

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.004

Wnt/ β -catenin 信号通路在肾缺血再灌注致慢性肾间质纤维化大鼠中的表达

闵亚丽,黄健,杨静,刘畅,于黔
(贵州省贵阳市第一人民医院肾内科 550002)

[摘要] **目的** 观察 Wnt/ β -catenin 信号通路在肾缺血再灌注(IRI)致慢性肾间质纤维化大鼠模型中的表达。**方法** 将 SD 大鼠分为 3 组,即假手术组(Sham 组)及 IRI 7 d 组、IRI 14 d 组。分离左侧肾动脉,IRI 组用无创血管夹夹闭左侧肾动脉,35 min 后去除血管夹;假手术组不夹闭左侧肾动脉。IRI 7 d 组与 IRI 14 d 组分别于术后第 6、13 天切除右侧肾,分别于第 7、14 天处死大鼠。观察比较 3 组大鼠肾功能,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 3 组肾组织 β -catenin、纤维连接蛋白(Fibronectin)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的蛋白表达水平,免疫组织化学观察 β -catenin 表达部位,生化染色检测胶原含量,Masson 染色观察比较 3 组病理改变。**结果** 与 Sham 组相比,IRI 7 d 组 Fibronectin、 α -SMA、胶原含量无明显增高,病理无明显肾小管间质纤维化;而 IRI 14 d 组 Fibronectin、 α -SMA 的蛋白表达水平则明显增高,胶原含量增多,肾功能减退,病理显示肾小管间质纤维化。与 Sham 组相比,IRI 7 d 组 β -catenin 表达增高,IRI 14 d 组较 IRI 7 d 组增高更显著。**结论** Wnt/ β -catenin 信号通路可能在肾 IRI 致慢性肾间质纤维化病程中发挥一定作用。

[关键词] Wnt/ β -catenin 信号通路;肾缺血再灌注;慢性肾间质纤维化
[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)29-4044-03

Expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway in chronic renal tubulointerstitial fibrosis induced by ischemia reperfusion injury in rats

Min Yali, Huang Jian, Yang Jing, Liu Chang, Yu Qian
(Department of Nephrology, Guiyang First People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002 China)

[Abstract] **Objective** To observe the expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway in chronic renal tubulointerstitial fibrosis induced by ischemia reperfusion injury (IRI) in rat model. **Methods** SD rats were divided into three groups: sham group, IRI 7 d group and IRI 14 d group. Ischemia reperfusion injury in the rats of two IRI groups was made. The left renal artery was isolated, and the left renal artery was clamped with non invasive blood vessel in IRI group, and the left renal artery was removed after 35 min. The sham group did not clamp the left renal artery. IRI 7 d group and IRI 14 d group were removed at sixth day and thirteenth day after surgery respectively. The rats were sacrificed at fourteenth day and seventh day respectively. Renal function were compared among the three groups of rats. The protein expression of β -catenin, fibronectin, α -SMA were detected by Western blot. The location of β -catenin was detected by immunohistochemistry, and the content of collagen was detected by biochemical staining. The pathological changes of the three groups were observed and compared by Masson staining. **Results** Compared with the rats of sham group and IRI 7 d group, the protein expressin of Fibronectin, α -SMA and the level of collagen increased significantly in the rats of IRI 14 d group. There was tubulointerstitial fibrosis in Masson staining in IRI 14 d group. Compared with the sham group, the expression of β -catenin increased in the rats of IRI 7 d group and increased more obviously in IRI 14 d group. **Conclusion** Wnt/ β -catenin signaling pathway may plays an importment role during the pathologic process of renal tubulointerstitial fibrosis induced by IRI.

[Key words] Wnt/ β -catenin signaling pathway; ischemia reperfusion injury; renal tubulointerstitial fibrosis

严重的肾缺血再灌注(ischemia reperfusion injury, IRI)损伤不仅可引起急性肾功能衰竭,也可以导致肾小管间质纤维化。肾 IRI 损伤是肾移植时不可避免的病理损伤过程,可导致急性肾小管坏死,排斥反应增加,最终可引起移植器官功能减退及衰竭。但随着肾移植、心血管疾病、血管手术的增多,IRI 致肾小管间质纤维化的趋势也逐年增多,探讨其发病机制及防治措施日益受到重视。Wnt/ β -catenin 信号通路在多种原因导致的肾纤维化的发生、发展中起重要作用。有研究发现缺血再灌注引起急性肾损伤时 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活,并可能参与了肾小管上皮细胞的修复,但在 IRI 所致慢性肾间质纤维化中的作用研究甚少^[1]。因此,笔者观察了不同时间 Wnt/ β -catenin 信号通路在 IRI 致肾小管间质纤维化大鼠模型中的表达,探讨其作用机制及可能的治疗方案。

严重的肾缺血再灌注(ischemia reperfusion injury, IRI)损伤不仅可引起急性肾功能衰竭,也可以导致肾小管间质纤维化。肾 IRI 损伤是肾移植时不可避免的病理损伤过程,可导致急性肾小管坏死,排斥反应增加,最终可引起移植器官功能减退及衰竭。但随着肾移植、心血管疾病、血管手术的增多,IRI 致肾小管间质纤维化的趋势也逐年增多,探讨其发病机制及防治措施日益受到重视。Wnt/ β -catenin 信号通路在多种原因导致的肾纤维化的发生、发展中起重要作用。有研究发现缺血再灌注引起急性肾损伤时 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活,并可能参与了肾小管上皮细胞的修复,但在 IRI 所致慢性肾间质纤维化中的作用研究甚少^[1]。因此,笔者观察了不同时间 Wnt/ β -catenin 信号通路在 IRI 致肾小管间质纤维化大鼠模型中的表达,探讨其作用机制及可能的治疗方案。

1 材料与方法

1.1 材料 选用雄性 SD 大鼠 20 只(购自于贵州医科大学动物实验中心),体质量 180~200 g,分为假手术组(Sham 组, $n=6$)、肾 IRI 7 d 组(IRI 7 d 组, $n=7$)、肾 IRI 14 d 组(IRI 14 d 组, $n=7$)。以 5%戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔麻醉。IRI 两组游离后用无创血管夹夹闭左侧肾动脉,35 min 后去除血管夹,缝合伤口,常规喂养,IRI 7 d 组及 IRI 14 d 组分别在术后第 6、

13天切除右肾,分别在术后第7、14天处死大鼠。处死前腹主动脉取血,分离血清,测定血肌酐。留取左肾组织部分置于4%甲醛溶液固定后用于病理切片染色,部分放入-80℃低温冻存冰箱以备提蛋白及做冰冻切片。Sham组游离左侧肾动脉但不夹闭,第13天切除右肾,第14天处死留取血清及左肾组织。

1.2 方法

1.2.1 肾功能测定 大鼠处死前下腔静脉穿刺采血,分离血清,测定血清肌酐(Scr)水平,检测仪器为全自动生化仪。

1.2.2 肾脏组织学检查 肾组织经10%中性缓冲甲醛过夜,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片(厚度3μm)后,Masson染色分析。

1.2.3 肾脏免疫组织化学 采用ABC法检测β-catenin的表达。石蜡切片常规脱蜡,3% H₂O₂ 室温孵育10 min,浸入柠檬酸盐缓冲液微波修复20 min,牛血清封闭20 min,滴加β-catenin I抗(Santa Cruz),4℃孵育过夜。磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗,II抗孵育1 h,加入ABC复合物,暗室孵育30 min,冲洗后加入显色液,显色10~30 min,显微镜下观察,苏木素衬染,封片。同时采用PBS代替一抗作为对照。

1.2.4 生化染色法检测 采用天狼猩红/快速绿色胶原染色试剂盒检测胶原含量。10 μm厚冰冻切片,PBS洗后,按试剂盒说明书操作,检测光密度(OD)₅₄₀及OD₆₀₅值,公式计算组织胶原量及非胶原量,计算胶原量所占百分比。

1.2.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 用含蛋白酶抑制剂的组织裂解液提取肾脏总蛋白并用BCA法进行蛋白质定量,每条泳道30 μg蛋白,10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离后转至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭后,分别加多克隆鼠抗β-catenin(Santa Cruz,1:2 000)、Fi-

bronectin(Santa Cruz,1:1 000)、α-SMA(Santa Cruz,1:10 000)和Tubulin(上海康成,1:10 000)等,I抗4℃孵育过夜。洗膜后,再加辣根过氧化物酶标记的II抗。用增强化学发光系统显色,并曝光于X线片上,计算机图像分析系统分析条带的相对吸光度值。

1.3 统计学处理 采用SPSS 12.0软件对结果中的数据进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素 χ^2 分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

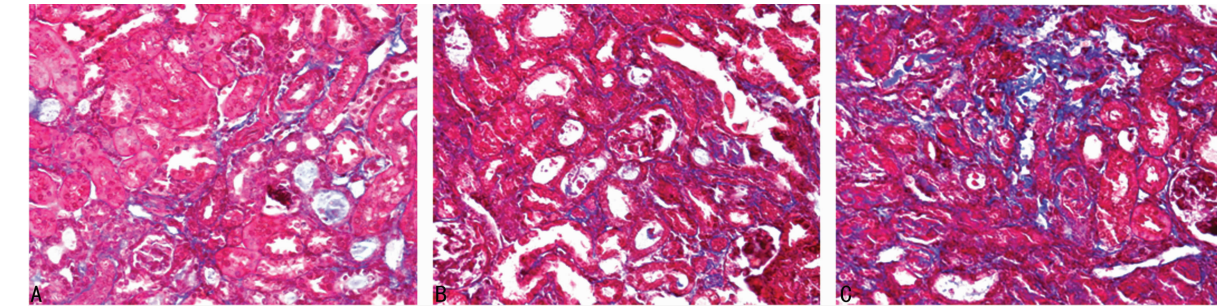
2.1 血清肌酐 Sham组与IRI 7 d组Scr比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而IRI 14 d组Scr明显高于Sham组与IRI 7 d组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 3组大鼠血清Scr、胶原的比较($\bar{x} \pm s$)			
项目	Sham组 (<i>n</i> =6)	IRI 7 d组 (<i>n</i> =7)	IRI 14 d组 (<i>n</i> =7)
Scr(mg/dL)	0.337±0.097	0.437±0.059	0.837±0.094*#
胶原(%)	3.843±0.620	5.028±0.852	10.978±0.589*#

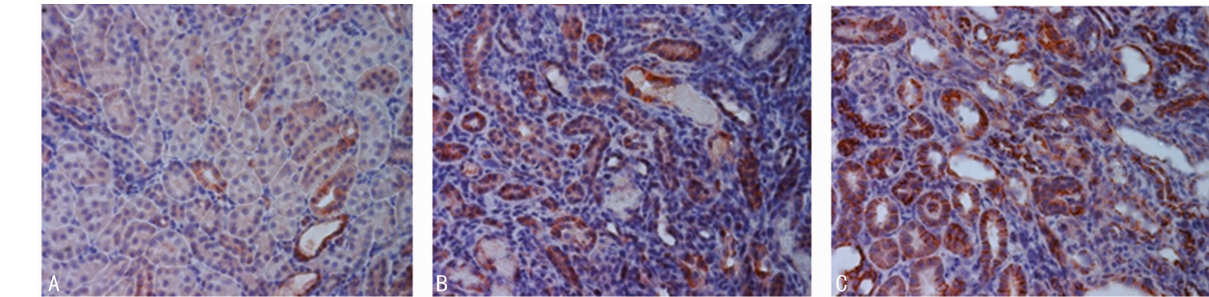
*: $P < 0.05$,与Sham组比较;#: $P < 0.05$,与IRI 7 d组比较。

2.2 肾脏组织Masson染色观察 各组肾小球未见明显异常,IRI 14 d组肾小管上皮细胞肿胀,间质区增宽、部分胶原纤维沉积,少量炎性细胞浸润,肾间质纤维化。而Sham组与IRI 7 d组比较无差异,见图1。

2.3 β-catenin免疫组织化学 Sham组β-catenin在肾间质只有少量表达。IRI 7 d组与Sham组相比β-catenin表达增多。IRI 14 d组与Sham组、IRI 7 d组相比可见β-catenin在肾间质表达数量明显增多,见图2。



A;Sham组;B:IRI 7 d组;C:IRI 14 d组。
图1 3组大鼠 Masson 病理改变(×400)



A;Sham组;B:IRI 7 d组;C:IRI 14 d组。
图2 3组大鼠免疫组织化学比较(×400)

2.4 胶原含量 与Sham组及IRI 7 d组比较,IRI 14 d组胶原含量明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$),而Sham组与

IRI 7 d 组胶原含量,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.5 Western blot 检测 β -catenin、Fibronectin、 α -SMA 的蛋白表达水平 Sham 组 β -catenin、Fibronectin、 α -SMA 仅有微量表达。IRI 7 d 组 β -catenin 较 Sham 组有所增高($P<0.05$),IRI 14 d 组 β -catenin 较 IRI 7 d 组增高更加显著($P<0.05$)。Sham 组与 IRI 7 d 组 Fibronectin、 α -SMA 表达差异无统计学意义($P>0.05$)。与 Sham 组及 IRI 7 d 组相比,IRI 14 d 组 Fibronectin、 α -SMA 蛋白表达水平明显上升($P<0.05$),见图 3、表 2。

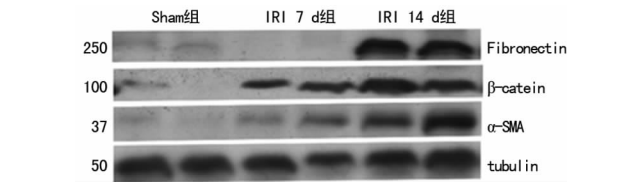


图 3 3 组大鼠 β -catenin、Fibronectin、 α -SMA 蛋白表达

表 2 3 组大鼠 β -catenin、Fibronectin、 α -SMA 的蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	Sham 组 (n=6)	IRI 7 d 组 (n=7)	IRI 14 d 组 (n=7)
β -catenin	0.425 \pm 0.124	0.783 \pm 0.087*	1.153 \pm 0.142*#
Fibronectin	0.504 \pm 0.085	0.488 \pm 0.076	1.237 \pm 0.096*#
α -SMA	0.389 \pm 0.096	0.506 \pm 0.054	1.105 \pm 0.125*#

*: $P<0.05$,与 Sham 组比较;#: $P<0.05$,与 IRI 7 d 组比较。

3 讨 论

肾 IRI 损伤的大部分研究集中在急性肾损伤,其致慢性肾小管间质纤维化的作用机制研究很少。近年来,随着肾移植手术、心血管疾病的增多,肾 IRI 导致的慢性肾损伤也逐渐增多并受到重视,因此,在本实验中采用肾 IRI 致肾间质纤维化大鼠模型来探讨其可能的发病机制及防治措施。

α -SMA 是肌成纤维细胞的标志,后者是成纤维细胞的活化形式,也是细胞外基质包括胶原成分的重要来源。胶原是细胞外基质(EMC)的主要蛋白质成分,胶原含量多少可以直接反应肾纤维化程度的轻重。笔者将 α -SMA、胶原、纤维连接蛋白作为提示肾小管间质纤维化的指标来观察 IRI 术后不同时间肾脏的病理改变。以前的动物实验发现,严重 IRI 所诱发的小管间质病变不能完全逆转,会进展为慢性的小管间质纤维化,并伴随肾小管浓缩功能的下降和蛋白尿的发生^[2]。临床研究发现,缺血性肾功能衰竭的存活病例遗留有不同程度的慢性肾脏结构和功能损害^[3]。蒋素华等^[4]观察到持续夹闭大鼠两侧肾蒂 40 min 造成肾脏缺血,5 周后出现了较明显的肾小管间质纤维化病变。本研究发现:IRI 术后 7 d 肾功能与病理改变均与 Sham 组相似,Fibronectin、 α -SMA 的蛋白水平表达与 Sham 组相比亦无明显增高,但 IRI 14 d 组血 Scr 明显升高,病理改变提示肾小管间质纤维化,Fibronectin、 α -SMA 的蛋白表达水平明显升高。提示肾脏 IRI 不仅可导致急性肾脏损伤也会引起慢性肾间质纤维化,对远期肾脏结构及功能有影响。Wnt/ β -catenin 信号通路已被证实肾间质纤维化的发生、发展中发挥重要作用^[5-6]。Wnt/ β -catenin 信号通路的核心分子是 β -catenin,与 α -catenin、E-cadherin 等参与细胞间的黏附和细胞连接的构建;同时游离的 β -catenin 可进入细胞核,调节基因表达,参与多种细胞的增殖、分化和凋亡过程^[7]。在单侧输

尿管梗阻大鼠模型发现肾损伤后 Wnt/ β -catenin 信号活化,伴随纤维连接蛋白及 α -SMA 的表达增高^[8]。Hertig 等^[9]观察 56 例肾移植患者,3 个月后肾脏波形蛋白表达增高,同时 β -catenin 由胞膜向胞质内转移,进入细胞核内的 β -catenin 增加,促进 EMT 的发生。近来也有研究发现选择性基因敲除 β -catenin 对肾纤维化程度影响较小,但可下调 MMP-7,减轻间质成纤维细胞的凋亡^[10]。不仅如此,肾纤维化中 Wnt 通路与 TGF-1 通路、PI3K/Akt 通路和整合素连接酶(ILK)之间存在着重要的“crosstalk 对话”^[11-14]。TGF-1 能诱导 Wnt 蛋白的分泌,在激活 PI3K/Akt 途径和 ILK 的同时,还能直接使糖原合成激酶-3 发生磷酸化,使其活性受到抑制,最终导致“ β -catenin/TGF-转录复合物”及相关转录因子激活,介导 EMT 过程^[15]。笔者在本实验中发现 IRI 术后 7 d 肾脏纤维化尚不明显时肾组织 β -catenin 即有增高,随着时间延长,IRI 术后 14 d β -catenin 增高更加显著,提示肾缺血再灌注致肾纤维化过程中 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,且早于肾间质纤维化出现之前,提示 Wnt/ β -catenin 信号通路有可能在 IRI 所致肾小管间质纤维化病程中发挥重要作用。

参考文献

[1] 裴华颖,李英.急性缺血再灌注小鼠肾损伤修复过程中 Wnt- β -catenin 信号的表达[J].中华肾脏病杂志,2011,27(1):46-50.

[2] Basile DP,Donohoe D,Roethe K,et al. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2001,281(5):F887-899.

[3] Gueler F,Gwinner W,Schwarz A,et al. Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury[J]. Kidney Int, 2004,66(2):523-527.

[4] 蒋素华,丁小强,张晓丽,等.不同预缺血时间对肾小管间质纤维化的影响[J].中国病理生理杂志,2008,24(1):119-123.

[5] Surendran K,Schiavi S,Hruska KA. Wnt-dependent beta-catenin sinaling is activated after unilateral ureteral obstruction,and recombinant secreted frizzled-related protein 4 alters the progression of renal fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol,2005(16):2373-2384.

[6] Surendran K,Mc Caul SP,Simon TC. A role for Wnt-4 in renal fibrosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2002,282(3):431-441.

[7] Maiese K,Li F,Chong ZZ,et al. The Wnt signaling pathway:aging gracefully as a protectionist? [J]. Pharmacol Ther,2008,118(1):58-81.

[8] He W,Dai C,Li Y,et al. Wnt/beta-catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2009,20(4):765-776.

[9] Hertig A,Verine J,Mougenot B,et al. Risk factors for early epithelial to mesenchymal transition in renal grafts [J]. Am J Transplant,2006,6(12):2937-2946.

[10] Zhou D,Tan RJ,Zhou L,et al. Kidney tubular β -catenin signaling controls interstitial fibroblast (下转第 4049 页)

逐步下降,体现葡萄糖在体内仍有吸收代谢的过程。与模型对照组比较,模型干预组 0.5 h 及 2.0 h 血糖下降百分率均高于模型对照组;同时,模型干预组血糖曲线下面积下降率也高于模型对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

3 讨 论

目前,全世界成人 DM 的患病人数已超过 2.85 亿,到 2030 年预计将近 5.00 亿^[6]。在我国,20 岁以上人群中 DM 的患病率高达 9.7%,约有 9 240 万成年人正在遭受 DM 的折磨。DM 已经成为我国一大公共卫生问题,然而国人对 DM 的认知程度还不高^[7]。在 DM 中,T2DM 是发病的主体,约占 90%,同时,WHO 预计 2030 年 DM 患者死亡人数将达到 2005 年的两倍,因此,对于 T2DM 的预防显得尤为紧迫^[1]。而理想的动物模型是研究 T2DM 的关键。近年来,国内引进了具有自发性 T2DM 的 ZDF 大鼠,该大鼠经特殊诱导饲料 Purina #5008 诱导后,产生高脂血症和高血糖症,14 周龄时则出现胰岛素缺乏^[3]。本实验 ZDF 大鼠采用诱导饲料饲养,血糖迅速升高,同时体质量也迅速升高;12 周龄时,FBG>15.00 mmol/L,出现高血糖症,之后一直处于高血糖症状态,这与国外报道的研究基本一致^[2]。血糖持续升高既是所有 DM 重要的临床表现,也是 DM 产生各种并发症的主要危险因素。因此,控制血糖水平是 DM 治疗的重要环节。

研究报道,大豆发酵食品豆豉是我国的特色调味副食品,具有很高的营养价值,除含有人体健康所需的优质蛋白质、必需脂肪酸、无机盐及维生素外,豆豉还具有降血糖、降血脂、溶血栓、抗氧化等多种生理保护效应^[5,8-13];豆豉中天然存在的生理活性成分还包括有大豆异黄酮类、大豆低聚糖、大豆皂甙及大豆磷脂、类黑精、纤溶酶、抗菌素等^[5,14-15]。本实验采用以永川豆豉为主要原料调和其他几种营养素制成的复合配方,连续干预 SD 大鼠及 ZDF 大鼠,实验结果显示,该复合配方对 SD 大鼠血糖无影响,但能够明显降低 ZDF 大鼠血糖值的升高,以及减轻 ZDF 大鼠的体质量下降和改善其多食的现象;同时,豆豉复合配方干预可以明显改善 ZDF 大鼠的糖耐量。

综上所述,永川豆豉复合配方能够改善 ZDF DM 大鼠糖代谢,证实该复合配方具有辅助降血糖功能的作用。后续需要进一步通过人体试食、试验评价该复合配方的辅助降血糖功能,同时注意,该复合配方应在临床治疗的基础上进行,并对临床症状和体征以及受试样品的食用安全性作进一步的观察。

参考文献

[1] 谢毅强,王华,吴月平,等. 2 型糖尿病大血管病变患者脂

代谢紊乱与 ApoE 基因多态性及中医证候的研究[J]. 中华中医药杂志,2011(1):144-146.

[2] Pick A,Clark J,Kubstrup C,et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat[J]. Diabetes,1998,47(3):358-364.

[3] Yokoi N,Hoshino M,Hidaka S,et al. A novel rat model of type 2 diabetes; the zucker fatty diabetes mellitus ZFDM rat[J]. J Diabetes Res,2013(2013):1-9.

[4] 宋永生. 豆豉加工前后营养与活性成分变化的研究[J]. 食品工业科技,2003(7):79-80,64.

[5] 夏岩石,夏延斌,杨抚林,等. 豆豉营养与保健功能[J]. 粮食与油脂,2004(10):21-23.

[6] Shaw JE,Sicree RA,Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. Diabetes Res Clin Pract,2010,87(1):4-14.

[7] Yang WY,Lu JM,Weng JP,et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med,2010,362(12):1090-1101.

[8] 刘晓婷. 豆豉对糖尿病模型和血栓形成小鼠保护作用的实验研究[D]. 济南:山东大学,2007.

[9] 牟光庆,贾楠,邱泽文,等. 豆豉纤溶酶粗提液预防小鼠高血糖的研究[J]. 食品研究与开发,2007(10):38-42.

[10] 孙月娥,王卫东. 豆豉纤溶酶的功能及应用前景[J]. 中国酿造,2010(9):25-27.

[11] 郭瑞华,霍文,刘正猛,等. 豆豉中大豆异黄酮及苷元降血糖活性及其机理的研究[J]. 时珍国医国药,2007(7):1606-1607.

[12] 宋永生,张炳文,郝征红,等. 发酵处理对豆豉抗氧化活性影响的研究[J]. 食品科学,2002(8):263-267.

[13] 阚建全,陈宗道,石铁松,等. 豆豉非透析类黑精抗氧化和抑制亚硝胺合成的研究[J]. 营养学报,1999(3):349-352.

[14] 代丽娇,孙森,钱家亮. 豆豉营养与保健功能的研究[J]. 粮食加工,2007(2):57-59,72.

[15] 宋永生,张炳文. 日本纳豆与中国豆豉营养功能成分的研究进展[J]. 中国调味品,2004(12):6-9,26.

(收稿日期:2016-02-18 修回日期:2016-04-25)

(上接第 4046 页)

fatevia epithelial-mesenchymal communication [J]. Sci Rep,2013,3(1):1878.

[11] Rosivatz E,Becker I,Specht K,et al. Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail,SIP1,and twist in gastric cancer[J]. Am J Pathol,2002,161(5):1881-1891.

[12] Behrens J. The role of the Wnt signaling pathway in colorectal tumorigenesis[J]. Biochem Soc Trans,2005,33(4):672-675.

[13] Katoh M. Transcriptional regulation WNT2B based on

the balance of Hedgehog,Notch,BMP and WNT signals [J]. Int J Oncol,2009,34(5):1411-1415.

[14] Guo X,Wang XF. Signaling cross-talk between TG-beta/BMP and other pathways[J]. Cell Res,2009,19(1):71-88.

[15] Huber MA,Kraut N,Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression[J]. Curr Opin Cell Biol,2005,17(5):548-558.

(收稿日期:2016-02-20 修回日期:2016-04-27)