

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.14.028

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.r.20190529.1200.006.html> (2019-05-31)TGF- β 受体与肝纤维化的研究现状*阮晚元¹综述,吴亚云^{2 Δ} 审校

(1. 贵州医科大学研究生院, 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院感染科, 贵阳 550001)

[摘要] 转化生长因子- β (TGF- β)是致肝纤维化的重要细胞因子,其必须与 TGF- β 受体(T β R)结合才能发挥生物学作用。研究 T β R 与肝纤维化发生、发展的关系,已成为研究肝纤维化形成机制的热点。本文就近几年 T β R 与肝纤维化关系的研究进展进行综述。

[关键词] 转化生长因子- β 受体;转化生长因子- β ;肝纤维化

[中图分类号] R333.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)14-2455-03

Status research of TGF- β receptor and liver fibrosis*RUAN Wanyuan¹, WU Yayun^{2 Δ}

(1. School of Graduate, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China;

2. Department of Infections Disease, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] Transforming growth factor-beta (TGF- β) is a cytokine that causes liver fibrosis. It must be combined with TGF- β receptor (T β R) to exert its biological effects. Thus, the relationship between T β R and the development of liver fibrosis has been studied, which has become a hotspot for studying the mechanism of liver fibrosis formation. This article reviews the research progress of the relationship between T β R and liver fibrosis in recent years.

[Key words] transforming growth factor-beta receptor; transforming growth factor- β ; liver fibrosis

肝纤维化是慢性肝损伤受损组织修复反应的结果^[1],可发展为肝功能失常的肝硬化,甚至肝癌。有效干预肝纤维化的发生。能预防肝硬化和肝癌的发生,因此,肝纤维化是目前肝病领域的研究热点。肝纤维化的特征改变是肝内细胞外基质(ECM)过度沉积,肝星状细胞(HSCs)是肝纤维化形成过程中细胞外基质的主要来源^[2-3]。肝纤维化的进程是一个非常复杂而渐进的过程,受到多种细胞因子及细胞内多种信号转导通路网络的调控,其中转化生长因子(TGF)- β (主要是 TGF- β 1)是现在研究致肝纤维化的细胞因子中的热点,它能抑制肝细胞再生,诱导肝细胞凋亡,促进 HSCs 活化,使 ECM 的合成增加,降解减少,在肝纤维化的发生、发展中具有重要作用^[4-5],是阻断肝纤维化发生的主要靶点。TGF- β 要发挥生物学作用,必须与 TGF- β 受体(T β R)结合^[6]。本文将就近年来 T β R 与肝纤维化关系的相关研究进行如下综述。

1 TGF- β 及 T β R 概述

TGF- β 是一组最新发现的调节细胞生长和分化的细胞因子家族,其广泛存在于动物正常组织细胞及转化细胞中。TGF- β 超家族包括 TGF- β 同种型

TGF- β 1、- β 2 和 - β 3,激活素、抑制素、生长抑制因子(growth inhibitory factor, GIF)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和抗 mullerian 激素(anti-mullerian hormone, AMH),尽管结构相似,但这些配体基于其细胞/组织特异性表达,它们与抑制性分子的相互作用及它们与之复合受体的独特组合而引起不同的生物反应^[7-8]。成熟的 TGF- β 是由 2 条单体通过二硫键连接的同源二聚体,其相对分子质量为 25×10^3 ,是由细胞外的 TGF- β 隐性相关肽经蛋白水解酶酶解和酸激活后的产物;在细胞内存在的 TGF- β 几乎没有生物活性,其生物学效应的发挥必须通过与靶细胞表面的 T β R 结合才能实现^[9]。

迄今已发现 T β R 至少存在 5 种形态,分别为 T β R-I、T β R-II、T β R-III、T β R-IV、T β R-V^[10],其中 T β R-IV 及 T β R-V 仅分别在垂体细胞和牛肝中被发现。目前研究得较多的是 T β R-I、T β R-II、T β R-III 及辅助受体 endoglin,起信号转导作用的是 T β R-I 及 T β R-II,二者在结构上非常相似,均为胞膜蛋白^[11]。它们包括 4 个组成部分,即信号肽区、富含半胱氨酸的胞外区、含有单次跨膜片段的跨膜区和富含丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的胞内区,相对分子质量(55~

85) × 10³。但不同的是在 TβR-I 的蛋白激酶区的前端近胞膜处有一高度保守的 GS 区,此区富含丝氨酸及甘氨酸,是受体激酶活性的作用区域,为 TβR-I 的核心系列^[12]。TβR-II 虽然没有 GS 区域,但其在 C 末端含有由 22 个氨基酸组成的富含丝氨酸/苏氨酸的短尾,这一结构被认为与受体结合的特异性密切相关。且因其胞内区高度保守并且具有很多自身磷酸化的位点,该位点介导 TGF-β 和受体结合,因此,它同时具有磷酸化与自身磷酸化的功能,而 TβR-I 不具有此功能。在 TGF-β 信号转导中,TGF-β 先识别并结合位于细胞膜上的 TβR-II,使 TβR-II 自身磷酸化,磷酸化后的 TβR-II 具有磷酸激酶活性,能与 TβR-I 结合形成 TβR-II/TGF-β/TβR-I 三聚体^[13];TβR-II 再通过转磷酸化作用将 TβR-I GS 区磷酸化而激活。活化的 TβR-I 将信号放大并进一步向后传递,从而产生相应的生物学效应^[14]。

TβR-III 是相对分子质量为 300 × 10³ 左右的蛋白多聚糖,一直以来,它被认为是 TGF-β 超家族的辅助受体,且因其胞内段缺乏激酶活性,故不直接参与信号转导。其主要功能是参与 TGF-β 进入细胞内存储,还可通过某些细胞的 TGF-β 自分泌作用活性,调节受体与配体间的亲和力^[15]。

2 TβR 介导的 TGF-β/Smads 信号转导通路及肝纤维化

目前,肝纤维化的研究已深入到基因水平,关于 TGF-β 信号通路在基因水平上如何参与肝纤维化,随着 Smads 家族的发现已逐渐得以揭示。大量的研究已证实,Smads 蛋白家族是 TGF-β 信号转导通路中主要的特异性细胞内信号转导分子^[16]。根据 Smads 蛋白结构和功能的不同将其分为三大类:(1)通路限制性 Smads (R-smads),它包括 Smads-1、Smads-2、Smads-3、Smads-5、Smads-8,为 TβR-I 激酶的底物,在信号传导过程中,可以被 TβR-I 磷酸化而参与信号传导,具有通路特异性。(2)通用型 Smads (Co-Smads),主要是 Smad4,可以与 R-Smadss 形成异源寡聚体复合物移入核内,参与 TGF-β 的跨膜信号传导,它是 TGF-β 各类信号传导过程中的共同介质。(3)抑制型 Smads (I-Smads)包括 Smad-6、Smad-7,它们可以与活化的 TβR-I 相结合,抑制 R-Smadss 分子的磷酸化,对 TGF-β 超家族成员信号转导起负调控作用^[17]。此型 Smads 蛋白不能被 TGF-β 受体磷酸化。在 TGF-β/Smads 信号通路中,TGF-β 首先与 TβR-II 结合,从而形成 TGF-β/TβR-II 复合物并迅速导致 TβR-I 磷酸化,活化的 TβR-I 蛋白激酶直接作用于 Smad-2、Smad-3 使其磷酸化,并与通用型 Smad4 结合形成异源复合物而转位到核内,启动对靶基因的转录调节,从而将促肝纤维化信号传到基因水平,最终导致 HSC 活化,增加 ECM 的合成,降低 ECM 的降解,抑制肝细胞再生,诱导肝细胞凋亡。同时 HSC 又

以自分泌和旁分泌方式,上调 TGF-β 的表达,加速肝纤维化的进展。该通路的异常功能还可促进癌症的发生和发展^[18]。抑制型受体 Smad-6、Smad-7 对以上过程具有抑制效应,形成一个负反馈,制约 TGF-β 介导的纤维化过程。

3 TβR 在肝纤维化中的研究进展

3.1 TβR-I 与肝纤维化

在 TGF-β/Smads 信号通路中,TβR-I 是唯一能直接将信号传递到细胞体内的受体,可通过对 Smad 的辨认从而决定细胞内信号的特异性。在 TGF-β1/TβR/Smad 信号通路中,TβR-I 结合其配体通过直接的丝氨酸磷酸化导致 Smads (Smad2 和 Smad3) 的受体激活,然后这种活化诱导 Smad2 和 Smad3 与 Smad4 结合,并且将形成的复合物转移到 HSCs 的细胞核中影响特定基因(如胶原蛋白)的转录,因此阻断或抑制 TGF-β1/TβR/Smad 信号通路能有效治疗肝纤维化^[19]。近几年对 TβR-I 在肝纤维化中有关的研究进展主要是在 TGF-β1/TβR/Smad 信号通路。LIN 等^[20]发现景天草黄酮类化合物通过抑制 TGF-β1/TβR/Smad 途径抑制上皮间充质转化,缓解 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化。TU 等^[21]发现胃饥饿素可以通过抑制 TβR-I 介导的 TGF1/Smad3 通路改善 CCl₄ 诱发的肝纤维化小鼠。YU 等^[22]研究发现静脉注射 SiO₂ 纳米颗粒引起的小鼠肝脏肉芽肿形成、肝细胞氧化损伤和凋亡,肝细胞氧化损伤和凋亡激活 TβR-I 介导 tgf-1/Smad3 信号通路,然后导致肝纤维形成。ZHOU 等^[23]发现黄芪总皂苷和甘草酸能协同作用,抑制 TGF-β1/TβR/Smad 途径来抑制 HSCs 的活化从而达到治疗纤维化作用。

3.2 TβR-II 与肝纤维化

TβR-II 为具有自身磷酸化功能的受体,是主要的配体结合蛋白,可以在不存在 TβR-I 的情况下以高亲和力结合配体,相反,TβR-I 则在不存在 TβR-II 的情况下不能结合配体^[24]。HONG-CHUANG 等^[25]从大肠杆菌 BL21 菌株中获得重组截短型 TGF-β II 受体(t-TGF-βR-II)蛋白,作用于经 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型中,采用实时荧光定量 PCR 检测肝组织中 α-SMA、Col1 和 Col4 mRNA 的表达水平。用自动生化分析仪检测血清 ALT 和 AST 水平。免疫荧光检测肝组织中 α-SMA、Col1 和 Col4 蛋白的表达。通过 HE 染色、Masson 染色和 PAS 染色等 3 种组织学方法评估大鼠的肝纤维化程度,从而评价 TGF-βR-II 蛋白对肝纤维化的治疗作用。结果显示 TGF-βR-II 蛋白明显阻止了大鼠肝纤维化的进展,为肝纤维化及其他纤维化疾病的治疗提供了可能。可溶性 TβR-II 仅含 TβR-II 的胞外区,无跨膜区及胞内激酶区,因此不能参与信号转导,但具有与细胞表面正常 TβR-II 相同的结合特性,可竞争结合 TGF-β,减少 TGF-β 与细胞表面正常 TβR-II 受体结合,在受体水平阻断 TGF-β 信号转导,从而抑制肝纤维化。这些研究均提示 TβR-II 在肝纤维化的

进展及治疗中起到重要作用。

3.3 T β R-III 及 Endoglin 与肝纤维化 一直以来, T β R-III 及 Endoglin 被认为是 TGF- β 超家族的辅助受体。目前, 该受体对 TGF- β /Smads 信号传导通路的影响仍具有争议。近年有研究表明, T β R-III 不仅能介导 TGF- β 超家族配体依赖的 Smad 经典信号通路, 还可以介导非 Smad 依赖的信号通路, 参与调控细胞的多种信号通路, 在乳腺癌^[26-27]、人舌鳞状细胞癌^[28] 等疾病中发挥重要作用。同时也有大量的实验证实 T β R-III 与肝纤维化有着密切的联系。TAZAT 等^[29] 通过 IgG 介导的修补/固定化研究活细胞 T β R-III 与 T β R-I 和 T β R-II 的同源和异互动, 结果显示, T β R-II 和 T β R-I 同时独立与活细胞中 T β R-III 结合, 但三者结合不作为复合物, 而且 T β R-III 可增强 T β R-I/T β R-II 缔合, 通过实验发现 T β R-I 和 T β R-II 与 T β R-III 的独立结合与 T β R-I/T β R-II 信号转导复合物形成竞争, 从而抑制 TGF- β 介导的 Smad 信号传导。ALSAMMAN 等^[30] 通过体内及体外实验, 使用特异性基因敲除及基因重组技术, 证实 HSC 中 Endoglin 缺陷可显著加重肝纤维化, 且表明 Endoglin 是通过调节 TGF- β 信号传导阻止肝损伤和肝纤维化。

4 结语与展望

肝纤维化的发生是一个 HSCs 高度活化导致 ECM 过量沉积的过程。在肝脏纤维化进展中, TGF- β 对促进 HSCs 向肌成纤维母细胞样表型的转化起到关键作用, 而 TGF- β 是通过 T β R 介导的 TGF- β /Smads 信号通路来发挥这种生物学作用。T β R I 和 T β R II 是该信号通路的关键受体, 因此近几十年对 T β R 与肝硬化的研究主要在阻断或者抑制 TGF- β 与 T β R-I 和 T β R-II 结合。同时目前对 T β R-III 对 TGF- β /Smads 信号传导通路的影响仍具有争议, 但其介导非 Smad 依赖的信号通路, 参与调控细胞的多种信号通路, 在多种疾病与肝纤维化中发挥重要作用。尽管目前对 T β R 及 TGF- β 与肝纤维化的研究已取得初步的进展, 但是其确切的机制并不十分清楚。因此深入研究肝纤维化发生、发展中肝内各种 T β R 的表达规律, 对于阐述肝纤维化的发病机制及寻找其治疗靶点有着深远的意义。

参考文献

- [1] WEISKIRCHEN R, TACKE F. Liver fibrosis: from pathogenesis to novel therapies[J]. *Digest Dis*, 2016, 34(4): 410-422.
- [2] FUNG E, TSUKAMOTO H. Morphogen-related therapeutic targets for liver fibrosis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(1): S69-S74.
- [3] LI H J, LAN J Q, HAN C S, et al. Brg1 promotes liver fibrosis via activation of hepatic stellate cells[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 364(2): 191-197.
- [4] YANG J W, WOOK K, LIM S C. The role of Pin1 in liv-

er fibrosis: Regulation of Tgf-beta 1 expression and Smad2/3 phosphorylation[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1235-1241.

- [5] FAN X B, ZHANG QN, LI S, et al. Attenuation of CCl4-Induced hepatic fibrosis in mice by vaccinating against TGF-beta 1[J]. *PLOS One*, 2013, 8(12): e82190.
- [6] CHUNG C L, WANG S W, MARTIN R, et al. Pentachloropseudilin inhibits transforming growth factor- (TGF-) activity by accelerating Cell-Surface Type II TGF- receptor turnover in target cells[J]. *Chembiochem*, 2018, 19(8): 851-864.
- [7] GYÖRFI A H, MATEI A E, DISTLER J H W. Targeting TGF- β signaling for the treatment of fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68(1): 8-27.
- [8] WALTON K L, JOHNSON K E, HARRISON C A. Targeting TGF-beta mediated SMAD signaling for the prevention of fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(4): 461.
- [9] DAVID C J, HUANG Y H, CHEN M, et al. TGF-beta tumor suppression through a lethal EMT[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 1015-1030.
- [10] YAKYMOVYCH I, YAKYMOVYCH M, ZANG G X, et al. CIN85 modulates TGF beta signaling by promoting the presentation of TGF beta receptors on the cell surface[J]. *J Cell Biol*, 2015, 210(2): 319-332.
- [11] LIAO X H, ZHANG L, CHEN G T, et al. Augmenter of liver regeneration inhibits TGF-beta 1-induced renal tubular epithelial-to-mesenchymal transition via suppressing T beta R II expression in vitro[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 327(2): 287-296.
- [12] NAKAJIMA A, ITO Y, TANAKA E, et al. Functional role of TGF-beta receptors during palatal fusion in vitro[J]. *Arch Oral Biol*, 2014, 59(11): 1192-1204.
- [13] LUCKETT-CHASTAIN L R, COTTRELL M L, KAWAR B M, et al. Interleukin (IL)-6 modulates transforming growth factor-beta receptor I and II (TGF-beta RI and II) function in epidermal keratinocytes[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(8): 697-704.
- [14] LA J, REED E, CHAN Lan, et al. Downregulation of TGF-beta receptor-2 expression and signaling through inhibition of Na/K-ATPase[J]. *PLOS One*, 2016, 11(12): e0168363.
- [15] POMERANIEC L, HECTOR-GREENE M, EHRlich M A, et al. Regulation of TGF-beta receptor hetero-oligomerization and signaling by endoglin[J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(17): 3117-3127.
- [16] XU Z J, SHU S, LI Z J, et al. Liuwei dihuang pill treats diabetic nephropathy in rats by inhibiting of TGF-beta/SMADS, MAPK, and NF-kB and upregulating expression of cytoglobin in renal tissues[J]. *Medicine*, 2017, 96(3): e5879.
- [17] JUNG S M, LEE J H, PARK J, et al. Smad6 inhibits non-canonical TGF- β 1 signalling by recruiting the deubiquitinase A20 to TRAF6[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2562.
- [18] YAN X H, LIAO H W, CHENG M Z, et al. Smad7 protein interacts with receptor-regulated smads (R-Smads) to inhibit transforming growth factor-beta(下转第 2463 页)

- tum hemorrhage of unknown etiology; a possible involvement of local immune reactions[J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 110(1):74-80.
- [30] CHEN K B, CHANG S S, TSENG Y L, et al. Amniotic fluid induces platelet-neutrophil aggregation and neutrophil activation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(4): e1-e7.
- [31] BALAZIC J, ROTT T, JANCIGAJ T, et al. Amniotic fluid embolism with involvement of the brain, lungs, adrenal glands, and heart[J]. *Int J Legal Med*, 2003, 117(3): 165-169.
- [32] GENOVESE A, ROSSI F W, SPADARO G, et al. Human Cardiac mast cells in anaphylaxis[J]. *Chem Immunol Allergy*, 2010, 95(1):98-109.
- [33] KATZ J, SHEAR T D, MURPHY G S, et al. Cardiovascular collapse in the pregnant patient, rescue transesophageal echocardiography and open heart surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(1):203-206.
- [34] HELL L, WISGRILL L, AY C, et al. Procoagulant extracellular vesicles in amniotic fluid[J]. *Translat Res*, 2017, 184(1):12-20.
- [35] TODO Y, TAMURA N, ITOH H, et al. Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism; a case report[J]. *Clin Case Rep*, 2015, 3(7):673-675.
- [36] SULTAN P, SELIGMAN K, CARVALHO B. Amniotic fluid embolism; update and review[J]. *Curr Opin Anesthesiol*, 2016, 29(3):288-296.
- [37] KOBAYASHI K, AKASAKA J, NARUSE K, et al. Comparison of the different criteria for the diagnosis of amniotic fluid embolism[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(7): QC18-QC21.
- [38] TAYLOR J, TAYLOR L. A 32-year-old woman with postpartum cardiac arrest[J]. *J Emerg Nurs*, 2017, 46(6):1-3.
- [39] ZELOP C, EINAV S, MHYRE J, et al. Cardiac arrest during pregnancy: ongoing clinical conundrum[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(1):52-61.
- [40] GUNTUPALLI K K, BANDI V, HALL N, Belfort M, Karnad DR. Critical illness in pregnancy, part I: an approach to a pregnant patient in the ICU and common obstetric disorders[J]. *Chest*, 2015, 143(4):1093-1104.
- [41] WISE E M, HARIKA R, ZAHIR F. Successful recovery after amniotic fluid embolism in a patient undergoing vacuum-assisted vaginal delivery[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 34(5):557-561.
- [42] HESSION P M, MILLWARD C J, GOTTESFELD J E, et al. Amniotic fluid embolism: using the medical staff process to facilitate streamlined care[J]. *Perm J*, 2016, 20(4):97-101.

(收稿日期:2019-01-22 修回日期:2019-03-10)

(上接第 2457 页)

- (TGF-beta/Smad signaling[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1):382-392.
- [19] FABREGAT I, MORENO-CÁCERES J, SÁNCHEZ A, et al. TGF- β signaling and liver disease[J]. *FEBS J*, 2016, 283(12):2219.
- [20] LIN Y C, LUO H Y, WANG X, et al. Flavanones from *Sesuvium portulacastrum* alleviate CCl₄-induced liver fibrosis in rats by targeting TGF- β 1/T β R/Smad pathway in turn inhibiting epithelial mesenchymal transition[J]. *Evidence-Based Complementary Alternat Med*, 2018(8):3080837.
- [21] TU X L, ZHANG Y Y, ZHENG X X, et al. TGF- β -induced hepatocyte lincRNA-p21 contributes to liver fibrosis in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2957.
- [22] YU Y, DUAN J C, LI Y, et al. Silica nanoparticles induce liver fibrosis via TGF- β (1)/Smad3 pathway in ICR mice[J]. *Int J Nano Med*, 2017, 12:6045-6057.
- [23] ZHOU Y P, TONG X, REN S, et al. Synergistic anti-liver fibrosis actions of total astragalus saponins and glycyrrhizic acid via TGF- β 1/Smads signaling pathway modulation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190(1):83-90.
- [24] KHALIL A M, DOTIMAS H, KAHN J, et al. Differential binding activity of TGF- β family proteins to select TGF- β receptors [J]. *J Pharmacol Exp Therapeut*, 2016, 358(3):423-430.
- [25] HONG-CHUANG M A, BAI H, ZHANG Z, et al. Therapeutically effect of a novel truncated transforming growth factor- β type II receptor protein in rat hepatic fibrosis [J]. *China Biotechnol*, 2014, 8(1):72.
- [26] JOVANOVIĆ B, PICKUP M W, CHYTILOVÁ A, et al. T β R III Expression in human breast cancer stroma and the role of soluble T β R III in breast cancer associated fibroblasts[J]. *Cancers*, 2016, 8(11):100.
- [27] ELDERBROOM J L, HUANG J J, GATZA C E, et al. Ectodomain shedding of T β R III is required for T β R III-mediated suppression of TGF- β signaling and breast cancer migration and invasion [J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(16):2320-2332.
- [28] LI D, XU D Y, LU Z Y, et al. Overexpression of transforming growth factor type III receptor restores TGF- β 1 sensitivity in human tongue squamous cell carcinoma cells [J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(4):e0024.
- [29] TAZAT K, HECTOR-GREENE M, BLOBE G C, et al. T β R III independently binds type I and type II TGF- β receptors to inhibit TGF- β signaling [J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(19):3535-3545.
- [30] ALSAMMAN M, STERZER V, MEURER S K, et al. Endoglin in human liver disease and murine models of liver fibrosis-A protective factor against liver fibrosis[J]. *Liver Int*, 2018, 38(5):858-867.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-03-08)