

文章编号: 1005-6947(2013)02-0211-07

· 文献综述 ·

TGF- β 介导的上皮间质转化

刘忠涛, 熊力 综述 文字, 苗雄鹰 审校

(中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南 长沙 410011)

摘要

上皮间质转化 (EMT) 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程, 在 EMT 的形成机制中, 转化生长因子 β (TGF- β) 被认为起了关键性作用。笔者就 EMT 与肿瘤侵袭转移的关系, 以及 TGF- β 介导 EMT 的相关信号通路进行综述。

关键词

肿瘤转移 / 病因学; 上皮间质转化; 转化生长因子 β ; 综述文献

中图分类号: R730.2 文献标志码: A



DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.017

<http://www.zpwz.net/Jweb-zgptwk/CN/abstract/abstract3397.shtml>

TGF- β -mediated epithelial to mesenchymal transition

LIU Zhongtao, XIONG Li, WEN Yu, MIAO Xiongying

(Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Corresponding author: MIAO Xiongying, Email: miaoxy@medmail.com.cn

ABSTRACT

Epithelial mesenchymal transition (EMT) is an important biological process enabling the malignant tumors of epithelial cell origin to acquire migratory and invasive ability. Among the mechanisms contributing to EMT, transforming growth factor β (TGF- β) is considered to play a key role. This paper overviews the relationship between EMT and tumor invasion and metastasis, and mentions the related signaling pathways mediated by TGF- β , which are responsible for EMT.

KEY WORDS

Neoplasm Metastasis/etiol; Epithelial to Mesenchymal Transition; Transforming Growth Factor β ; Review

CLC number: R730.2 Document code: A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.017

1 概述

在正常发育过程和形态发生的各种序贯事件中, 上皮细胞经历了一个被称为上皮间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 的过程, 该过程又称转分化。在此过程中, 细胞

失去其上皮性的特征, 包括极性和特异的细胞间接触, 并获得了迁徙能力, 允许它们可以离开上皮层, 整合到周围组织中去, 甚至整合到远隔部位的组织中。这个过程解释了发育过程中的分化差异, 而且它与间质上皮转化 (mesenchymal to epithelial transition, MET) 过程互为补充。EMT 发生不仅是正常发育不可或缺的, 而且在很多病理情况下也扮演重要角色, 例如在糖尿病肾病的肾脏纤维化、特别是多种肿瘤的侵袭转移过程中起到重要作用。

EMT 的特征即是失去上皮属性, 获得间质特

收稿日期: 2012-10-16; 修订日期: 2012-12-26。

作者简介: 刘忠涛, 中南大学湘雅二医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 苗雄鹰, Email: miaoxy@medmail.com.cn

性。上皮细胞通常通过形成基底层、各类导管、小囊泡,从而建立其顶侧极性。它们的顶和底外侧细胞表面拥有与众不同的外观,分别行使不同功能。顶端暴露于类似导管和小囊泡结构的内腔中,而基底层则依存于基底膜之上。上皮细胞之间通过其两侧相邻的特异细胞间接触结构例如紧密连接、黏着链接和桥粒等保持密切联系^[1]。EMT的早期事件之一便是紧密连接的分解。随着紧密连接的分解,导致一系列构成紧密连接的蛋白的再分布,与细胞极性复合体的断裂相同步,最终导致细胞骨架重构。在EMT的过程中,E-钙黏蛋白丢失被认为是一个EMT的标志性事件,标志着一系列信号事件和重大骨架重组的启动^[2]。跨膜黏附受体E-钙黏蛋白正是具有黏着链接的上皮细胞的特征之一。然而,E-钙黏蛋白丢失不应被视为EMT的惟一关键事件。因为有研究发现,通过转染反义RNA阻止E-钙黏蛋白表达不会导致一个完整的EMT发生。此外,促使E-钙黏蛋白表达不足以修复梭型癌细胞的上皮表型,不会反向诱导EMT^[3]。

在EMT过程中E-钙黏蛋白表达的下降伴随着N-钙黏蛋白表达的增加,它使细胞更具活力和侵入性^[4]。此外,专门的“细胞-细胞”连接结构的丧失,有利于增加迁移,这是经历过EMT细胞的一个有决定性意义的行为属性。顶端-底外侧极性丧失后,细胞获得一个前后极性,使它们能定向迁移。胞外蛋白水解酶表达增加和活性增强:如基质金属蛋白酶,使细胞降解细胞外基质蛋白,从而使迁移转化为一种侵入性行为,导致细胞分层并从其上皮结构的约束中逃脱。EMT可以被多种生长和分化因子诱导或调节,包括转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)以及某些可通过酪氨酸激酶受体发挥作用的生长因子,例如成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子和血小板源性生长因子、Wnt和Notch蛋白。在这些因子中,TGF- β 因其在胚胎发育、癌症进展和纤维变性的EMT过程中充当主要诱导剂而引起众多的关注。

2 TGF- β 与EMT的关系

2.1 正常发育过程与EMT的关系

转化生长因子是一种由多种细胞分泌的具有

多重生物学效应的多肽类细胞因子,其在细胞的增殖、分化过程中起重要的调节作用;它还参与血管生成、损伤修复纤维化和肿瘤的发生等重要生物学过程。TGF- β 能介导EMT发生的现象首先在细胞培养中发现。经TGF- β 的作用,上皮细胞从立方形变为狭长的纺锤体形,同时上皮标志物表达下降,间质标志物如纤连蛋白和波形蛋白表达增强,细胞流动性亦随之增加^[5]。在三胚层多细胞动物中,EMT首先发生于外胚层和内胚层之间的原肠胚形成,促使第三胚叶及中胚层的形成。而在低等脊椎动物中,它们则通过上皮层的运动形成这些内在的胚层,而对于高等脊椎动物EMT是原肠胚形成中的一个完整的过程。在心脏发生过程中,TGF- β 在其EMT发生中具有重要作用,与房室管和心室流出道区域的形成密切相关:EMT发生时,在房室管上皮和心肌分别可观察到TGF- β 1,- β 2的表达增加^[6]。随后的研究证实,正常发育过程和病理进展过程中的EMT都有TGF及TGF类似蛋白的作用。

2.2 肿瘤进展病理过程中与EMT的关系

EMT在成年生物有机体、特别是癌症进展和纤维化过程中具有重要作用。在癌组织中,肿瘤上皮经EMT后变得更具有侵袭性,进入血管经循环系统转移到距原发肿瘤的远离部位。而定殖到转移部位的肿瘤细胞可能会参与到反向MET过程中^[7]。多个系列研究证明,TGF- β 信号增加是癌症侵袭转移的关键效应因子。癌细胞内经常可观察到活化TGF- β 的产生增加;这不仅触发EMT过程、增强其侵袭性,而且也与肿瘤微环境附近的血管生成的增多有关,后者可为迁移的间质细胞提供又一去处^[8]。

体内研究发现,TGF- β 受体被抑制后可完全抑制高转移肿瘤细胞的转移。Gordon等^[9]通过建立胰腺癌动物模型发现,TGF- β III型受体表达的降低可抑制EMT的进程以及胰腺癌侵袭转移的发生。由于TGF- β 引发的EMT针对不同类型的上皮细胞具有不同的特点,因此,TGF- β 诱导EMT发生的机制在不同的肿瘤发生过程中确实存在着差异。尽管如此,TGF- β 均能促进肿瘤细胞的上皮标记物表达减少,间质细胞标记物表达增加,但其具体作用机制尚未完全明了,另外,在其他恶性肿瘤中是否存在TGF- β 诱导EMT的现象值得进一步研究^[10]。

3 TGF- β 介导 EMT 发生的主要信号通路

如前所述, TGF- β 是一种能影响细胞增殖、分化、凋亡和胞外基质产生的细胞因子, 可以调控组织的形成和分化。TGF- β 能诱导包括肺、肝、肾等多种组织纤维化。TGF- β 分子主要通

过 β -整合素信号传导途径促进 Smad (主要是 Smad3) 分子依赖的细胞转录过程的发生, 也可通过非 Smad 分子依赖信号传导途径和调控转录因子发挥作用引起 EMT (图 1)^[11]。下文将分述两种信号途径。

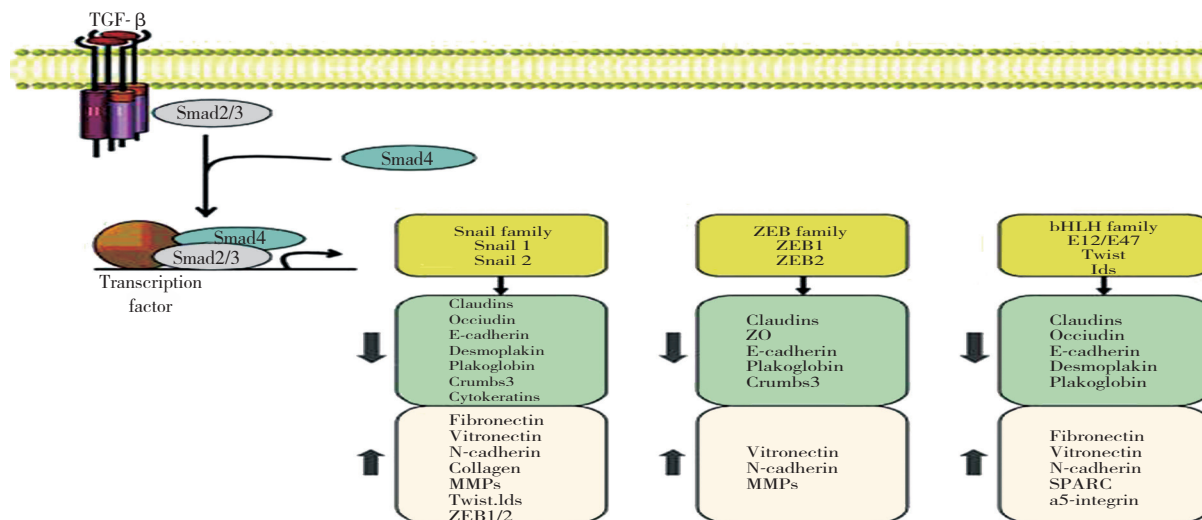


图 1 TGF- β 诱导的 EMT 转录调节 由 TGF- β 介导经 Smad 信号通路的 EMT 转录调节。作为 TGF- β 应答的结果之一, Smad2 和 3 被激活, 与 Smad4 形成复合体, 后者将通过与其他 DNA 结合转录因子的相互作用以调节目标基因的转录。在 EMT 的介导过程中, 活化的 Smads 将通过三大转录因子家族 (Snail 家族, ZEB 家族和 bHLH 家族) 以介导转录调控, 结果导致上皮细胞标记物基因的表达受到抑制, 而间质细胞标记物基因表达受到激活

Figure 1 Transcriptional regulation of EMT induced by TGF- β In response to TGF- β , Smad2 and 3 are activated, and form complexes with Smad4, which then regulate transcription of target genes through interactions with other DNA binding transcription factors. In the induction of EMT, the activated Smads mediate transcriptional regulation through three families of transcription factors (Snail, ZEB and bHLH family), resulting in repression of epithelial marker gene expression and activation of mesenchymal gene expression

3.1 TGF- β 经 Smad 信号通路介导 EMT

3.1.1 基本过程 TGF- β 信号传导是通过一个异聚体完成的, 这个异聚体包括 2 个 I 型和 II 型跨膜丝氨酸-苏氨酸激酶受体。有 TGF- β 的情况下, II 型受体激酶使 I 型受体去磷酸化, 然后激活细胞对 TGF- β 的反应。TGF- β 诱导的受体复合体的激活通过将 Smad2 和 Smad3 的 C-末端磷酸化而使其激活。然后磷酸化的 Smad2 和 Smad3 与 Smad4 形成三聚体, 并且转移到细胞核里中, 它们与 DNA 结合转录因子一起激活或抑制目的基因的转录。因此, Smad2 和 Smad3 与 Smad4 结合后的功能便成为 TGF- β 诱导的 EMT 的转录调节剂。相反, Smad6 和 Smad7 抑制了由 Smad 调控的受体的激活。

3.1.2 三大转录因子家族的调控 上皮标记的缺失和间叶细胞特性的获得系通过一个周密的转录

过程而实现的, 这个转录过程包括 3 个转录因子家族 (图 1), Snail, ZEB 和 bHLH。它们的表达由 TGF- β 所诱导, 通过依赖 Smad 机制 (针对 Snail 蛋白的情况), 或间接通过其他转录因子的激活或抑制的恢复, 诱导 Smad 途径依赖性 EMT 的发生。在激活的情况下, 这些转录因子依次抑制上皮标记基因的表达同时也激活了间叶细胞的表达。

(1) Snail 家族转录因子: Snail 蛋白是转录抑制剂, 抑制上皮标记基因的表达。已有 3 个 Snail 家族蛋白在脊椎动物中被鉴定: Snail1, Snail2, Snail3。Snail1 对 TGF- β 表达的介导是受 Smad3 诱导的; Smad3 与 Snail1 启动子结合并激活其转录^[12]。Smad3 能调节细胞中 TGF- β 对 Snail2 表达的诱导, 凭借 Smad3 形成一个复杂的与心肌蛋白相关的转录因子, 并与 Snail2 启动子结合而

来激活转录^[13]。Snail 蛋白在抑制上皮基因表达的同时,也激活了间质蛋白的表达:纤维连接蛋白、透明连接素和 N-钙黏蛋白、细胞外基质蛋白 III 型和 V 型胶原蛋白,以及与迁移和侵袭相关蛋白的表达如 RhoB,纤溶蛋白原活化抑制因子 1 和基质金属蛋白酶等。Snail 还对多种肌动蛋白修饰因子的表达有调节作用,促进肌动蛋白纤维从细胞皮质区迁移,重聚在细胞连接的应力纤维区域。Snail 转录因子还诱导其他 EMT 相关转录因子的表达,比如 Twist 和 Ids,以及上皮细胞来源肿瘤中 ZEB1 和 ZEB2 的表达。在某些情形下,Snail1 和 Snail2 协同作用,共同调控参与调节 EMT 的转录网络。例如,在对乳腺癌的研究中人们发现 Snail1 的表达与间质转换和肿瘤转移相关,Snail2 的表达与肿瘤抑制因子 BRCA2 的表达抑制有关^[14]。

(2) ZEB 家族转录因子:已在脊椎动物中发现 2 个 ZEB 系的转录因子,即 ZEB1,又称 dEF1 或 AREB6; ZEB2,又称 Smad 交互作用蛋白 1 (SIP1)。TGF- β 信号在 EMT 期间,能经部分 Ets-1 以一个间接机制诱导 ZEB 蛋白的表达。然后 ZEB 蛋白与 Smad3 相互作用,通过吸收辅助转录阻抑蛋白 CTBP 从而直接抑制上皮标记基因的表达。在 Snails 的情况下,ZEB 蛋白的表达不仅由 TGF- β 激活,而且还可由其他激活 Ras-MAPK 信号的生长因子以及 Wnt 信号/ β -钙黏蛋白等信号激活。ZEB 因素的表达通常是通过小分子 RNAs, miR-200 系和 miR-205 系的后期转录来表达的^[15]。这组细胞中小分子 RNA 的数量在 EMT 的作用下出现急剧下降,使 ZEB 转录因子的表达得以保证。因此,强制 miR-200 系列的表达足以阻止 TGF- β 对 EMT 的诱导^[16]。此外,ZEB2 受后期转录调节的调控,凭借 PC2-介导而修饰抑制活性对其的损害。

(3) HLH 家族转录因子:HLH 族是转录因子中的较大族群,控制着大量的发育和病理过程。HLH 因子被分为 7 大类。其中,I 类蛋白质 E12 和 E47,II 类蛋白质 Twist 和 V 类蛋白 Ids,参与了 EMT 的修饰。E12 和 E47 的异位表达抑制了 E-钙黏蛋白和斑珠蛋白的表达,介导了波形蛋白和纤连蛋白的表达,促进了侵袭转移^[17]。

但它们对 E-钙黏蛋白的抑制可被与 E2A 作用的 Id 因子拮抗。TGF- β 可抑制 Id1, Id2 和 Id3 的表达,对 Id1 而言则是通过被 TGF- β 迅速活化转录阻抑蛋白 ATF3 的表达,随后 ATF3/Smad3/Smad4 复合体结合到 Id1 前体。结果是,Id1 的表达缺失导致 E-钙黏蛋白表达减少,Id2 的异位表达或 Id3 剂量依赖性的抑制阻止了 TGF- β 介导的 E-钙黏蛋白表达下降,抑制了 TGF- β 介导的 ZO-1 离域的作用和抑制了 TGF- β 介导的平滑肌肌动蛋白表达。除 E-钙黏蛋白之外,E47 也抑制桥粒斑蛋白的表达,介导 N-钙黏蛋白、SPARC 和 α 5-整联蛋白的表达。大部份人类肿瘤都可观察到 Twist1 和 Twist2 表达上调。Twist1 或 Twist2 的异位表达降低了 E-钙黏蛋白、闭合素和 claudin-7 的表达,增加了波形蛋白和 N-钙黏蛋白表达,增强了肿瘤的侵袭转移能力。此外, Twist1 好 Twist2 都与 HRas 协同介导了 EMT 的完整过程^[18]。

3.2 TGF- β 经非 Smad 依赖通路介导 EMT

TGF- β 能通过 MAPK,如 Erk, p38 和 JNK,传递信号并激活某些转录因子诱导靶基因的表达,而不用通过 Smad 依赖通路。MAPK 通过 Ras 激活 Raf,并进一步通过 MEK1/2 激活 Erk1 和 Erk2,促使 EMT 相关基因表达。TGF- β 激活 p38 MAPK 的上游激酶 TAK1, MKK3 和 MKK6,介导产生 EMT,使得 E-钙黏蛋白表达下调,N-钙黏蛋白、波形蛋白和纤连蛋白等间质细胞标记表达上调^[19]。TGF- β 也可通过 TAK1 和 MKK4 激活 JNK 通路调节 EMT 的发展^[20]。TGF- β 与相应受体结合后,通过 PI3K/Akt 信号通路激活 mTOR 和 S6K1,从而对 EMT 进行调节;而这一过程与 TGF- β /Smad 信号通路无直接关系。在非 Smad 信号通路中,TGF- β 导致的 Erk MPA 激酶、RhoGTP 酶类和 PI3 激酶 /Akt 通路的激活与 TGF- β 介导的 EMT 密切相关,涉及到细胞骨架重组细胞生长、迁徙或侵袭。用化学抑制剂选择性地或特别抑制一个或多个上述途径,可显著影响 TGF- β 诱导的 EMT 表型及下游信号转录。这充分说明激活非 Smad 信号通路是对 TGF- β 经 Smad 信号通路介导的 EMT 的重要补充^[21](图 2)。

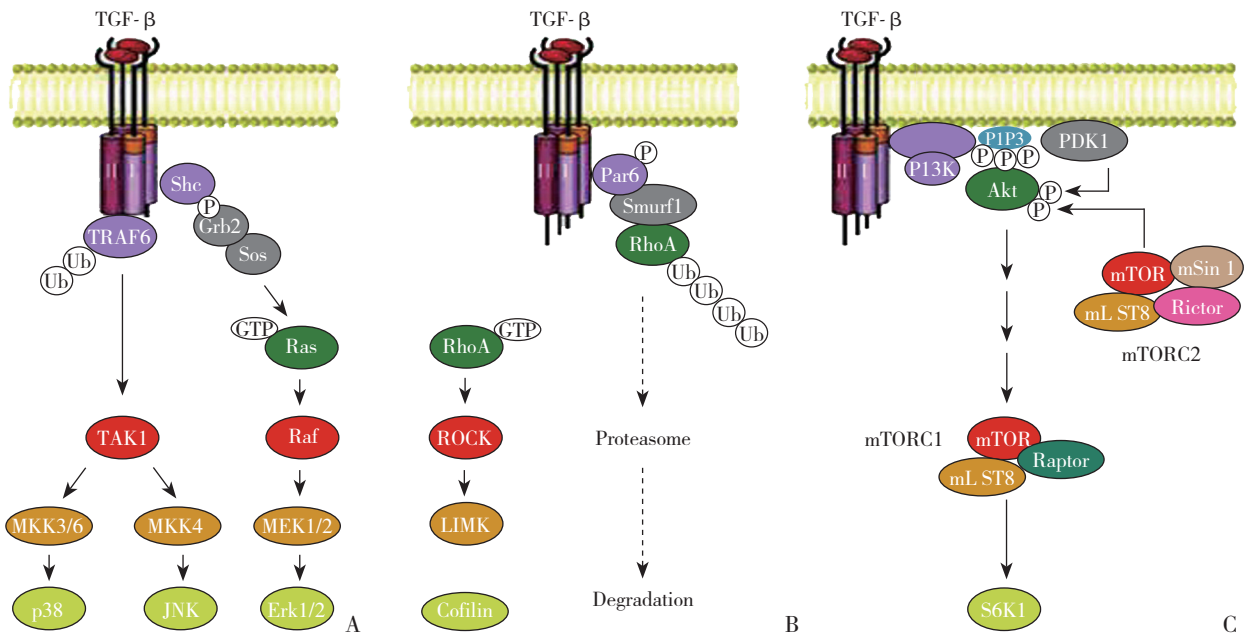


图 2 TGF-β 经非 Smad 信号通路介导的 EMT 发生 A: TGF-β 通过受体相关分子 TRAF6 活化 TAK1 而激活 p38 MAP 激酶和 JNK MAP 激酶信号通路, 另通过 TβRI 受体募集和磷酸化 Shc, 以激活 Erk MAP 激酶信号通路; B: 在 TGF-β 应答过程中 RhoA 活化, 导致紧密连接处的泛素介导的 RhoA 降解; C: TGF-β 介导 PI3- 激酶信号通路, 导致 Akt-mTOR 信号通路的活化, 从而增加转译

Figure 2 Non-Smad signaling in response to TGF-β A: TGF-β activates p38 MAP kinase and JNK MAP kinase signaling through the activation of TAK1 by receptor-associated TRAF6, and Erk MAP kinase signaling through recruitment and phosphorylation of Shc by the TβRI receptor; B: Activation of RhoA in response to TGF-β and induction of ubiquitin-mediated RhoA degradation at tight junctions; C: TGF-β induces PI3-kinase signaling, leading to the activation of Akt-mTOR signaling, and consequently to increased translation

4 其他信号通路与 TGF-β 介导 EMT 的关系

如上所述, TGF-β 信号可以激活非 Smad 信号通路, 而这些通道也同样可以通过各自配体激活的酪氨酸激酶受体或其他受体类型激活。这些信号通道和 TGF-β /Smad 信号通过协作, 参与由 TGF-β 引导产生的 EMT 的多级联反应。因此, Ras-ERK MAP 激酶通道、p38 MAPK 激酶和 JNK 信号的激活, 以及 Rho GTP 激酶通道和 PI3 激酶 / 蛋白激酶通路的激活都增强并参加了 TGF-β 诱导产生的 EMT^[22]。尽管 TGF-β 对配体响应水平低, 而通道激活强烈表明它为其信号提供了一种内在互补性, 以支持和启动 EMT 发生。其他家族的配体激活特定配体和受体的这些种类并不是由 TGF-β 家族配体激活所提供的信号通路。它们之中, 特别是 Wnt 信号和 Notch 信号, 也与 TGF-β 信号在 EMT 发生中相互作用。

4.1 Wnt 信号通路

经分泌出来的细胞外因子信号蛋白本身并不能诱导产生 EMT, 但它们典型的信号通路却在一

些组织中或在与 TGF-β 途径一同调控 EMT 的合作中控制了靶基因的转录。典型的细胞外因子信号通路是由 β-连环蛋白进行调节的, 它也作为黏着接合和连接 E-钙黏蛋白以及细胞骨架的组成中的一部分在使用。在缺乏细胞外因子信号的情况下, GSK-3B 将 β-连环蛋白磷酸化, 并将其作为泛素化和降解的目标, 从而保持细胞质的 β-连环蛋白在一个较低的水平。细胞外因子信号抑制 GSK-3B 的活化作用将导致胞浆内 β-连环蛋白的积累。这使得 β-连环蛋白和 TCF 或 LEF1 两个密切相关的转录因子得以复杂地结合, 而这也改变其进入细胞核的位置并调节靶基因对细胞外因子配体响应的转录过程^[23]。

4.2 Notch 信号通路

Notch 信号已被证明在心脏发育和肿瘤相关 EMT 的进展中作用巨大。当受体与配体均与膜结合并通过相邻细胞之间的细胞连接相互作用时, Notch 信号以一个高度本土化的方式产生: 首先临近的细胞间通过配体与受体的相互作用, 导致 Notch 信号起始, 受体蛋白裂解, 此过程使 Notch 从细胞内释放 NIC。活化的 NIC 转移到细胞核内

激活相关转录因子 CSL 的表达, 从而促进 E (spl) /HES 家族和其他靶基因的表达^[24]。在 Notch 的细胞内区域缺乏时, CSL 家族蛋白则抑制复合体以调控细胞的增殖。另外 Notch 通路可以促进 c-myc、活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T-cells, NFAT)、 κ 基因结合核因子 (nuclear factor- κ -gene binding, NF- κ B) 的作用从而调节 p53, p27 及 p21 的表达, 促进肿瘤细胞的增殖^[25]。

综上所述, EMT 过程中的表型改变 (上皮细胞间连接的缺失, 以及获得应力纤维和侵袭特性) 发生于多种不同的细胞类型, 但不同来源的组织中分子基础通常不同。这多级任务是 TGF- β 蛋白质通过复杂的网络和效应因子而实现的。TGF- β 蛋白活化 Smad 和非 Smad 信号途径, 而它们又与不同的信号转导途径多个水平相关联。因此, Smad 和非 Smad 通路激活强度和时段的差异, 相互作用蛋白分子的水平以及抑制因子 / 活化因子的分布等多种因素决定了不同情境下的生物效应。此外, 由于 EMT 在良性肿瘤恶性转化过程中发挥了巨大的作用, 针对上皮细胞 EMT 过程所涉及信号分子的抑制剂可能成为治疗恶性肿瘤的药物靶标。其中, 作用于 TGF- β 的激酶抑制剂, 如 SD2093 和 SD2203, 能抑制多种肿瘤的生长及其在裸鼠中的转移。值得一提的是虽然目前对 EMT 分子机制的研究已有了相当显著的进展, 但对于转录调控网络 and 关键目标基因如何调控不同情境下的 EMT 还有待于更深入的研究。这不仅对了解肿瘤的侵袭转移特性有帮助, 而且有望开发出更多针对性的治疗手段。

参考文献

- [1] Miyazono K. Transforming growth factor-beta signaling in epithelial-mesenchymal transition and progression of cancer[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2009, 85(8):314-323.
- [2] Meng X, Ezzati P, Wilkins JA. Requirement of podocalyxin in TGF-beta induced epithelial mesenchymal transition[J]. PLoS One, 2011, 6(4):e18715.
- [3] Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition[J]. Cell Res, 2009, 19(2):156-172.
- [4] Araki K, Shimura T, Suzuki H, et al. E/N-cadherin switch mediates cancer progression via TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal transition in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Br J Cancer, 2011, 105(12):1885-1893.
- [5] Valcourt U, Kowanetz M, Niimi H, et al. TGF-beta and the Smad signaling pathway support transcriptomic reprogramming during epithelial-mesenchymal cell transition[J]. Mol Biol Cell, 2005, 16(4):1987-2002.
- [6] Mercado-Pimentel ME, Runyan RB. Multiple transforming growth factor-beta isoforms and receptors function during epithelial-mesenchymal cell transformation in the embryonic heart[J]. Cells Tissues Organs, 2007, 185(13):146-156.
- [7] Davalos V, Moutinho C, Villanueva A, et al. Dynamic epigenetic regulation of the microRNA-200 family mediates epithelial and mesenchymal transitions in human tumorigenesis[J]. Oncogene, 2012, 31(16):2062-2074.
- [8] Savary K, Moustakas A. Role of TGF- β signaling in EMT, cancer progression and metastasis[J]. Drug Discovery Today, 2011, 8(2):121-126.
- [9] Gordon KJ, Dong M, Chislock EM, et al. Loss of type III transforming growth factor beta receptor expression increases motility and invasiveness associated with epithelial to mesenchymal transition during pancreatic cancer progression[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(2):252-262.
- [10] Beach JR, Hussey GS, Miller TE, et al. Myosin II isoform switching mediates invasiveness after TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(44):17991-17996.
- [11] Roberts AB, Tian F, Byfield SD, et al. Smad3 is key to TGF-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition, fibrosis, tumor suppression and metastasis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2006, 17(1-2):19-27.
- [12] Yuan Q, Wang L, Zhang F, et al. Fluorofenidone suppresses epithelial-mesenchymal transition and the expression of connective tissue growth factor via inhibiting TGF-beta/Smads signaling in human proximal tubular epithelial cells[J]. Pharmazie, 2011, 66(12):961-967.
- [13] Charbonney E, Speight P, Masszi A, et al. β -catenin and Smad3 regulate the activity and stability of myocardin-related transcription factor during epithelial-myofibroblast transition[J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(23):4472-4485.
- [14] Dhasarathy A, Phadke D, Mav D, et al. The transcription factors Snail and Slug activate the transforming growth factor-beta signaling pathway in breast cancer[J]. PLoS One, 2011, 6(10):e26514.
- [15] Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(5):593-601.
- [16] Xiong M, Jiang L, Zhou Y, et al. The miR-200 family regulates TGF- β 1-induced renal tubular epithelial to mesenchymal transition through Smad pathway by targeting ZEB1 and ZEB2 expression[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 302(3):F369-379.
- [17] Lee K, Gjorevski N, Boghaert E, et al. Snail1, Snail2, and E47 promote mammary epithelial branching morphogenesis[J]. EMBO J, 2011, 30(13):2662-2674.
- [18] Shah PP, Kakar SS. Pituitary tumor transforming gene induces

- epithelial to mesenchymal transition by regulation of Twist, Snail, Slug, and E-cadherin[J]. *Cancer Lett*, 2011, 311(1):66-76.
- [19] Lv ZM, Wang Q, Wan Q, et al. The role of the p38 MAPK signaling pathway in high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of cultured human renal tubular epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e22806.
- [20] Secker GA, Shortt AJ, Sampson E, et al. TGF β stimulated re-epithelialisation is regulated by CTGF and Ras/MEK/ERK signalling[J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(1):131-142.
- [21] Kang MH, Kim JS, Seo JE, et al. BMP2 accelerates the motility and invasiveness of gastric cancer cells via activation of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(1):24-37.
- [22] Park JW, Kim WH, Shin SH, et al. Visfatin exerts angiogenic effects on human umbilical vein endothelial cells through the mTOR signaling

- pathway[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(5):763-771.
- [23] Heldin CH, Vanlandewijck M, Moustakas A. Regulation of EMT by TGF β in cancer[J]. *FEBS letters*, 2012, 586(14):1959-1970.
- [24] Yin L, Velazquez OC, Liu ZJ. Notch signaling: emerging molecular targets for cancer therapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(5):690-701.
- [25] Radtke F, Fasnacht N, Macdonald HR. Notch signaling in the immune system[J]. *Immunity*, 2010, 32(1):14-27.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 刘忠涛, 熊力, 文字, 等. TGF- β 介导的上皮间质转化 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(2):211-217. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.017

Cite this article as: LIU ZT, XIONG L, WEN Y, et al. TGF- β -mediated epithelial to mesenchymal transition [J]. *Chin J Gen Surg*, 2013,22(2):211-217. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.017

本刊常用词汇英文缩写表

| | | | | | |
|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------|-----------------|
| C-反应蛋白 | CRP | 甲型肝炎病毒 | HAV | 心电图 | ECG |
| Toll 样受体 | TLRs | 碱性成纤维细胞转化生长因子 | bFGF | 心脏监护病房 | CCU |
| 氨基末端激酶 | JNK | 聚合酶链反应 | PCR | 血管紧张素 II | AngII |
| 白细胞 | WBC | 抗生物素蛋白-生物素酶复合物法 | ABC 法 | 血管内皮生长因子 | VEGF |
| 白细胞介素 | IL | 辣根过氧化物酶 | HRP | 血管性血友病因子 | vWF |
| 半数抑制浓度 | IC ₅₀ | 链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法 | SABC 法 | 血红蛋白 | Hb |
| 变异系数 | CV | 磷酸盐缓冲液 | PBS | 血肌酐 | SCr |
| 标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法 | SP 法 | 绿色荧光蛋白 | GFP | 血尿素氮 | BUN |
| 表皮生长因子 | EGF | 酶联免疫吸附测定 | ELISA | 血小板 | PLT |
| 丙氨酸转氨酶 | ALT | 美国食品药品监督管理局 | FDA | 血压 | BP |
| 丙二醛 | MDA | 脑电图 | EEG | 血氧饱和度 | SO ₂ |
| 丙型肝炎病毒 | HCV | 内毒素 / 脂多糖 | LPS | 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 | NADPH |
| 超氧化物歧化酶 | SOD | 内皮型一氧化氮合酶 | eNOS | 严重急性呼吸综合征 | SARS |
| 磁共振成像 | MRI | 内生肌酐清除率 | CCr | 一氧化氮 | NO |
| 极低密度脂蛋白胆固醇 | VLDL-C | 尿素氮 | BUN | 一氧化氮合酶 | NOS |
| 低密度脂蛋白胆固醇 | LDL-C | 凝血酶时间 | TT | 乙二胺四乙酸 | EDTA |
| 动脉血二氧化碳分压 | PaCO ₂ | 凝血酶原时间 | PT | 乙酰胆碱 | ACh |
| 动脉血氧分压 | PaO ₂ | 牛血清白蛋白 | BSA | 乙型肝炎病毒 | HBV |
| 二甲基亚砜 | DMSO | 热休克蛋白 | HSP | 乙型肝炎病毒 e 抗体 | HBsAb |
| 反转录-聚合酶链反应 | RT-PCR | 人类免疫缺陷病毒 | HIV | 乙型肝炎病毒 e 抗原 | HBsAg |
| 辅助性 T 细胞 | Th | 人绒毛膜促性腺激素 | HCG | 乙型肝炎病毒表面抗体 | HBsAb |
| 肝细胞生长因子 | HGF | 三磷酸腺苷 | ATP | 乙型肝炎病毒表面抗原 | HBsAg |
| 干扰素 | IFN | 三酰甘油 | TG | 乙型肝炎病毒核心抗体 | HBcAb |
| 高密度脂蛋白胆固醇 | HDL-C | 生理氯化钠溶液 | NS | 乙型肝炎病毒核心抗原 | HBcAg |
| 谷胱甘肽 | GSH | 世界卫生组织 | WHO | 异硫氰酸荧光素 | FLTC |
| 固相 pH 梯度 | IPG | 双蒸水 | ddH ₂ O | 诱导型一氧化氮合酶 | iNOS |
| 核糖核酸 | RNA | 丝裂原活化蛋白激酶 | MAPK | 原位末端标记法 | TUNEL |
| 核因子- κ B | NF- κ B | 四甲基偶氮唑盐微量酶反应 | MTT | 杂合性缺失 | LOH |
| 红细胞 | RBC | 苏木精-伊红染色 | HE | 增强化学发光法 | ECL |
| 红细胞沉降率 | ESR | 胎牛血清 | FBS | 肿瘤坏死因子 | TNF |
| 环氧化酶-2 | COX-2 | 体质量指数 | BMI | 重症监护病房 | ICU |
| 活化部分凝血活酶时间 | APTT | 天冬氨酸氨基转移酶 | AST | 转化生长因子 | TGF |
| 活性氧 | ROS | 脱氧核糖核酸 | DNA | 自然杀伤细胞 | NK 细胞 |
| 获得性免疫缺陷综合征 | AIDS | 细胞间黏附分子 | ICAM | 直接胆红素 | DBIL |
| 肌酐 | Cr | 细胞外基质 | ECM | 总胆固醇 | TC |
| 基质金属蛋白酶 | MMP | 细胞外调节蛋白激酶 | ERK | 总胆红素 | TBIL |
| 计算机 X 线断层照相技术 | CT | 纤连蛋白 | FN | | |