

TGF- β 1 与肝纤维化

姜虹,李定国

姜虹,上海第二医科大学附属新华医院 上海市 200092
李定国,上海第二医科大学附属新华医院 上海市 200092
项目负责人:李定国,200092,上海市,上海第二医科大学附属新华医院.
电话:021-65793562
收稿日期:2002-05-16 接受日期:2002-07-06

摘要

肝纤维化是各种致病因子持续作用于肝脏,导致慢性肝损伤后的共同结果,多种细胞因子参与肝纤维化的发生,其中,转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)起关键性的作用. TGF- β 1是具有多种生物学功能的细胞因子,可调节细胞的生长、分化、基质产生和凋亡;在胚胎生长发育过程中,对模型形成和组织特异性分化起重要作用;在成人,与组织修复和免疫系统调节过程有关. TGF- β 1可以存在于所有的组织中,但在骨、肺、肾及胎盘组织中比较丰富. TGF- β 1大多由实质细胞产生,亦可由浸润细胞,如淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞和血小板产生及释放. TGF- β 1的信号转导由细胞膜上的是跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体介导,在胞质内信号由递质 Smads 介导转导至细胞核,影响特异性基因表达. 本文从 TGF- β 1 的细胞来源、信号转导、激活肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC)、促进细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积和活性调节方面对其在肝纤维化的发生机制中的重要作用作一综述.

姜虹,李定国. TGF- β 1 与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2003;11(3):326-329
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/326.htm>

0 引言

肝纤维化是各种致病因子持续作用于肝脏,导致慢性肝损伤后的共同结果^[1,2],多种细胞因子参与肝纤维化的发生^[3-6],其中,转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)起关键性的作用^[7,8]. TGF- β 1是一大家族的前体物质,这个家族包括 TGF- β s、激活素、抑制素 (inhibins, 睾丸分泌的水溶性激素)、骨骼形成蛋白和苗勒抑制物 (müllerian-inhibiting substance). 他们具有多种生物学作用,可作用于多种细胞,调节细胞的生长、分化、基质产生和凋亡;在胚胎生长发育过程中,对模型形成和组织特异性分化起重要作用;在成人,与组织修复和免疫系统调节过程有关^[7-10].

TGF- β 1 可以存在于所有的组织中,但在骨、肺、肾及胎盘组织中比较丰富. TGF- β 1 大多由实质细胞产生,亦可由浸润细胞,如淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞和血小板产生及释放. 在损伤或炎症时,所有这

些细胞都是 TGF- β 1 的潜在来源. TGF- β 1 可调节细胞的生长和细胞形态学发生; TGF- β 1 是大多数细胞的生长抑制剂,其是那些上皮或内皮源的细胞; TGF- β 1 通过诱导几种基质成份的表达而促进基质的产生,同时, TGF- β 1 通过抑制蛋白水解酶的活性而抑制基质的降解;此外, TGF- β 1 还对免疫系统调节过程起作用^[11,12].

在生理条件下,细胞外基质的产生有利于组织的损伤修复,但在病理条件下,过量的 TGF- β 1 将导致细胞外基质的过度产生而发生纤维化.

1 TGF- β 1 概要

1984年,人们从血小板中提取出一种物质,由于其能够刺激正常细胞在琼脂中生长,就象病毒转化一样,故被命名为转化生长因子 β . 在哺乳动物中, TGF- β 有三种异构体, TGF- β 1、2和3. TGF- β 1是由391个氨基酸组成的一个 TGF- β 1前体分子,可被蛋白水解酶分解成多个肽片断和一个112个氨基酸的亚单位, TGF- β 1前体分子包括无活性相关肽 (latency-associated peptide, LAP) 及活性 TGF- β 1: LAP 是一个二聚肽,位于 TGF- β 1前体分子的 N-末端;活性 TGF- β 1, 是一个 25 Kd 的二聚体蛋白质,由二个亚单位以二硫键相链接,位于 TGF- β 1 的 C-末端; LAP 非共价性围绕 TGF- β 1. 在体内, TGF- β 1 通常以无活性 TGF- β 1 形式存在的,无活性 TGF- β 1 是一个分子量 > 225 Kd 的复合物: 主要成份为一个分子量为 125-210 Kd 的具有多个结构域的糖蛋白,称之为 TGF- β 1 结合蛋白 (latent transforming growth factor β binding protein, LTBP), 迄今为止已发现其有 4 种异构体 (LTBP1、2、3 和 4), LTBP1、3、4 的第三个 8 个半胱氨酸的重复序列和 LAP 共价结合. LTBP 阻止 TGF- β 1 和丝/苏氨酸激酶受体结合^[13-20].

2 TGF- β 1 的细胞来源

在肝脏, TGF- β 1 的细胞来源,以往认为只有非实质细胞: 窦内皮细胞、Kupffer 细胞及 HSC 表达 TGF- β 1 mRNA. Bissell et al^[21] 研究证实肝细胞亦表达 TGF- β 1 mRNA. 当组织受损伤时,这些细胞的 TGF- β 1 mRNA 和蛋白质的表达增加,并分泌 TGF- β 1 而启动修复过程. 肝细胞分泌的 TGF- β 1 完全是无活性形式的,而非实质细胞分泌的 TGF- β 1 有 50-90% 是活性形式的. 无活性的 TGF- β 1 必须活化为有活性的 TGF- β 1 才能发挥作用.

在体外, 无活性的 TGF- β 1 可以利用加热、提高 pH 值和各种蛋白酶作用使其活化, 而在体内, 其活化的机制尚未完全阐明, 可能依赖于蛋白水解酶的分解作用^[21].

3 TGF- β 1 的信号转导

3.1 TGF- β 1 的受体类型 TGF- β 1 至少和三种膜蛋白相结合, 被分别命名为 I 型、II 型和 III 型受体, 它们存在于所有的细胞中, I 型、II 型受体是跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶^[22]; III 型受体, 亦称为多聚糖, 是一个膜锚着蛋白多糖, 他无信号转导结构但可递呈 TGF- β 1 给其他受体^[23], I 型受体介导 TGF- β 1 的细胞外基质的合成和降解作用, II 型受体介导 TGF- β 1 的细胞生长和分化作用.

3.2 TGF- β 1 受体的激活 TGF- β 1 首先直接与细胞膜上的 II 型受体结合, 然后再与 I 型受体结合, 最后形成了一个由 2 个 II 型 TGF- β 1 受体 (T β R-II) 和 2 个 I 型 TGF- β 1 受体 (T β R-I) 组成的异四聚体复合物^[24-26].

I 型、II 型受体均以低聚体形式存在于细胞膜上, II 型受体在缺乏 I 型受体的情况下不能和 TGF- β 1 结合. 在复合物中, T β R-I 磷酸化 T β R-II 富含甘氨酸和丝氨酸的区域 (Gs domain, Gs 区域), 从而使 T β R-I 活化. 磷酸化的 II 型受体将信号传递到下游底物中, 从而启动了信号转导链锁的第一步^[27-30].

3.3 信号由细胞膜转导至细胞核 -smads 是胞质递质 SMAD 家族蛋白在 TGF β 超家族蛋白介导的信号由细胞质转移至细胞核的过程中具有关键作用. Smad 的分子量为 42-60 kd, 有两个类似的区域位于 N 末端和 C 末端, 分别被命名为 MH1 和 MH2, 中间由一个脯氨酸序列连接. 在无活性状态时, Smad 的 MH1 和 MH2 区域相互连接, 被受体活化后相互连接的区域断开, 形成异聚体物质, 转移至细胞核, 影响靶基因的转录. 迄今为止, 已知 Smads 家族的成员有 9 个 (Smad1、2、3、4、5、6、7、8 和 9), 不同的成员在信号转导中起不同的作用. Smad1、2、3 和 5 相互作用, 并可被特异性的活化 II 型受体磷酸化, 因此, 其作用是通道限制性的; Smad 4 的作用不同于 Smad 家族的其他成员, 他是迄今为止所发现的唯一一个共同递质 (common-mediator), 他和磷酸化的通道限制性 Smads (Smad 2 和 3) 相结合形成异低聚体复合物后, 转运至细胞核中激活转录应答; Smad 6 和 7 则是信号转导过程中的抑制剂. 当细胞膜上的 TGF- β 1 受体被激活后, 胞质中的通道限制性 Smads 和活化的 II 型受体结合, 从而被磷酸化而活化, 磷酸化的 Smads 和 Smad 4 结合形成异低聚体复合物后, 转运至细胞核, 在胞核中, 直接和其他 DNA 结合蛋白一起与 DNA 结合而影响特异性基因的表达; 抑制性 Smads 与受体结合后则阻碍通道限制性 Smads 的磷酸化和信号转导活性^[31-34].

4 TGF- β 1 在肝纤维化中的作用

研究证实, 急性病变中, TGF- β 1 的产生是一过性的, 在慢性病中, TGF- β 1 则持续产生. 适量的 TGF- β 1 有利于细胞的创伤愈合, 但过多的 TGF- β 1 则导致纤维化. TGF- β 1 在纤维化的起始和持续发展中起关键作用^[11], 表现在: (1) 刺激 HSC 转化为肌成纤维样细胞, 后者产生 ECM^[35]; (2) 诱导基质基因的表达, 包括胶原、蛋白多糖和结构性糖蛋白^[36]; (3) 抑制基质降解^[36].

4.1 刺激 HSC 转化为肌成纤维细胞 肝细胞受到各种慢性损伤后, 由非实质细胞、浸润细胞和肝细胞分泌的 TGF- β 1 或无活性 TGF- β 1 (后者可在细胞外被活化为活性 TGF- β 1), 通过旁分泌作用激活 HSC. 在 HSC 激活开始阶段, 首先发生基因表达及表型的改变, 表现为: (1) 转录活化; (2) 信号分子活化及诱导早期结构基因的表达; (3) 胞膜上表达细胞因子、生长因子受体 (如血小板衍生生长因子受体、转化生长因子受体、血管内皮生长因子受体等), 使其产生对这些递质分子的应答能力; (4) 增生活化为肌成纤维细胞^[37]. 在持续激活阶段中, HSC 发生一系列表型改变: (1) 细胞肥大, 粗面内质网增多, 维生素 A 脂滴消失; (2) 局部细胞增生, ³H 胸腺嘧啶核苷酸的摄入增多; (3) 纤维化发生的增强, 原位杂交法提示基质成份增多, 包括硫酸乙酰肝素、皮肤素和硫酸软骨素等蛋白多糖、层粘连蛋白、细胞纤维结合素、黏黏素等; (4) 表达平滑肌样特征: 包括平滑肌肌动蛋白、细丝的显著表达. 此时的 HSC 具有了细胞增生和促进纤维化的作用^[38]. 因此, HSC 在肝纤维化形成过程中具有特别重要的意义. 当肝受到各种损伤时, HSC 活化并转化为肌成纤维细胞后, 细胞能够增生、游动、增强收缩能力及大量合成生长因子细胞因子和细胞外基质^[39-44].

4.2 诱导基质基因的表达 纤维化是 ECM 过度沉积的结果. 广义的 ECM 包括以下几种成分: (1) 胶原蛋白 (collage, Col): 目前发现人体共有 19 种, 即 Col I - IX 型, 肝脏存在 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX 等胶原蛋白; (2) 非胶原糖蛋白: 有十余种, 包括纤维连接蛋白、层粘连蛋白 (laminin, LN)、血栓黏附素等; (3) 蛋白多糖: 主要包括透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素、硫酸角质素、硫酸肝素等 6 种^[45]. 体内和体外试验均证实: TGF- β 1 可以引起 ECM, 包括胶原、基底膜、间质基质的 mRNA 的累积、基因转录及蛋白质表达^[36]; 损伤肝中最重要的基质成份 I 型胶原 mRNA, 在与 TGF- β 1 共同培养的鼠肝细胞中有所增加; 慢性肝病患者的肝组织样本中 TGF- β 1 mRNA 的总量与 I 型胶原 mRNA 的表达水平呈正相关^[11]; I 型胶原存在时, HSC 则很快被激活并大量合成 ECM; 若减少胶原成分的 mRNA 转录, 则能减少 ECM 成分的表达^[46-50]. 肝纤维化时, 早期以 I 型胶原增加为主, 后期 III 型胶原增加占优势.

4.3 抑制基质降解 基质降解的抑制包括两方面的因素:

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的活性下降、组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)的活性增加。基质金属蛋白酶家族至少包括3类:间质型胶原酶(MMP1)、 α_1 型胶原酶(MMP2)和基质溶素,一种酶切割一种或数种细胞外基质成份。TGF- β 1降低MMP1、MMP2mRNA和增加组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)mRNA的表达,并降低MMP1、MMP2的活性,使胶原的合成多于降解,导致胶原原纤维的过度沉积,肝窦毛细血管化和胶原化,从而促进肝纤维化的发展^[51]。间质的胶原化环境不仅与肝纤维化的发生有关,而且促进细胞的转化^[52]。

5 TGF- β 1活性的调节

在体内,对TGF- β 1的产生、分泌和活化等过程的调节均可影响TGF- β 1的活性,但TGF- β 1活性的调节主要在其活化过程中完成^[53]。(1)TGF- β 1mRNA的表达:各种损伤和攻击,可使TGF- β 1mRNA和蛋白质的表达增加。研究证实:机械拉力,尤其是周期性的,可增加肾小球系膜和血管平滑肌TGF- β 1的产生;流体切力及机械负荷的增加,可使培养的成骨细胞产生TGF- β 1;在细胞外,促进TGF- β 1产生的细胞信号分子有血管紧张素(angiotensin, A)和血栓素(thyomboxane, Tx);此外,TGF- β 1还通过自分泌和旁分泌反馈途径增加TGF- β 1的产生^[36]。(2)无活性TGF- β 1的活化,其机制尚未完全阐明,Breitkopf et al^[14]证实:LTBP在TGF- β 1的细胞外活化过程中起重要作用。无活性的TGF- β 1分泌后迅速通过LTBP和细胞外基质非共价结合^[53]。在培养液中,LTBP被蛋白水解酶分解后,释放可溶性的TGF- β 1^[14]。Breitkopf et al^[14]还提出:由于肌成纤维细胞能分泌无活性TGF- β 1和 α_1 型纤溶酶原激活抑制剂,而后者与LTBP在纤溶酶的作用下从基质中释放的过程有关,因此,肌成纤维细胞在TGF- β 1的细胞外活化过程中起一定的作用。TGF- β 1局部活化过程中,进一步促进各种细胞反应,并且在TGF- β 受体表达下降与肝细胞凋亡二者相关性方面起一定作用^[54]。(3)调节TGF- β 1受体的活性:由于TGF- β 1受体广泛存在,故调节受体的活性可以调节TGF- β 1的作用^[53]。但其具体过程尚未阐明。(4)TGF- β 1本身的活性可以通过被可溶性受体及其他蛋白,如 α_2 微球蛋白等结合而抑制^[52]。(5)TGF- β 1分泌后的分布位置与其活性作用有关。Bedossa et al^[55]证实:TGF- β 1局限于肝小叶及纤维间隔的边界,这个边界正是活跃的纤维化发生的地方,与TGF- β 1作为细胞外基质产生的强刺激物是一致的。(6)调节细胞膜表面受体的表达。Date et al^[56]证实:在损伤肝中TGF- β 1的信号转导活性可由不同的受体表达来调节,他们发现在CCL₄肝纤维化模型鼠中,肝细胞表面的TGF- β 1型、 β 2型受体下调,从而可解释肝细胞增生与TGF- β 1表达及细胞外基质沉积增加这一矛盾现象。Bedossa et al^[55]还证实:在肝细胞癌中,肿

瘤细胞的膜表面不再表达TGF- β 1型受体,从而使TGF- β 1抑制肝细胞生长的功能消失,导致癌细胞无控制地生长。并认为, β 2型受体的缺乏是由于受体蛋白质胞内加工处理及由胞质转运至胞核的缺陷造成的^[55]。

6 TGF- β 1和临床

尽管调节TGF- β 1活性的机制尚未阐明,但降低TGF- β 1活性仍可作为抗纤维化的一种治疗途径。如可溶性TGF- β 1型受体阻止TGF- β 1与膜受体结合并抑制TGF- β 1的活化;可溶性 β 1、 β 2型受体与TGF- β 1有高度亲和力,可阻止TGF- β 1的活化;在TGF- β 1活化过程中释放的LAP亦可用于阻止TGF- β 1的活化;类维生素A-类固醇受体超家族也许参与TGF- β 1转录后调节,控制这一过程可能减少TGF- β 1的产生^[11]。

尽管目前已有TGF- β 1的肽类拮抗剂,但因TGF- β 1的受体存在于大多数细胞中,全身的抑制可能导致自身免疫性疾病和细胞的退化,故作用于肝的内皮素/内皮素受体系统的内皮素受体拮抗剂受到广泛的青睐,并已进入2或3期临床试验阶段^[57]。内皮素受体拮抗剂不仅具有抗肝纤维化的作用,还能降低门脉压力。此外,LTBP在TGF- β 1的细胞外活化中起重要作用,由于LTBPS和原纤维和 α 1的结构上的高度同源性,LTBPS被认为是细胞外基质的组成成份,而参与形成肝纤维化,因此,抑制LTBPS的合成与分解亦可具有抗肝纤维化的作用^[14]。

总之,TGF- β 1在肝纤维化的发生机制中具有关键作用。但其确切机制仍有待于进一步阐明。例如TGF- β 1的活化;TGF- β 1受体活化后信号由胞质转运至胞核的过程;TGF- β 1活性的调节等。

7 参考文献

- 姜慧卿,张晚岚. 肝纤维化的发生机制. 世界华人消化杂志 2000; 8:687-89
- 白文元,姚希贤,冯丽英. 肝纤维化的研究现状. 世界华人消化杂志 2000;8:1267-1268
- Huang X, Li DG, Wang ZR, Wei HS, Cheng JL, Zhan YT, Zhou X, Xu QF, Li X, Lu HM. Expression changes of activin A in the development of hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001;7:37-41
- Friedman SL. Cytokines and fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1999; 19:129-140
- Kozziel MJ. Cytokines in viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19: 157-169
- 安永, 别平. 细胞因子与肝再生. 世界华人消化杂志 2001;9:575-578
- Bedossa P, Paradis V. Transforming growth factor-beta (TGF-beta): a key-role in liver fibrogenesis. *J Hepatol* 1995;22:37-42
- 刘芳, 刘金星. 转化生长因子 β 1在肝纤维化中的作用. 世界华人消化杂志 2000;8:86-88
- Bonewald LF. Regulation and regulatory activities of transforming growth factor beta. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1999;9:33-44
- Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390:465-471
- Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286-1292
- Moses HL, Yang EY, Pietenpol JA. TGF-beta stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights. *Cell* 1990;63:245-247
- Olofsson A, Ichijo H, Moren A, ten Dijke P, Miyazono K, Heldin

- CH. Efficient association of an amino-terminally extended form of human latent transforming growth factor-beta binding protein with the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1995;270:31294-31297
- 14 Breikopf K, Lahme B, Tag CG, Gressner AM. Expression and matrix deposition of latent transforming growth factor beta binding proteins in normal and fibrotic rat liver and transdifferentiating hepatic stellate cells in culture. *Hepatology* 2001;33:387-396
- 15 Kanzaki T, Olofsson A, Moren A, Wernstedt C, Hellman U, Miyazono K, Claesson-Welsh L, Heldin CH. TGF-beta 1 binding protein: a component of the large latent complex of TGF-beta 1 with multiple repeat sequences. *Cell* 1990;61:1051-1061
- 16 Moren A, Olofsson A, Stenman G, Sahlin P, Kanzaki T, Claesson-Welsh L, ten Dijke P, Miyazono K, Heldin CH. Identification and characterization of LTBP-2, a novel latent transforming growth factor-beta-binding protein. *J Biol Chem* 1994;269:32469-32478
- 17 Yin W, Smiley E, Germiller J, Mecham RP, Florer JB, Wenstrup RJ, Bonadio J. Isolation of a novel latent transforming growth factor-beta binding protein gene (LTBP-3). *J Biol Chem* 1995;270:10147-10160
- 18 Giltay R, Kostka G, Timpl R. Sequence and expression of a novel member (LTBP-4) of the family of latent transforming growth factor-beta binding proteins. *FEBS Lett* 1997;411:164-168
- 19 Michel K, Roth S, Trautwein C, Gong W, Flemming P, Gressner AM. Analysis of the expression pattern of the latent transforming growth factor beta binding protein isoforms in normal and diseased human liver reveals a new splice variant missing the proteinase-sensitive hinge region. *Hepatology* 1998;27:1592-1599
- 20 Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Molecular and functional aspects of latent transforming growth factor-beta binding protein: just a masking protein? *Cell Tissue Res* 1999;297:363-370
- 21 Bissell DM, Wang SS, Jarnagin WR, Roll FJ. Cell-specific expression of transforming growth factor-beta in rat liver. Evidence for autocrine regulation of hepatocyte proliferation. *J Clin Invest* 1995;96:447-455
- 22 Ebner R, Chen RH, Lawler S, Zioncheck T, Derynck R. Determination of type I receptor specificity by the type II receptors for TGF-beta or activin. *Science* 1993;262:900-902
- 23 Lopez-Casillas F, Payne HM, Andres JL, Massague J. Betaglycan can act as a dual modulator of TGF-beta access to signaling receptors: mapping of ligand binding and GAG attachment sites. *J Cell Biol* 1994;124:557-568
- 24 Henis YL, Moustakas A, Lin HY, Lodish HF. The types II and III transforming growth factor-beta receptors form homo-oligomers. *J Cell Biol* 1994;126:139-154
- 25 Chen RH, Derynck R. Homomeric interactions between type II transforming growth factor-beta receptors. *J Biol Chem* 1994;269:22868-22874
- 26 Luo K, Lodish HF. Signaling by chimeric erythropoietin-TGF-beta receptors: homodimerization of the cytoplasmic domain of the type I TGF-beta receptor and heterodimerization with the type II receptor are both required for intracellular signal transduction. *EMBO J* 1996;15:4485-4496
- 27 Wrana JL, Attisano L, Wieser R, Ventura F, Massague J. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature* 1994;370:341-347
- 28 Feng XH, Derynck R. Ligand-independent activation of transforming growth factor (TGF) beta signaling pathways by heteromeric cytoplasmic domains of TGF-beta receptors. *J Biol Chem* 1996;271:13123-13129
- 29 Wieser R, Wrana JL, Massague J. GS domain mutations that constitutively activate T beta R-I, the downstream signaling component in the TGF-beta receptor complex. *EMBO J* 1995;14:2199-2208
- 30 Attisano L, Wrana JL, Montalvo E, Massague J. Activation of signaling by the activin receptor complex. *Mol Cell Biol* 1996;16:1066-1073
- 31 Matsuzaki K, Date M, Furukawa F, Tahashi Y, Matsushita M, Sugano Y, Yamashiki N, Nakagawa T, Seki T, Nishizawa M, Fujisawa J, Inoue K. Regulatory mechanisms for transforming growth factor beta as an autocrine inhibitor in human hepatocellular carcinoma: implications for roles of smads in its growth. *Hepatology* 2000;32:218-227
- 32 Muro-Cacho CA, Rosario-Ortiz K, Livingston S, Munoz-Antonia T. Defective transforming growth factor beta signaling pathway in head and neck squamous cell carcinoma as evidenced by the lack of expression of activated Smad2. *Clin Cancer Res* 2001;7:1618-1626
- 33 Itoh S, Landstrom M, Hermansson A, Itoh F, Heldin CH, Heldin NE, ten Dijke P. Transforming growth factor beta1 induces nuclear export of inhibitory Smad7. *J Biol Chem* 1998;273:29195-29201
- 34 Derynck R, Zhang Y, Feng XH. Smads: transcriptional activators of TGF-beta responses. *Cell* 1998;95:737-740
- 35 Pinzani M. Novel insights into the biology and physiology of the Ito cell. *Pharmacol Ther* 1995;66:387-412
- 36 Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis. *Microbes Infect* 1999;1:1349-1365
- 37 杨文卓, 曾民德. 肝纤维化的发病机制及病理生理. 国外医学消化分册 2000;4:217-221
- 38 Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993;328:1828-1835
- 39 Huang GC, Zhang JS, Zhang YE. Effects of retinoic acid on proliferation, phenotype and expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in TGF- β 1-stimulated rat hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2000;6:819-823
- 40 王晓玲, 刘平, 刘成海, 刘成. 拆方扶正化痰方对肝细胞及肝星状细胞功能的影响. 世界华人消化杂志 1999;7:663-665
- 41 王炯, 李定国, 陆汉明, 孙志广, 蒋祖民, 徐芹芳, 顾鹤定, 陈颖伟. 脂蛋白、钙拮抗剂对大鼠贮脂细胞的影响. 世界华人消化杂志 1999;7:57-59
- 42 Wu CH. Fibrodynamics-elucidation of the mechanisms and sites of liver fibrogenesis. *World J Gastroenterol* 1999;5:388-390
- 43 Pinzani M, Marra F, Carloni V. Signal transduction in hepatic stellate cells. *Liver* 1998;18:2-13
- 44 黄光存, 张锦生. 肝星状细胞激活的细胞内信号转导. 世界华人消化杂志 2001;9:1056-1060
- 45 姚树坤, 殷飞. 肝纤维化的早期诊断. 世界华人消化杂志 2000;8:681-683
- 46 Rocky DC, Maher JJ, Jarnagin WR, Gabbiani G, Friedman SL. Inhibition of rat hepatic lipocyte activation in culture by interferon-gamma. *Hepatology* 1992;16:776-784
- 47 Mallat A, Preaux AM, Blazejewski S, Rosenbaum J, Dhumeaux D, Mavier P. Interferon alfa and gamma inhibit proliferation and collagen synthesis of human Ito cells in culture. *Hepatology* 1995;21:1003-1010
- 48 Lortat-Jacob H, Baltzer F, Desmouliere A, Peyrol S, Grimaud JA. Lobular—but not periovular—inhibition of collagen deposition in the liver of *S. mansoni* infected mice using interferon-gamma. *J Hepatol* 1997;26:894-903
- 49 Baroni GS, D'Ambrosio L, Curto P, Casini A, Mancini R, Jezequel AM, Benedetti A. Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology* 1996;23:1189-1199
- 50 Cales P. Apoptosis and liver fibrosis: antifibrotic strategies. *Biomed Pharmacother* 1998;52:259-263
- 51 方步武, 刘平, 刘成, 徐列明. 基质金属蛋白和肝纤维化. 中华消化杂志 1998;8:239-241
- 52 Williams E, Iredale J. Hepatic regeneration and TGF-beta: growing to a prosperous perfection. *Gut* 2000;46:593-594
- 53 Taipale J, Saharinen J, Hedman K, Keski-Oja J. Latent transforming growth factor-beta 1 and its binding protein are components of extracellular matrix microfibrils. *J Histochem Cytochem* 1996;44:875-889
- 54 Oberhammer F, Bursch W, Tiefenbacher R, Froschl G, Pavelka M, Purchio T, Schulte-Hermann R. Apoptosis is induced by transforming growth factor-beta 1 within 5 hours in regressing liver without significant fragmentation of the DNA. *Hepatology* 1993;18:1238-1246
- 55 Bedossa P, Peltier E, Terris B, Franco D, Poynard T. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) and TGF-beta 1 receptors in normal, cirrhotic, and neoplastic human livers. *Hepatology* 1995;21:760-766
- 56 Date M, Matsuzaki K, Matsushita M, Tahashi Y, Furukawa F, Inoue K. Modulation of transforming growth factor beta function in hepatocytes and hepatic stellate cells in rat liver injury. *Gut* 2000;46:593-594
- 57 Schuppan D, Koda M, Bauer M, Hahn EG. Fibrosis of liver, pancreas and intestine: common mechanisms and clear targets? *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:366-370