

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<sup>△</sup> 审校

(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<sub>1</sub>; 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2-4]</sup>, 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<sup>[5]</sup>, 本文就导致肝纤维化中两个主要炎性因子: 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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(IFNγ)、内毒素(LPS)、TNFα、PDGF、疏水性胆盐等炎性因子的作用下, TGF-β<sub>1</sub> 形成细胞活化并活成释放 TGF-β<sub>1</sub><sup>[6]</sup>, 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<sup>[7]</sup>, 进一步激活 NF2κB, NF2κB 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<sub>1</sub> 及 PDGF<sup>[8-9]</sup>。

疏水性胆盐(HBS)结合疏水性胆盐受体(TGR5)一激活调控因子 JNK—增加转录因子 ETS1 表达—整合素 αvβ6 表达增加—结合 TGFβ-TGFβ<sub>1</sub> 表达增加。而 TGF-β<sub>1</sub> 是目前公认的最强的致纤维化细胞因子<sup>[10]</sup>, 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<sub>1</sub>、EGF 等促纤维化细胞因子, 进一步激活 HSC, 促进 ECM 分泌<sup>[11]</sup>。PDGF 是目前发现的最强的激活因子, 对 HSC 有强烈的趋化作用<sup>[12]</sup>, 也是 HSC 活化的标志之一<sup>[13]</sup>。TGF-β<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 与 LAP 结合后便失去其生物学功能<sup>[14]</sup>。当活化的 TGF-β<sub>1</sub> 与其受体 TGF-β<sub>1</sub> I 型受体(TβRI)结合后, 磷酸化 TβRI, 磷酸化后的 TβRI 能激活 TβRI 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<sup>[15]</sup>。TGF-β<sub>1</sub> 的另一条下游信号通路是通过 P38MAPK 通路实现的, 当 TGF-β<sub>1</sub> 与其表面受体结合后, P38MAPK 以保守的三级激酶级联形式激活<sup>[16]</sup>, 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<sup>[17-18]</sup>。TGF-β<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 介导的 MAPK 和 Smads 两条信号传导途径中的共同通路<sup>[19]</sup>。有研究证实 P38MAPK 信号通路亦是 TGF-β<sub>1</sub> 依赖的血管紧张素 II 促进 HSC 分泌 TGF-β<sub>1</sub> 的重要信号通路<sup>[20-22]</sup>。

## 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<sup>[12]</sup>, 也是 HSC 活化的标志之一<sup>[13]</sup>, 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<sup>[12]</sup>。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<sup>[23]</sup>。

**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→结合含有 SH2 结构域的生长因子受体结合蛋白 2(Grb2)→结合 Ras 蛋白, 在膜下形成 PDGFR、Grb2、

Ras 蛋白复合体, Ras 蛋白在热休克蛋白的作用下释放 GDP 结合一份子磷酸形成 GTP, Ras 蛋白被激活, 激活后的 Ras 蛋白启动 MAPK 三级激酶级联反应, 最终激活 ERK, 活化的 ERK 转位到细胞核中, 磷酸化 Ets-1、c-jun、c-fos 和 c-myc 的转录因子及许多调控细胞周期的蛋白, 促使 HSC 从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期并增殖, 从而导致肝纤维化的发生及发展。Ras/ERK 信号通路也同时参与了结缔组织生长因子及内皮素所介导的肝纤维化<sup>[24-25]</sup>。

**2.2 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)信号通路** PI3K 是一类能特异性催化磷脂酰肌醇第 3 位羟基磷酸化, 产生具有第二信使作用的肌醇脂物质的激酶<sup>[26]</sup>。与 Ras/ERK 信号通路相似, PDGF 均需与细胞表面具有磷酸化且含有 SH2 结构域的酪氨酸残基受体结合后, 才能激活 PI3K, 活化的 PI3K 磷酸化 PIP2 以生成 PIP3, PIP3 作为第二信使与 AktN 端的 PH 结构域结合, 使得 Akt 从细胞质转位到细胞膜上, 定位于磷酸肌醇依赖性酶 1(phosphoinositide dependent kinase1, PDK1) 和 PDK2 附近。在 PDK1 与 PDK2 的参与下, Akt 磷酸化而被激活, 进而正性调控细胞周期, 促进细胞周期从 G<sub>1</sub> 到 S 期的转换、HSC 增殖, 加强 HSC 细胞胶原合成等<sup>[27-28]</sup>。PI3K 信号通路同时介导血管内皮生长因子受体表达<sup>[29]</sup>, 促进新生血管的形成、肝窦毛细血管化、肝纤维化形成。

**2.3 磷脂酰肌醇 3 激酶(JAK/STAT)信号通路** JAK/STAT 信号通路是 JAK(Janus 激酶, 胞浆内的一类非受体型可溶性酪氨酸蛋白激酶)通过与 STAT(一类既具有信号转导功能又有转录活化功能的胞浆蛋白)信号相偶联, 与靶基因 DNA 结合后调控转录的一信号通路, 它广泛参与细胞增殖、分化、凋亡及炎症等过程, 是众多细胞因子信号转导的重要途径。在肝纤维化过程中, PDGF 与受体结合并激活胞质内的 JAK, 活化的 JAK 能使底物 STAT 磷酸化并以 SH2 结构域与之结合形成二聚体, 形成的二聚体进入细胞核激活靶基因转录从而引起 HSC 的增殖<sup>[30]</sup>。JAK/STAT 信号通路同时也参与调节瘦素所介导的金属蛋白酶组织抑制剂的表达<sup>[31]</sup>及 IL-4 诱导的 LX-2 I 型胶原基因的表达<sup>[32]</sup>, 最终导致细胞外基质的沉积、肝纤维化形成。

### 3 小 结

肝脏纤维化是多种病因多种信号转导途径导致的一病理结果, 除了 TGF- $\beta$  及 PDGF 所介导的主要信号通路外, 还包括 Rho-ROCK 信号通路、NF- $\kappa$ B 信号通路、VitA 类信号通路、整合素信号通路、Wnt 信号通路等已知及尚待明确的信号机制, 这些信号通路构成了错综复杂的信息网络, 肝纤维化是他们彼此相互渗透及相互作用的结果, 它们之间或许存在某一共同信号枢纽, 如在 PDGF 所介导的信号通路中, 具有了某些共同的特点: 作为 PDGF 的受体, 都需含有酪氨酸蛋白激酶, 在通路的信号分子中, 都需要一个 SH2 结构域作为连接点, 这为肝纤维化的防治提供了理论依据。

### 参考文献:

- [1] Xie JR, Liu Y, Liang GY, et al. Effects of Rouganjian decoction on liver function and serum hepatic fibrosis indices in patients with hepatic fibrosis due to chronic hepatitis B [J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2012, 32(7): 688-689, 695.
- [2] Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis[J]. Biochem J, 2008, 411(1): 1-18.
- [3] Gines P, Cardenas A, Arroyo V, et al. Management of cir-

- rhosis and ascites[J]. N Engl J Med, 2004, 350(16): 1646-1654.
- [4] Li JT, Liao ZX, Ping J, et al. Molecular mechanism of hepatic stellate cell activation and anti brotic therapeutic strategies[J]. J Gastroenterol, 2008, 43(6): 419-428.
- [5] Fan XQ, Chen XH, Qi XY. Research progress on targeted connective tissue growth factor of siRNA for hepatic stellate cell mediated liver fibrosis [J]. Chin Med Herald, 2012, 9(35): 58-60.
- [6] 吴俊, 刘耕陶. Kupffer 细胞在肝纤维化形成与转归中的作用[J]. 药学报, 2008, 43(9): 884-889.
- [7] 韩琳, 都广礼, 陈德兴. Kupffer 细胞在肝纤维化作用中的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2007(5): 347-349.
- [8] Aderem A, Ulevitch RJ. Toll 2 like receptors in the induction of the innate immune response[J]. Nature, 2000, 406(6797): 782-785.
- [9] 谷莉莉, 李海. Kupffer 细胞在肝纤维化发生过程中的双向调节作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2012(9): 714-716.
- [10] 张闻宇, 黄文栋, 姜桂予. 胆汁酸 G 蛋白偶联受体通过 p38 MAPK 通路诱导巨噬细胞 IL1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL6 的转录[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(7): 597-601.
- [11] Zheng SJ, Xing XY, Han YP, et al. The effect of TGF- $\beta$ 1 on cell proliferation, cell cycle regulation and collagen expression in HSC-T6 cells[J]. J Clin Hepatology, 2012, 15(4): 327-331.
- [12] Borkham-Kamphorst E, Roeyen RC, Stendorf T O, et al. Profibrogenic potential of PDGFD in liver fibrosis[J]. Hepatology, 2007, 46(6): 1046-1074.
- [13] 李东, 李新宇, 龚钰清, 等. PDGF-BB、TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 与肝纤维化的相关性研究[J]. 海南医学, 2012(21): 99-100.
- [14] Dang SS, Li YP. Advances in understanding the role of transforming growth factor- $\beta$ 1 in the pathogenesis of liver fibrosis[J]. World Chin J Digestol, 2010, 18(16): 1631-1636.
- [15] Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus[J]. Cell, 2003, 113(6): 685-700.
- [16] Lawrence MC, Jivan A, Shao C, et al. The roles of MAPKs in disease[J]. Cell Res, 2008, 18(4): 436-442.
- [17] Dewhirst MW. Relationships between cycling hypoxia, HIF-1, angiogenesis and oxidative stress[J]. Radiat Res, 2009, 172(6): 653-665.
- [18] Yong HY, Kim IY, Kim JS, et al. ErbB<sub>2</sub>-enhanced invasiveness of H-Ras MCF10A breast cells requires MMP-13 and uPA upregulation via p38MAPK signaling[J]. Int J Oncol, 2010, 36(2): 501-507.
- [19] Sano Y, Harada J, Tashiro S, et al. ATF-2 is a common nuclear target of Smad and TAK1 pathways in transforming growth factor-beta signaling [J]. J Biol Chem, 1999, 274(13): 8949-8957.
- [20] Rosin NL, Falkenham A, Sopel MJ, et al. Regulation and role of connective tissue growth factor in AngII-induced myocardial fibrosis[J]. Am J Pathol, 2013, 182(8): 714-

726.

[21] Chou CH,Chuang LY,Lu CY, et al. Interaction between TGF- $\beta$  and ACE2-Ang-(1-7)-Mas pathway in high glucose-cultured NRK-52E cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013,366(1):21-30.

[22] Cui W,Shao Z,Fu BY. p38 MAPK-mediated proliferationpromoting effect of angiotensin II on hepatic stellate cells[J]. World Chin J Digestol, 2013, 21 (14): 1309-1314.

[23] Velasco LG, Prez JI, Agero JF, et al. Prevention of in vitro hepatic stellate cells activation by the adenosine derivative compound IFC 305 [J]. Biochem Pharmacol, 2010,80(11):1690-1699.

[24] Secker GA,Shortt AJ,Sampson E,et al. TGF beta stimulated re-epithelialisation is regulated by CTGF and Ras/MEK/ERK signaling [J]. Exp Cell Res, 2008, 314 (1): 131-142.

[25] Zhan S,Chan CC,Serdar B,et al. Fibronectin stimulates endothelin-1 synthesis in rat hepatic myofibroblasts via aSrc/ERK-regulated signaling pathway[J]. Gastroenterology, 2009,136(7):2345-2355.

[26] Engelman JA. Targeting PI3K signaling in cancer:opportunities,challenges and limitations[J]. Nat Rev Cancer, 2009,9(8):550-562.

[27] Hao LS,Zhang XL,Zhou ZH, et al. Relationship of PTEN expression with apoptosis of hepatic stellate cells in liver tissues of rats with hepatic fibrosis induced by bile stagnation [J]. Med J Chin Lib Army,2010,35(7):836-838.

[28] Yang L,Zhao ZX,Hou JL, et al. Hepatic expression of CB1 in rats with fibrosis and the relationship with FAK [J]. J Clin Hepatol,2011,27(8):824-826,836.

[29] Jiang BH,Liu LZ. AKT signaling in regulating angiogenesis[J]. Curr Cancer Drug Targets,2008,8(1):19-26.

[30] Ogata H,Chinen T,Yoshida T, et al. Loss of SOCS3 in the liver promotes fibrosis by enhancing STAT3-mediated TGF-beta1 production[J]. Oncogene,2006,25(17): 2520-2530.

[31] Hegyi K,Fulop K,Kovacs K, et al. Leptin-induced signal transduction pathways[J]. Cell Biol Int,2004,28(3):159-169.

[32] Wang XH,Cao Q,Hu CM. JAK /STAT pathway mediates IL-4-induced type I collagen expression in human hepatic stellate cell line LX-2[J]. Basic Med Sci Clin,2012, 32(4):423-427.

• 综 述 • doi:10.3969/j. issn. 1671-8348. 2015. 04. 043

(收稿日期:2014-09-27 修回日期:2014-10-28)

# 数字 X 线全景成像技术进展及临床应用

金 瑞 综述,曾勇明<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

关键词:数字 X 线摄影;全景成像技术;图像拼接技术  
中图分类号:R814.3 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2015)04-0553-03

数字 X 线全景成像技术,是通过多幅 X 线影像局部重叠区域的图像配准而实现多张小范围影像合成一张包括全部兴趣区域的大范围影像的技术,也称为图像拼接技术。狭缝 X 线摄影装置通过在探测器与 X 线准直器协同运动时持续曝光,可直接生成一幅全景影像,是一种新型的数字 X 线全景成像技术。

在 X 线图像拼接技术提出之前,全脊柱或双下肢的全长摄影主要通过超长 X 线胶片配合超长规格摄影装置来实现。为了帮助骨科或矫形科医师重构出人体长骨的全景图像,Yaniv 等于 2004 年提出 X 线图像拼接技术理论,此后,各种全景成像技术相继出现。其中有代表性的有计算机 X 线摄影(computer radiography,CR)全景成像技术,数字 X 线摄影(digital radiography,DR)全景成像技术,窄束 X 线部分重叠扫描(slot scan)全景成像技术,以及采用狭缝式线扫描数字 X 线摄影装置(slot-scan digital radiography,SSDR)的全景成像技术。本文就近年来数字 X 线全景成像技术的临床应用及发展前景综述如下。

1 数字 X 线全景成像技术的进展

随着医学影像技术的不断发展,数字 X 线全景成像技术

逐步完善,以下从全景图像拼接软件和全景成像技术模式两个方面介绍该技术的进展。

1.1 X 线摄影全景拼接软件 全景拼接软件是数字 X 线全景成像技术的核心。全景成像均需借助拼接软件来将一序列的局部影像拼接为完整的全景影像。

1.1.1 第三方拼接软件 张子齐等<sup>[1]</sup>研究表明,利用 Photoshop 软件可以获得优化的、无缝拼接的全下肢影像,能满足诊断和骨科测量的需要。其方法如下:拍摄 3 张部分重叠的 X 线影像,然后将 3 张 DICOM 格式的影像转换为 JPG 格式,导入 Photoshop 进行拼接。刘明等<sup>[2]</sup>使用 Arcsoft Panorama Maker 5 pro 图像拼接软件自动拼接导出的 JPG 格式的影像,然后利用 DCMEp 软件写入患者信息转换成 DICOM 格式影像,也能满足临床需要。此方法影像拼接是自动完成的,比 Photoshop 法方便迅速。此外,陈华平等<sup>[3]</sup>利用 FotoCanvas 软件也达到了与 Photoshop 类似的效果。使用第三方拼接软件全景成像的优点:现有设备即可开展,所需软件价格便宜;拼接后的影像能满足临床需求。缺点:用第三方拼接软件的拼接精度受操作者影响较大,相对于全景成像专用软件误差较大,且操作稍繁杂。