

TGF- β /CTGF在肠纤维化机制中的作用

安彩萍, 马晓芑, 吴焕淦, 刘慧荣, 施征

安彩萍, 马晓芑, 吴焕淦, 刘慧荣, 施征, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

国家自然科学基金资助项目, No. 30400609

上海市重点学科(针灸推拿学)资助项目, No. T0302

上海市青年科技启明星资助项目, No. 06QA14049

作者贡献分布: 本文由安彩萍负责撰写; 马晓芑确定本文的研究方向及文章的修改; 吴焕淦审校; 刘慧荣与施征对本文进行了修改和补充。

通讯作者: 马晓芑, 200030, 上海市, 上海市针灸经络研究所。

pengpengma@163.com

电话: 021-64382181

收稿日期: 2008-04-03 修回日期: 2008-04-19

接受日期: 2008-04-21 在线出版日期: 2008-07-08

Roles of TGF- β /CTGF in intestinal fibrosis

Cai-Ping An, Xiao-Peng Ma, Huan-Gan Wu, Hui-Rong Liu, Zheng Shi

Cai-Ping An, Xiao-Peng Ma, Huan-Gan Wu, Hui-Rong Liu, Zheng Shi, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30400609; the Key Subject Fund of Shanghai, No. T0302; and the Shanghai Science and Technology Development Funds, No. 06QA14049

Correspondence to: Xiao-Peng Ma, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China. pengpengma@163.com

Received: 2008-04-03 Revised: 2008-04-19

Accepted: 2008-04-21 Published online: 2008-07-08

Abstract

Intestinal fibrosis is a serious complication of many inflammatory bowel diseases and is mainly caused by excessive proliferation of intestinal mesenchymal cells and abnormal deposition of extracellular matrix (ECM). Transforming growth factor beta (TGF- β) plays a key role in the development of intestinal fibrosis. Connective tissue growth factor(CTGF) is the specific downstream mediator in many of the important fibroproliferative effects of TGF- β . TGF- β -induced CTGF expression is mediated through several signaling pathways. This paper reviewed the current knowledge about the formation mechanism of intestinal fibrosis and discussed roles of TGF- β /CTGF in this progression.

Key Words: Intestinal fibrosis; Transforming growth

factor- β ; Connective tissue growth factor; Signal transduction

An CP, Ma XP, Wu HG, Liu HR, Shi Z. Roles of TGF- β /CTGF in intestinal fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(19): 2137-2143

摘要

肠纤维化是多种炎症肠病比较棘手的并发症, 主要因肠间质细胞的过度增殖及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的异常沉积所致, 转化生长因子(transforming growth factor-beta, TGF- β)在此过程中起了关键作用. 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)作为TGF- β 致纤维化作用的特异性下游介质, TGF- β 的促肠纤维化作用可通过多种信号途径诱导CTGF的表达来完成, 本文根据国内外研究资料, 就肠纤维化的形成机制及TGF- β /CTGF在此进程中的作用和调控机制作一简要综述.

关键词: 肠纤维化; 转化生长因子- β ; 结缔组织生长因子; 信号转导

安彩萍, 马晓芑, 吴焕淦, 刘慧荣, 施征. TGF- β /CTGF在肠纤维化机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16(19): 2137-2143
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2137.asp>

0 引言

肠纤维化是克罗恩病(crohn's disease, CD)、放射性肠炎等多种慢性肠病较严重的并发症, 主要因慢性炎症与肠间质细胞、细胞因子及炎症细胞间复杂的相互作用, 使肠间质细胞过度增殖及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积所致. 在肠纤维化的形成过程中有多种细胞因子参与, 如TGF- β 、CTGF、IGF-1、IL、TNF- α 、Ang II、bFGF、PDGF和VEGF等. 这些细胞因子通过旁分泌介导细胞-细胞间的作用, 或通过自分泌的形式作用于自身, 形成复杂的细胞因子网络, 对成纤维细胞(fibroblasts, FB)等间质细胞的过度增殖和ECM的异常沉积都有显著影响, 在肠纤维化的发生、发展过程中起着

■背景资料

肠纤维化及狭窄是多种慢性肠病比较棘手的并发症, TGF- β /CTGF在此形成过程中起重要作用, 本文探讨TGF- β /CTGF及其通路在肠纤维化形成机制中的作用.

■同行评议者

陈治水, 主任医师, 中国人民解放军第211医院中医科

■ 研究前沿

肠纤维化及狭窄的发病率呈上升趋势, 而TGF- β /CTGF是参与肠纤维化形成的重要细胞因子, 肠壁组织中TGF- β /CTGF表达的失调是导致肠间质细胞过度增殖、ECM沉积的重要原因, 合理调节TGF- β /CTGF分子表达水平有望成为干预肠纤维化的有效途径。

非常重要的作用。其中TGF- β 是参与肠纤维化形成过程中的一种关键性细胞因子, 近年新发现TGF- β 的下游效应分子CTGF能够介导TGF- β 的许多生物学效应, 包括促纤维化效应, 并且其作用可通过多种信号途径诱导CTGF的表达来完成, 本文根据国内外研究资料, 就TGF- β 、CTGF及TGF- β -CTGF信号通路在肠纤维化形成中的作用和调控机制作一综述。

1 肠纤维化机制

肠纤维化被认为是对于慢性炎症和损伤活动过度的, 不可逆的伤口愈合反应^[1]。伤口愈合反应对于受损肠道黏膜的组织修复及结构重塑来说是必不可少的, 但大量慢性炎性细胞的反复浸润会导致ECM聚集, 细胞增殖而形成肠纤维化。纤维化是CD、放射性肠炎等多种肠病较严重的并发症, 其中约1/3的CD患者并发肠狭窄^[2], 其病理表现为肠道肌层过度生长, 胶原组织过度沉积, 间质细胞异常增殖^[1], 从而使肠壁变厚、肠腔变窄、弹性降低, 形成纤维化及狭窄, 进一步发展可导致肠梗阻^[3]。针对肠纤维化及狭窄, 目前国际较为公认的为外科手术干预, 但因其易复发, 频繁的肠切除术易造成短肠综合征(short bowel syndrome, SBS)^[4]。因而, 研究肠纤维化的发生机制及探索有效而副作用少的防治措施成为该领域关注的焦点。

1.1 间质细胞与肠纤维化 长期以来, 间质细胞被认为是“纤维原性细胞”, 广泛的分布于整个肠壁, 自上皮下、固有层、黏膜层、黏膜下层直到肌层^[5], 其在肠纤维化发生机制中的作用是近年的研究重点。主要有FB V⁺/A⁺/D⁺ (V: vimentin, 波形蛋白; A: actin, 肌动蛋白; D: desmin, 结蛋白)、上皮肌纤维细胞(subepithelial myofibroblasts, SEMF)V⁺/A⁺D⁺、平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)V⁺/A⁺/D⁺)构成。在正常肠道内, FB和SEMF见于黏膜下层, 浆膜层和肌间结缔组织, 是胶原mRNA和蛋白表达的主要场所, SMC则位于黏膜层及肌层^[6]。此外, 还有肠星形细胞(interstitial cells of cajal, ICCs)、肥大细胞(mast cell)、肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IEC)等在肠纤维化形成中也起作用。肠间质细胞在肠壁上分泌产生大量胶原^[7], 是合成和分泌ECM的主要来源, 研究表明纤维化肠段间质细胞倍增时间增快, 并且产生和收缩胶原的能力增强^[8]。其中FB是疏松结缔组织的主要细胞成分, 且在CD等肠纤维化患者狭窄肠段中的含量最多, 因

此, FB被认为是肠壁各层纤维化和狭窄形成的主要细胞类型^[9]。在炎症初期, 大量间质细胞被激活时, 其表型和功能发生很大的改变, 转化为表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB), MFB是活化的FB, 兼有SMC和FB的特性, 既具有收缩功能, 又能产生、分泌ECM, 并且其合成ECM的能力显著增强^[10], 因而, 肠间质细胞表型和数量的变化与肠纤维化及狭窄的形成密切相关。

1.2 ECM与肠纤维化 ECM的积聚过度和降解不足可促进肠纤维化形成, 且ECM异常收缩可导致瘢痕形成、组织畸形, 进一步导致肠梗阻发生。胶原蛋白是ECM中含量最丰富的结构蛋白, 与纤维粘连蛋白(fibronectin, FN)等构成ECM主要成分。目前认为, 肠壁组织中胶原成分主要由I、III型胶原及少量IV、V、VI型胶原组成^[11], 其中, 正常肠壁组织含有丰富的I型胶原, 约占胶原总成分的70%, III型胶原和V型胶原分别约占20%和12%^[12]。I型、III型胶原常相伴分布, 有利于保持肠壁组织的弹性及灵活性。在正常的发育过程中, 胶原有助于组织和器官的形成, 而在病理情况下参与创伤修复及器官纤维化。因而, 在组织生理和病理状态, I、III型胶原的绝对和相对比例变化极大, III型:I型胶原比率增加率与炎症浸润程度相一致^[11]。纤维化肠组织中, 过度表达的纤维原性胶原可能沉积在固有层、黏膜层、黏膜下层、肌层及浆膜层^[6,13], 并发现自CD狭窄肠段分离、培养的FB合成III型胶原的能力显著增加^[14], 1995年, Graham证实肠纤维化狭窄肠段中含有丰富的III型胶原^[15]。进一步研究显示, 胶原主要由FB等间质细胞合成, 间质细胞可通过改变胶原的新陈代谢而诱导黏膜层、黏膜下层I、III、IV、V型胶原在肠壁组织异常沉积而形成肠纤维化^[7]。肠纤维化患者的黏膜层, 黏膜基层或固有层I、III、IV和V型胶原蛋白和mRNAs表达均升高^[3,16]。可见, I、III、IV、V型胶原与肠纤维化病理改变直接相关, 促进I、III、IV和V型胶原的降解或抑制、阻断其过度沉积, 可有效防治肠纤维化发生、发展。

2 TGF- β 与肠纤维化

TGF- β 是一种多效细胞因子, 有很强的抗炎作用也促进纤维化形成。在肠纤维化的发生中具有双重作用, 正常表达时能抑制炎症反应和细胞增殖、调节细胞的生长、分化和免疫功能而起正面作用^[17]; 而过度表达则起推进肠纤维化进程的负作用^[12]。TGF- β 被认为是启动间质细

胞增殖和ECM产生并抑制其降解的关键因子。TGF- β 及其受体在CD患者肠壁组织及狭窄肠段处分离、培养的间质细胞中均过度表达, TGF- β 刺激狭窄处FB等间质细胞过度增殖, 增强间质细胞收缩能力并增强其合成及识别胶原的能力, 诱导其表型变异, 刺激其生长活性而转化为MFB^[8,18]。体内外试验均证实纤维化肠壁组织中TGF- β 表达较正常肠壁组织显著增高, 其持续过度表达导致肠道中ECM的积聚、重塑。肠壁黏膜中的TGF- β 不仅可以直接刺激黏膜层、黏膜下层、固有层间质细胞对FN、I、III、IV、V、VI等多型胶原的mRNA表达增高^[7-8,19], 而且刺激肠间质细胞过度表达黏附分子及VEGF、CTGF等促纤维化因子^[20-21]; 还可通过抑制胶原酶和蛋白酶如MMPs的产生, 以及促进组织抑制因子如TIMPs的生成使ECM降解减少, 从而导致大量的ECM沉积于肠壁, 最终形成纤维化, 甚至狭窄^[11,22-23]。同时, TGF- β 与IGF-1等细胞因子具有协同效应, 能够共同趋使肠道MFB移至上皮层导致肠纤维化^[11,24]。此外, 有研究显示活化的TGF- β 1腺病毒基因及TGF- β 1基因转移至小鼠结肠组织均可促使TGF- β 1过度表达而形成广泛肠纤维化^[25]。不难看出, TGF- β 与ECM的变化、肠纤维化及狭窄的发生、防治密切相关。

TGF- β 是一个大家族, 多功能、多向调节的细胞因子, 一向有“双刃剑”之称, 抑制他的表达虽可能对抑制肠纤维化有益, 但也有导致免疫性疾病甚至肿瘤的可能。因此, 单纯干扰TGF- β 的正面效应限制了抗TGF- β 抗体的应用, 可能引起许多难以预料的副作用, 故不能成为临床上抗肠纤维化的有效措施。寻找TGF- β 下游的效应分子作为治疗的靶点将更具有实用价值。CTGF正是我们寻找的TGF- β 下游的效应分子, 他受TGF- β 诱导表达, 在生理条件下表达水平很低, 生物学效应较单一, 可能仅介导TGF- β 的促纤维化效应。

3 CTGF与肠纤维化

CTGF为近年来发现的新的致纤维化因子, 是一种富含半胱氨酸的多肽, 属即刻早期基因CCN (CTGF、Cyr61、nov)家族成员之一, 其组织来源丰富, 存在于成年哺乳动物心、脑、肺、肾、肝、胎盘等组织器官内。CTGF能被数种因子转录激活, 其中以TGF- β 最引人注目^[26], 仅作用1 h至少可诱导24 h的CTGF表达^[27], 另外PDGF、EGF、FGF也被证实可以引起CTGF的

表达, 但是其作用微弱和短暂^[28]。CTGF的主要作用是: 促进细胞增殖、合成胶原; 介导细胞黏附和趋化作用; 诱导细胞凋亡; 促进血管和肉芽组织形成等, 此外, 在正常生理过程中, 如胚胎发生、移植与机体组织的创伤修复等的ECM代谢中, 也起了重要作用。

随着对CTGF结构生物学功能研究的加深, 其在组织、器官纤维化中的作用逐渐引起了人们的重视, 临床和实验研究均已证实CTGF的表达与纤维化程度积分呈显著正相关^[29]。作为TGF- β 的特异性下游分子, TGF- β 对CTGF基因转录有明显的调控作用^[30]。研究表明, 如在结缔组织纤维化、病理性瘢痕形成, 肝、肾、肺、心、脊髓等多种组织器官纤维化疾病中, TGF- β 与CTGF大多协同表达增加^[31]。同时, CTGF对TGF- β 的生物效应起介导和加强作用, 介导TGF- β 的促ECM聚集和组织纤维化效应, CTGF的存在可提高低浓度TGF- β 与其受体的结合力, 提升TGF- β 的促纤维化效应; 而在缺少CTGF时, TGF- β 不能单独促进组织纤维化进程^[32]。CTGF与TGF- β 具有许多相似的生物学活性, 但不同的是CTGF不能刺激FB悬浮生长或抑制内皮细胞生长, 显示出CTGF不具备TGF- β 的所有生物学活性, 故认为CTGF作为TGF- β 的特异性下游效应分子, 仅针对TGF- β 在间质细胞增生和ECM的产生中发挥促纤维化作用^[33-34]。

CTGF主要集中在肠黏膜下层FB内、淋巴结周围及接近肠腔表面的一些严重损伤区域内, 由FB、SMC等间质细胞分泌合成^[35]。CTGF对急性肠黏膜损伤有修复作用, 其表达水平与炎症程度密切相关, 同时在患者肠纤维化进程中也被发现, CTGF不仅刺激间质细胞的增殖, 而且可以直接诱导胶原的生成, 介导以FN为代表的ECM的沉积、促进间质细胞与I型胶原黏着, 诱发肠纤维化, 甚至狭窄形成^[8,31]。CTGF在正常组织中, 无或极低表达^[36], 而在CD和放射诱导的纤维化肠壁组织中, 有很高的特异性表达^[31,37]。研究显示, 在纤维化狭窄肠段FB中的CTGF蛋白和mRNA明显过度表达, CD组织样本与正常对照组比较, 89% CD患者CTGF mRNA表达是正常组5倍以上^[35], 且在放射性肠纤维化进程中, 随着FB/MFB增生和胶原沉积, CTGF蛋白和mRNA表达水平也增高^[37]。说明CTGF表达水平与肠纤维化病变有直接相关性; 狭窄肠段以FB为主的间质细胞CTGF的持续高表达成为肠纤维化形成的基础^[31,38]。

■应用要点

通过阻断CTGF可能减轻TGF- β 诱导组织纤维化的效应, 同时保留TGF- β 有利的抗炎症和抗肿瘤细胞增生的效应, 可为防治肠纤维化提供新的思路。

■名词解释

CTGF: 是一种富含半胱氨酸的多肽, 属即刻早期基因CCN (CTGF、Cyr61、nov) 家族成员之一, 为TGF- β 致纤维化作用的特异性下游介质, TGF- β 的促肠纤维化作用可通过多种信号途径诱导CTGF的表达来完成。

因而, 阻断CTGF不会出现阻断TGF- β 后可能产生的不良临床反应. 通过阻断CTGF可能减轻TGF- β 诱导组织纤维化的效应, 同时保留TGF- β 有利的抗炎症和抗肿瘤细胞增生的效应. 故阻断CTGF表达或抑制其活性, 可能是一种更特异、更有效地防治肠纤维化的新靶点、新方法.

4 TGF- β /CTGF致肠纤维化作用信号通路调控机制

TGF- β /CTGF信号通路在组织器官纤维化发病机制中的作用已成为人们研究的热点. TGF- β 可诱导多种细胞分泌合成CTGF, 反过来, CTGF又可作用于这些细胞, 发挥TGF- β 的促纤维化作用. 在肠纤维化进程中, CTGF的作用与Smads、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)及蛋白激酶C(the protein kinase C, PKC)的活化有关. TGF- β 主要通过Smads信号途径、MAPK及PKC信号途径等多条通路诱导CTGF的产生^[7,39].

4.1 Smads信号途径 TGF- β /Smads信号通路在器官发生、肿瘤形成、炎症性疾病、组织修复和纤维化过程中起重要作用^[40-42]. TGF- β 可刺激多种细胞分泌CTGF, 其诱导CTGF表达的机制虽尚未完全明了, 但研究发现, TGF- β 主要在转录水平调节CTGF表达, Smads途径在其中起重要作用^[43-44].

在肠纤维化中, TGF- β 通过CTGF启动子上-175到-168位的一个Smads反应元件(SRE)来诱导CTGF的表达, 该位点突变可消除TGF- β 诱导的CTGF表达或减少基础CTGF表达, 此作用可被Smad7明显抑制. 另外, 在CTGF启动子的-157到-145位有一个TGF- β 反应元件(TGF- β response element, T β RE), 可影响CTGF启动子对TGF- β 刺激的反应活性. T β RE紧邻SRE下游, 两者位置相近, 可能协调TGF- β 诱导的CTGF表达^[40-43].

通过观察Smads途径对CTGF mRNA和蛋白表达的影响, 也证实TGF- β 可通过Smads途径诱导CTGF表达^[45]. 用Smad3基因敲除小鼠与野生型小鼠进行比较, 发现大约40%的Smad3裸鼠肠道明显膨胀, 肠间质细胞显著减少或缺失^[40], 免疫组化结果显示Smad3裸鼠小肠和大肠黏膜中CD3⁺ T细胞, TGF- β 1和Smad7表达比野生型鼠显著增加^[46]. 提示在炎症肠病和肠纤维化中, Smad3裸鼠是研究TGF- β /Smads信号通路是研究活体外肠间质细胞的形成、分化及其与肠道炎症、修复和纤维化形成的一种有用模型, 并

为防治肠纤维化提供了思路.

4.2 PKC和ERK-1/2MAPK信号途径 Smads通路虽是TGF- β 诱导CTGF表达必要的, 但在TGF- β 刺激引起CTGF分泌过程中, 其最大刺激效应尚需要PKC/Ras/MEK/ERK信号通路的协同参与^[47], 并且实验证实, TGF- β 活化的ERK-1/2MAPK通路有促纤维化作用.

MAPKs是细胞内的一类丝氨酸和(或)苏氨酸蛋白激酶, 是细胞应激和损伤反应的主要信号通路, TGF- β 能够活化多条MAPK通路. 在真核细胞中, 目前已确定有4条MAPK通路, 即: (1)细胞外信号调节激酶(extmcellular signal-regulated kinases, ERKs); (2)C-jun氨基端激酶(C-jun N-terminal kinase, JNK)/应激活化的蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK); (3)P38丝裂原活化的蛋白激酶(P38 mitogen-activated protein kinase, P38MAPK); (4)巨丝裂原活化蛋白激酶1(big mitogen - activated protein kinase 1, ERK5/BMK1). ERK-1/2是最早被发现的MAPK系统主要的通路, 其信号转导通路的大致模式为: 多种生长因子 \rightarrow Ras \rightarrow Raf \rightarrow MEK \rightarrow ERK-1/2 \rightarrow 有丝分裂、分化^[48-49]. ERK-1/2被激活后, 可以磷酸化一系列胞质蛋白, 包括磷脂酶A2、c-Raf-1和MEK; 转移至胞核后可以磷酸化一系列转录因子, 如ELK-1、SAP-1和STAT等^[50]. ERK-1/2的活化不仅启动有丝分裂信号, 促进细胞增殖, 而且拮抗TGF- β 促进凋亡、抑制增殖的效应, 抑制CTGF的诱导作用, 是纤维化形成的关键因素, 如参与ECM的合成. 有研究^[51]显示CTGF刺激细胞能明显诱导细胞内ERK-1/2磷酸化, CTGF通过ERK-1/2信号通路促进TGF- β 1诱导的MFB增殖. 此外, ERK-1/2MAPK信号通路是与多种疾病的病理性纤维化有关的一种级联, 如硬皮病皮肤FB中, PKC和ERK-1/2 MAPK是对于TGF- β 细胞信号必需的^[52]. ERK-1/2通路激活通过以PKC依赖或非依赖方式或信号磷酸化来调节核基因转录^[8], 而PKC的同工酶可通过不同的机制调节ERK-1/2的活性.

近年来, 利用MAPK抑制剂进行抗纤维化治疗的研究日益引起人们的兴趣, 成为药物开发的一个新热点, 此通路已被急性炎症引入, 并且其抑制剂在临床试验上取得了预期的效果^[53-54]. 此外, Molsow *et al*^[8]将FB自CD患者狭窄肠段浆膜层和结肠直肠癌患者浆膜层分离、培养, 分别用TGF- β 1、ERK-1/2MAPK刺激, 结果发现PKC

的抑制作用导致了基底部胶原表达减少及肠FB收缩力降低, 并使TGF- β 1对FB、CTGF、FN、I型胶原的表达及FB收缩能力的影响衰退。用ERK-1/2抑制剂使TGF- β 1对CTGF、FN表达有与PKC相似的效应。说明在CD中TGF- β 1的促肠纤维化效应可能是由PKC和ERK-1/2MAPK细胞信号介导的, 这些通路为治疗复发型及肠狭窄CD患者呈现了新颖靶点^[8]。

5 结论

肠纤维化是一种复杂的进展性病理生理过程, 涉及多种细胞因子及细胞内信号分子网络, FB等间质细胞活化、增殖, 各种ECM基因表达上调等。目前, 肠纤维化确切的发病机制虽尚未完全清楚, 但TGF- β 、CTGF与肠纤维化发生发展密切相关, 被认为是诱导纤维化病变的总开关^[39], 协同作用促进肠纤维化形成。TGF- β 被认为是形成结缔组织的主要生长因子和许多进行性纤维化疾病的主要驱动力, 但是由于TGF- β 作用的靶细胞种类繁多、生物学效应复杂, 因此完全阻断其表达或活性的后果是难以预料的。现在人们对纤维化研究的焦点逐渐转移到CTGF这种TGF- β 的特异性直接下游效应介质上及TGF- β -CTGF信号通路上, TGF- β 能活化多条信号通路产生促进增殖, 抑制凋亡的总效应, 除Smads、MAPK及PKC信号通路外, 有研究^[55-56]显示Rho/Rho信号通路与放射所致的肠纤维化发展密切相关, 此外, cAMP/PKA(蛋白激酶A)等多条信号通路均参与了TGF- β 诱导CTGF的表达, 并在其他器官纤维化中得到证实, 这些信号通路与肠纤维化的关系有待进一步探讨, 因此, 深入研究CTGF发挥生物活性的受体及TGF- β -CTGF信号通路调控机制及其各分支途径间的相互联系, 将可能为临床抗肠纤维化策略提供新的思路。

6 参考文献

- Theiss AL, Fruchtman S, Lund PK. Growth factors in inflammatory bowel disease: the actions and interactions of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 871-880
- Regan MC, Flavin BM, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Stricture formation in Crohn's disease: the role of intestinal fibroblasts. *Ann Surg* 2000; 231: 46-50
- Geboes KP, Cabooter L, Geboes K. Contribution of morphology for the comprehension of mechanisms of fibrosis in inflammatory enterocolitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 371-376
- Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm*

- Bowel Dis* 2004; 10: 55-60
- Fiocchi C. Tissue response in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (Supp 2): S6
- Pucilowska JB, Williams KL, Lund PK. Fibrogenesis. IV. Fibrosis and inflammatory bowel disease: cellular mediators and animal models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G653-G659
- Lund PK, Zuniga CC. Intestinal fibrosis in human and experimental inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 318-323
- Mulsow JJ, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Transforming growth factor-beta promotes pro-fibrotic behavior by serosal fibroblasts via PKC and ERK1/2 mitogen activated protein kinase cell signaling. *Ann Surg* 2005; 242: 880-887, discussion 887-889
- Pucilowska JB, McNaughton KK, Mohapatra NK, Hoyt EC, Zimmermann EM, Sartor RB, Lund PK. IGF-I and procollagen alpha1(I) are coexpressed in a subset of mesenchymal cells in active Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G1307-G1322
- Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JJ, West AB. Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999; 277: C183-C201
- Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Inflammation location, but not type, determines the increase in TGF-beta1 and IGF-1 expression and collagen deposition in IBD intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 16-26
- Burke JP, Mulsow JJ, O'Keane C, Docherty NG, Watson RW, O'Connell PR. Fibrogenesis in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 439-448
- Haydont V, Vozenin-Brotans MC. Maintenance of radiation-induced intestinal fibrosis: cellular and molecular features. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2675-2683
- Stallmach A, Schuppan D, Riese HH, Matthes H, Riecken EO. Increased collagen type III synthesis by fibroblasts isolated from strictures of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 1920-1929
- Graham MF. Pathogenesis of intestinal strictures in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 220-227
- Assche GV. Can we influence fibrosis in Crohn's disease? *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 193-196
- Massagué J, Blain SW, Lo RS. TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell* 2000; 103: 295-309
- McKaig BC, Hughes K, Tighe PJ, Mahida YR. Differential expression of TGF-beta isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C172-C182
- Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Altered response of intestinal mucosal fibroblasts to profibrogenic cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 226-236
- Brannigan AE, Watson RW, Beddy D, Hurley H, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Increased adhesion molecule expression in serosal fibroblasts isolated from patients with inflammatory bowel disease is secondary to inflammation. *Ann Surg* 2002; 235: 507-511
- Beddy D, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Increased vascular endothelial growth factor production in fibroblasts isolated from strictures

■同行评价

肠纤维化的发病机制及临床治疗虽已取得较大进展, 但目前国内肠纤维化相关研究甚少, 本文选题新颖, 为临床治疗肠纤维化提供了很好的方向和思路。

- in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 2004; 91: 72-77
- 22 von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, Riecken EO, Rosewicz S. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 47: 63-73
- 23 McKaig BC, McWilliams D, Watson SA, Mahida YR. Expression and regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinases by intestinal myofibroblasts in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol* 2003; 162: 1355-1360
- 24 Simmons JG, Pucilowska JB, Keku TO, Lund PK. IGF-I and TGF-beta1 have distinct effects on phenotype and proliferation of intestinal fibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G809-G818
- 25 Vallance BA, Gunawan MI, Hewlett B, Bercik P, Van Kampen C, Galeazzi F, Sime PJ, Gaudie J, Collins SM. TGF-beta1 gene transfer to the mouse colon leads to intestinal fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G116-G128
- 26 Razaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1998-2003
- 27 Clouthier DE, Comerford SA, Hammer RE. Hepatic fibrosis, glomerulosclerosis, and a lipodystrophy-like syndrome in PEPCK-TGF-beta1 transgenic mice. *J Clin Invest* 1997; 100: 2697-2713
- 28 Igarashi A, Okochi H, Bradham DM, Grotendorst GR. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 637-645
- 29 Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and CTGF. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 681-685
- 30 Grotendorst GR, Okochi H, Hayashi N. A novel transforming growth factor beta response element controls the expression of the connective tissue growth factor gene. *Cell Growth Differ* 1996; 7: 469-480
- 31 Beddy D, Mulsow J, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Expression and regulation of connective tissue growth factor by transforming growth factor beta and tumour necrosis factor alpha in fibroblasts isolated from strictures in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93: 1290-1296
- 32 Abreu JG, Ketpura NI, Reversade B, De Robertis EM. Connective-tissue growth factor (CTGF) modulates cell signalling by BMP and TGF-beta. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 599-604
- 33 Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF-beta action on fibroblasts. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 171-179
- 34 Leask A, Denton CP, Abraham DJ. Insights into the molecular mechanism of chronic fibrosis: the role of connective tissue growth factor in scleroderma. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1-6
- 35 di Mola FF, Di Sebastiano P, Gardini A, Innocenti P, Zimmermann A, Büchler MW, Friess H. Differential expression of connective tissue growth factor in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2004; 69: 245-253
- 36 Rachfal AW, Brigstock DR. Structural and functional properties of CCN proteins. *Vitam Horm* 2005; 70: 69-103
- 37 Vozenin-Brotans MC, Milliat F, Sabourin JC, de Gouville AC, François A, Lasser P, Morice P, Haie-Meder C, Lusinchi A, Antoun S, Bourhis J, Mathé D, Girinsky T, Aigueperse J. Fibrogenic signals in patients with radiation enteritis are associated with increased connective tissue growth factor expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 561-572
- 38 Dammeier J, Brauchle M, Falk W, Grotendorst GR, Werner S. Connective tissue growth factor: a novel regulator of mucosal repair and fibrosis in inflammatory bowel disease? *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 909-922
- 39 Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3056-3062
- 40 Vetuschi A, Sferra R, Latella G, D'Angelo A, Catitti V, Zanninelli G, Continenza MA, Gaudio E. Smad3-null mice lack interstitial cells of Cajal in the colonic wall. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 41-48
- 41 马松林, 赵秋, 龚勇. 纤维化胰腺组织中TGF-β1、Smad3、Smad7的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 185-188
- 42 林寿宁, 王振常, 何磊. 壮肝逐瘀煎对肝纤维化大鼠TβR I / II、Smad3、Smad4和Smad7表达的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1105-1109
- 43 Leask A, Sa S, Holmes A, Shiwen X, Black CM, Abraham DJ. The control of ccn2 (ctgf) gene expression in normal and scleroderma fibroblasts. *Mol Pathol* 2001; 54: 180-183
- 44 Ulloa L, Tabibzadeh S. Lefty inhibits receptor-regulated Smad phosphorylation induced by the activated transforming growth factor-beta receptor. *J Biol Chem* 2001; 276: 21397-21404
- 45 Holmes A, Abraham DJ, Sa S, Shiwen X, Black CM, Leask A. CTGF and SMADs, maintenance of scleroderma phenotype is independent of SMAD signaling. *J Biol Chem* 2001; 276: 10594-10601
- 46 Zanninelli G, Vetuschi A, Sferra R, D'Angelo A, Fratticci A, Continenza MA, Chiamonte M, Gaudio E, Caprilli R, Latella G. Smad3 knock-out mice as a useful model to study intestinal fibrogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1211-1218
- 47 Chen Y, Blom IE, Sa S, Goldschmeding R, Abraham DJ, Leask A. CTGF expression in mesangial cells: involvement of SMADs, MAP kinase, and PKC. *Kidney Int* 2002; 62: 1149-1159
- 48 Xia W, Cheng CY. TGF-beta3 regulates anchoring junction dynamics in the seminiferous epithelium of the rat testis via the Ras/ERK signaling pathway: An in vivo study. *Dev Biol* 2005; 280: 321-343
- 49 Dudley DT, Pang L, Decker SJ, Bridges AJ, Saltiel AR. A synthetic inhibitor of the mitogen-activated protein kinase cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 7686-7689
- 50 Adachi T, Kar S, Wang M, Carr BI. Transient and sustained ERK phosphorylation and nuclear translocation in growth control. *J Cell Physiol* 2002; 192: 151-159
- 51 黄海长, 杨敏, 李惊子, 王海燕. 结缔组织生长因子通过活化Erk-1/2信号通路促成肌纤维细胞生成. *中华医学杂志* 2005; 85: 1322
- 52 Leask A, Holmes A, Black CM, Abraham DJ. Connective tissue growth factor gene regulation. Requirements for its induction by transforming

- growth factor-beta 2 in fibroblasts. *J Biol Chem* 2003; 278: 13008-13015
- 53 Waetzig GH, Seegert D, Rosenstiel P, Nikolaus S, Schreiber S. p38 mitogen-activated protein kinase is activated and linked to TNF-alpha signaling in inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2002; 168: 5342-5351
- 54 Hommes D, van den Blink B, Plasse T, Bartelsman J, Xu C, Macpherson B, Tytgat G, Peppelenbosch M, Van Deventer S. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 7-14
- 55 Haydont V, Bourgier C, Pocard M, Lusinchi A, Aigueperse J, Mathé D, Bourhis J, Vozenin-Brotans MC. Pravastatin Inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis explants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats. *Clin Cancer Res* 2007; 13(18 Pt 1): 5331-5340
- 56 Haydont V, Bourgier C, Vozenin-Brotans MC. Rho/ROCK pathway as a molecular target for modulation of intestinal radiation-induced toxicity. *Br J Radiol* 2007; 80 Spec No 1: S32-S40

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

北京百世登生物医学科技有限公司 第二期编辑培训纪要

本刊讯 2007-12-29下午2时,北京百世登生物医学科技有限公司第二期编辑培训班在北京召开,此次培训由北京大学博士,农业部规划设计研究院《农业工程学报》编辑部副主任王应宽编审授课,世界胃肠病学杂志社全体员工参加培训。此次培训课程分为两大部分:第一部分以“中国科技学术期刊的开放存取出版研究”为主题,从中国科技期刊的发展现状研究中国科技期刊实现“开放存取”运动的可行性,探讨中国期刊实现开放存取(Open Access, OA)的利弊,展望中国科技期刊实施OA出版模式的前景;第二部分通过对国外BioMed Central的OA背景、标准、特点、会员制度及商业模式的分析,阐述OA出版模式的可持续发展性,建议中国期刊应以走自主创新,适应中国国情的科技期刊的OA出版模式。

值得一提的是,王博士在培训课开始将自己的成长经历分享给参加培训的各位编辑。他从学士到博士,从农村到城市,期间经历的一些令人感动的小故事,从侧面激励各位编辑不要安于现状,要不断学习才能在这一领域获得一片天地。

王博士讲到BioMed Central刊物的在线电子提交系统及开放评审系统,读者可针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足,作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、审者、读者、作者互动的动态过程。王博士还就自己做为《农业工程学报》的审稿人,工作中的审稿程序与《世界华人消化杂志》的编辑进行沟通交流,他讲到稿件的COVER LETTER里一般都有作者对研究背景,基金项目,参考文献的简要概述。科学编辑可以先筛选出一批不符合要求的稿件,如:一稿多投,研究相关结果已经发表或实验数据简单,毫无创新性的文章。对于不能决定的文章,可以通过定期的定稿会,与专家教授一起探讨文章发表的可行性。最后对一些优秀的创新性文章,再交由同行评议专家评议。科学编辑首先充当“把关人”的角色,帮助作者,科学家完善论文写作及科学价值。其次科学编辑工作责任重大,可以定期或不定期对一些稿件述评,还可以通过吸收同行评议的审稿意见不断在工作中提高自己的学识能力。

世界胃肠病学杂志社副总编辑张海宁也与王博士交流了《世界华人消化杂志》和《世界胃肠病学杂志》(英文版)的审稿过程:由科学编辑通过每周的定稿会对稿件进行反复商酌,最终对优秀的稿件录用。

培训课结束时,各位编辑都纷纷表示在做编辑之余学到很多经营期刊方面的知识,并深入了解到OA的出版模式。王应宽博士最后讲到,此次来讲课一方面是共享OA出版模式,另一方面也是进行交流学习。世界胃肠病学杂志社能有如此好的成就,与马社长的英明领导和及早实行OA的出版模式分不开,同时也少不了各位编辑的协同协作和努力工作,是各个期刊社学习的榜样。(编务 江艳 2008-07-08)