et al. Characteristics of antibody responses in west nile virus seropositive blood donors [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(1): 57-60.
- [20] Ursini F, Grembiale A, Naty S, et al. Serum complement C3 correlates with insulin resistance in never treated psoriatic arthritis patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(12): 1759-1764.
- [21] 孔营, 周岩冰, 王东升, 等. 加速康复外科对胃癌手术患者体液免疫和临床指标的影响[J]. *肠内与肠外营养*, 2009, 16(4): 205-208.
- [22] Wang YJ, Wang YC, Chien CC, et al. Diagnosis of hepatic angiomyolipoma using CT: report of three cases and review of the literature [J]. *Clin Radiol*, 2009, 64(3): 329-334.
- [23] Yang B, Chen WH, Li QY, et al. Hepatic angiomyolipoma: dynamic computed tomography features and clinical correlation [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(27): 3417-3420.
- [24] West MA, Horwood JF, Staves S, et al. Potential benefits of fast-track concepts in paediatric colorectal surgery [J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48(9): 1924-1930.
- [25] Graney MJ, Graney CM. Colorectal surgery from antiquity to the modern era [J]. *Dis Colon Rectum*, 1980, 23(6): B432.
- [26] Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, et al. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study [J]. *Ann Surg*, 2005, 241(3): B416.
- [27] Alam SN, Yammine H, Moaven O, et al. Intestinal alkaline phosphatase prevents antibiotic-induced susceptibility to enteric pathogens [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(4): 715-722.
- [28] Ntinias A, Kardassis D, Konstantinopoulos I, et al. Duration of the thoracic epidural catheter in a fast-track recovery protocol may decrease the length of stay after a major hepatectomy: A case control study [J]. *Int J Surg*, 2013, 11(9): 882-885.
- [29] Jouve P, Bazin JE, Petit A, et al. Epidural versus continuous preperitoneal analgesia during fast-track open colorectal surgery: a randomized controlled trial [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3): 622-630.
- [30] Ramirez JM, Blasco JA, Roig JV, et al. Spanish working group on fast track surgery. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study [J]. *BMC Surg*, 2011, 14(11): 9-11.
- [31] Forget P, Lois F, Kartheuser A, et al. The concept of ti-

tration can be transposed to fluid management. but does it change the volumes? randomised trial on pleth variability index during fast-track colonic surgery [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2013, 8(2): 110-114.

- [32] Choi JW, Xuan Y, Hur H, et al. Outcomes of critical pathway in laparoscopic and open surgical treatments for gastric cancer patients: patients selection for fast-track program through retrospective analysis [J]. *J Gastric*

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.04.042

Cancer, 2013, 13(2): 98-105.

- [33] Mynster T, Wille-Jørgensen P. Case-mix study of single incision laparoscopic surgery (SILS) vs. Conventional laparoscopic surgery in colonic cancer resections [J]. *Pol Przegl Chir*, 2013, 85(3): 123-128.

(收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2014-11-18)

TGF- β 及 PDGF 介导的信号通路在肝纤维化中的作用

涂奎综述, 赵礼金 Δ 审核

(遵义医学院附属医院肝胆胰脾外科, 贵州遵义 563099)

关键词: 肝硬化; 转化生长因子 β_1 ; 血小板源性生长因子; 信号通路

中图分类号: R-1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)04-0551-03

人肝纤维化是肝脏在受到各种有害刺激的作用下导致的损伤-修复反应过程, 表现为细胞外基质合成、降解与沉积不平衡, 肝内结缔组织增生^[1]。它不是一个独立的疾病, 而是由各种原因包括病毒性、自身免疫性、药源性、胆汁淤积、代谢异常及先天性肝病等引起的共同病理过程^[2-4], 在炎性和细胞因子的作用下, 直接或间接的刺激肝星状细胞(HSC), HSC活化、合成过多的细胞外基质在肝内沉积最终致肝纤维化的形成^[5], 本文就导致肝纤维化中两个主要炎症因子: 转化因子 β (TGF- β) 及血小板源性生长因子(PDGF)所涉及的主要细胞信号通路进行综述。

1 TGF- β -Smad/MAPK 信号通路

TGF- β 是由至少 30 多种细胞因子组成的细胞因子超家族, 在肝内可由多种细胞通过旁分泌或自分泌的方式形成, 包括 HSC、Kupffer 细胞、内皮细胞、肝细胞等。TGF- β_1 作为 TGF- β 家族中的重要组成成员, 在肝纤维化的发生、发展中起着至关重要的作用, 在肝损伤早期, TGF- β_1 主要由 Kupffer 细胞释放, 在肝损伤晚期, 主要由 HSC 释放。在巨噬细胞活化因子(IFN γ)、内毒素(LPS)、TNF 2α 、PDGF、疏水性胆盐等炎症因子的作用下, TGF- β_1 形成细胞活化并活成释放 TGF- β_1 ^[6], 其中 LPS 及疏水性胆盐结合 Kupffer 细胞、激活 Kupffer 细胞的可能信号通路如下: LPS 与血清中 LPS 结合蛋白结合, 再与 Kupffer 细胞表面 CD14 受体相互作用, 通过 TOLL 样受体 4, 然后将信号传递到细胞内^[7], 进一步激活 NF 2κ B, NF 2κ B 被激活后转位进入细胞核内, 调节下游多种细胞因子基因的表达, 尤其是 TGF- β_1 及 PDGF^[8-9]。

疏水性胆盐(HBS)结合疏水性胆盐受体(TGR5)一激活调控因子 JNK一增加转录因子 ETS1 表达一整合素 α v β 6 表达增加一结合 TGF β -TGF β_1 表达增加。而 TGF- β_1 是目前公认的最强的致纤维化细胞因子^[10], 不仅能促进 HSC 的增殖及肝纤维化相关胶原的分泌, 还可促进肝细胞、肝窦内皮细胞、Kupffer 细胞、淋巴细胞等合成和分泌 TGF- β_1 、EGF 等促纤维化细胞因子, 进一步激活 HSC, 促进 ECM 分泌^[11]。PDGF 是目前发现的最强的激活因子, 对 HSC 有强烈的趋化作用^[12], 也是 HSC 活化的标志之一^[13]。TGF- β_1 在合成与分泌的初始

均以无活性的形式存在, 其活化主要受其前体潜在相关肽(LAP)调节, 当活化的 TGF- β_1 与 LAP 结合后便失去其生物学功能^[14]。当活化的 TGF- β_1 与其受体 TGF- β_1 I 型受体(T β R I)结合后, 磷酸化 T β R I, 磷酸化后的 T β R I 能激活 T β R I 自身的磷酸化酶活性, 进一步磷酸化 Smad 2/3, 这些被磷酸化的 Smad 2/3 和 Smad 4 结合形成复合物并转位至细胞核, 调节特异性靶基因, 如胶原基因等的表达^[15]。TGF- β_1 的另一条下游信号通路是通过 P38MAPK 通路实现的, 当 TGF- β_1 与其表面受体结合后, P38MAPK 以保守的三级激酶级联形式激活^[16], 使其下游因子如 ATF 磷酸化, 增加相关基因的结合能力及转录活性, 起血管内皮生长因子分泌增强、肝内血管增生, 从而导致肝窦毛细血管瘤^[17-18]。TGF- β_1 的两条信号通路之间并非是独立的, 彼此之间存在对话, 其中 ATF-2 是 TGF- β_1 介导的 MAPK 和 Smads 两条信号传导途径中的共同通路^[19]。有研究证实 P38MAPK 信号通路亦是 TGF- β_1 依赖的血管紧张素 II 促进 HSC 分泌 TGF- β_1 的重要信号通路^[20-22]。

2 PDGF 信号通路

PDGF 是一种重要的有丝分裂源, 主要存在于血小板、上皮细胞、淋巴细胞及单核细胞中, 在肝内主要由血小板、Kupffer 细胞、窦内皮细胞产生, 是目前发现的最强的激活因子, 对 HSC 有强烈的趋化作用^[12], 也是 HSC 活化的标志之一^[13], 其有 5 种同分异构体, 分别为 PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD, 其中 PDGF-BB 是最强的有丝分裂因子, PDGF-DD 次之^[12]。PDGF 通过多条信号通路促进 HSC 的增殖, 胶原纤维的形成及对基质金属蛋白酶抑制剂表达的上调^[23]。

2.1 Ras/ERK 信号通路 Ras 蛋白是一种小分子的三磷酸鸟苷(GTP)酶蛋白, 具有催化 GTP 分解为 GDP 的活性, 将细胞外信号传递到胞内。ERK 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 能磷酸化含有丝氨酸/苏氨酸结构的底物, 两者组成的 Ras/ERK 信号通路是 MAPK 信号转导通路中的一条重要通路。当 PDGF 与细胞表面相应蛋白酪氨酸激酶受体结合后, 受体上的酪氨酸残基磷酸化 \rightarrow 结合含有 SH2 结构域的生长因子受体结合蛋白 2(Grb2) \rightarrow 结合 Ras 蛋白, 在膜下形成 PDGFR、Grb2、