

转化生长因子- β 与肺纤维化

刘庆华 综述 辛洪涛,林殿杰 审校

(山东大学临床医院山东省立医院,山东 济南 250021)

摘要: 本文简要介绍转化生长因子- β (TGF- β)在肺纤维化中的作用及其与其他细胞因子的关系,并综述近几年对 TGF- β 细胞内的信号转导的新认识,同时展望了肺纤维化的抗 TGF- β 策略。

关键词: 转化生长因子- β ; 肺纤维化

中图分类号: R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-2369(2002)08-0339-02

近年来,由肺泡巨噬细胞等炎性细胞以及其他肺结构细胞合成的各种细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生的生长因子(PDGF)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)等在肺纤维化发生中的作用受到人们越来越多的关注。尽管各种细胞因子的作用与作用机制及其相互关系尚未完全明了,但已有资料证明,TGF- β 在肺纤维化及其他纤维增殖性疾病中发挥了重要作用,被大多数学者公认为是肺纤维化形成与发展的关键性细胞因子。本文对 TGF- β 在肺纤维化发病机制中的作用作一简要综述。

1 TGF- β 结构与一般特性

TGF- β 是一族生物学功能复杂的细胞因子,来源广泛,与其受体结合后可产生生物学效应:一方面可以促进某些细胞如成纤维细胞的分化、生长与增殖,另一方面,又可抑制上皮细胞、内皮细胞等细胞的增殖。TGF- β 至少有 5 种异构体即 TGF- $\beta_1 \sim \beta_5$,但在哺乳类组织,只发现有 3 种异构体,即 TGF- $\beta_1 \sim \beta_3$,其中以 TGF- β_1 致纤维化作用最突出。TGF- β_1 是一种同源双链的 25 kD 多肽,由 112 个氨基酸组成。正常细胞产生的 TGF- β 都以无活性形式存在(即潜在的

TGF- β),并以非共价键与潜在相关肽(latency-associated peptide, LAP)联接,这种结合状态的 TGF- β 不能与受体结合。LAP 与潜在 TGF- β 激活有关^[1]。

2 TGF- β 对细胞外基质(ECM)的影响

2.1 对成纤维细胞和胶原蛋白的影响

多数学者研究发现,TGF- β 可以促进成纤维细胞增殖和聚集,而应用 TGF- β 单克隆抗体则可抑制其增殖。TGF- β 还可促使成纤维细胞表型向成肌纤维细胞表型转化,而成肌纤维细胞参与 ECM 沉积,在肺纤维化发病机制中起着重要作用^[2]。另外 TGF- β 也能促进成纤维细胞自身合成 TGF- β ,成纤维细胞的这种自分泌作用也是导致肺纤维化进展的重要原因之一。

TGF- β 可在转录和翻译水平上对胶原蛋白产生影响^[3]:一方面通过上调胶原 mRNA 表达水平,使胶原蛋白合成增加^[4];另一方面通过选择性抑制胶原酶合成,诱导胶原酶抑制物——基质金属蛋白酶(MMP)合成,抑制组织基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)的表达与激活,使胶原蛋白降解减少。TGF- β 三种异构体对胶原蛋白的影响不尽相同。体外实验证明三种异构体均可刺激成纤维细胞产生胶原,以 TGF- β_3 作用最

收稿日期:2001-11-23;修回日期:2002-03-08

作者简介:刘庆华(1975-),女,山东菏泽人,硕士研究生;

辛洪涛(1941-),男,山东济南人,山东大学临床医院山东省立医院呼吸科主任医师,教授,博士生导师;

林殿杰(1963-),男,山东烟台人,山东大学临床医院山东省立医院呼吸科副主任,副教授,硕士生导师

强,是其他两种异构体刺激胶原合成的10倍,同时,TGF- β_3 还可以减少细胞内胶原降解。但体内研究结果发现,TGF- β_1 表达在第10日达高峰,而TGF- β_3 基因表达在肺纤维化形成和发展过程中并没有增加,TGF- β_2 mRNA反义探针未能监测到,应用正义探针可监测到^[5]。因此,TGF- β_1 在肺纤维化的发生中可能起着主要作用。

2.2 对ECM其他成分的影响

TGF- β 对ECM其他成分如纤维连接蛋白(FN)及其受体、透明质酸、蛋白聚糖、层粘连素等在ECM中沉积有明显促进作用。体外研究发现,TGF- β 可使II型肺泡上皮表面FN mRNA表达增强10倍,而II型肺泡上皮在修复损伤的肺泡上皮及引起ECM沉积方面有重要作用。另外,TGF- β 还可减少蛋白水解酶,如丝氨酸蛋白酶、硫醇蛋白酶、金属蛋白酶等的分泌,并抑制其活性;同时可增加蛋白酶抑制剂(如丝氨酸蛋白酶抑制剂)合成与分泌,增加抗蛋白酶活性,减少ECM成分降解,使ECM代谢失衡,致ECM在肺内积聚,肺泡壁增厚,最终引起肺纤维化和呼吸功能障碍。

3 TGF- β 与其他促纤维化细胞因子关系

TGF- β 通过自分泌或旁分泌作用,协调与其他细胞因子的作用,促进细胞增殖和ECM沉积,在肺纤维化发生过程中起着关键性作用。TGF- β 可以趋化单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等,从而促使IL-1、TNF- α 、PDGF等细胞因子合成增加。TGF- β 与胰岛素样生长因子(IGF)在刺激间质成纤维细胞增殖与新生胶原在肺内沉积方面可能存在互补作用^[6]。又有研究发现TGF- β 与PDGF、TGF- β 与TNF- α 间在肺纤维化发生中彼此密切相关,可能存在级联反应,协同促进纤维化进行性进展。另外,TGF- β_1 还可通过Thy1⁺FB显著下调IL-1 I型受体,使Thy1⁺FB对由IL-1介导的IL-6诱导蛋白合成作用几乎丧失反应^[7]。在上述诸因子中,IL-1、TNF- α 等主要参与组织局部损伤与炎症反应,而PDGF、IGF、TGF- β 等主要参与肺组织损伤愈合与纤维化过程^[8]。

4 TGF- β 受体与体内信号转导

4.1 TGF- β 受体

TGF- β 有I、II、III三种类型受体(即T β R I、T β R II、T β R III),广泛分布于细胞表面。T β R III是由二硫键连结的蛋白聚糖,含有一短小胞浆尾,含量最多,与TGF- β 结合后,可将TGF- β 传递至T β R I或T β R II,但T β R III本身无信号转导功能。T β R I、T β R II为糖蛋白,含有丝氨酸/苏氨酸激酶,可参与细胞内信号转导。T β R II可单独与TGF- β 结合,而T β R I必须在T β R II与TGF- β 结合条件下才能与TGF- β 结合。T β R I介导TGF- β 促进ECM合成与沉积效应,而T β R II介导细胞生长和增殖的调节。

4.2 潜在的TGF- β 激活

潜在TGF- β 激活机制尚未完全清楚。在体内血小板反应素(TSP)是TGF- β_1 主要激活因子,它可以与LAP特定部位结合,改变潜在TGF- β 结合蛋白构象,从而激活TGF- β 。在体外,纤溶酶、氧化反应、放射线、酸、尿激酶及高浓度尿素等处理均可使潜在的TGF- β 激活^[9]。

4.3 TGF- β 信号转导

潜在TGF- β 激活后,与细胞表面T β R I、T β R II结合,通过Smads等转录因子启动细胞外信息传递。现已知道有10种Smads蛋白,Smad 2、3可以使T β R I激活而发生磷酸化,Smad 6、7可阻断Smad 2、3的磷酸化从而抑制TGF β 信号转导。TGF- β 在细胞外与T β R III结合后,把TGF- β 传递给T β R II或者TGF- β 直接与T β R II结合,TGF- β II型受体一旦与TGF- β 结合,则导致T β R I聚集,形成异侧复合物,同时使T β R I蛋白激酶磷酸化,激活T β R I。活性T β R I直接与Smad 2、3发生短暂相互作用,使Smad 2、3磷酸化,然后与Smad 4结合成复合物,并由胞浆移向胞核,在胞核内以细胞特异方式和其他转录因子一起调节TGF- β 应答基因的转录,并在细胞水平介导TGF- β 的生物学效应^[10]。

另外,TGF- β 还可能通过有丝分裂原和应激反应激活蛋白激酶途径转导信号或者以其他尚未弄清楚的途径传递信息。

(下转第355页)

Hematol, 2000,28(3):311-317.

[7] Lévesque JP, Takamatsu Y, Susan K, et al. [J]. Blood, 2001, 98(5):1289-1.297.

[8] Eissner G, Lindner H, Reischbach G, et al [J]. Br J Haematol, 1997,97(4):726-733.

[9] Phillpott NJ, Prue RL, Marsh JC, et al. [J]. Br J Haematol, 1997,97(1):146-152.

[10] Miki Y, Kenji I, Fumiya H, et al. [J]. Blood, 1998, 92:842-848.

[11] Janowska-Wieczorek A, Marquea LA, Nabholz JM, et al. [J]. Blood, 1999,93(10):3379-3390.

[12] Fibbe WE, Pruijt JFM, van Kooyk Y, et al. [J]. Semin Hematol,2000, 37(1, Suppl 2):19-24.

[13] Murata M, Harada M, Kato S, et al. [J]. Bone Marrow Transplant, 1999,24(1):1065-1071.

[14] Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. [J]. Bone Marrow Transplant, 2000,25(1):85-89.

[15] Uij R, Adkins DR, Brocon RA, et al. [J]. Transfusion, 1999,39(5):542-543.

[16] Shimoda K, Okawura S, Inaba S, et al. [J]. Lancet, 1993,338:633.

[17] Kato Y, Kuwabara T, Itoh T, et al. [J]. J Toxicol Sci, 2001,26(1):39-50.

[18] Zarco MA, Ribera JM, Urbano-Ispizua A, et al. [J]. Haematologica, 1999,84(10):874-878.

[19] Martinez C, Urbano-Ispizua A, Rozman C, et al. [J]. Ann Hematol, 1996, 71(4):269-272.

[20] Campbell IK, Rich MY, Bischof RJ, et al. [J]. J Leukoc Biol, 2000,68(1):144-150.

DOI: 10.3760/j.issn.1674-4684.2002.08.014

(上接第 340 页)

5 肺纤维化治疗的抗 TGF-β 策略

抗 TGF-β 已用于治疗动物肺纤维化的试验研究,尚处于初步探索阶段,目前还没有用抗 TGF-β 方法治疗人类肺纤维化的临床试验报道。应用 TGF-β 抗血清或抗体治疗肺纤维化大鼠模型发现,大鼠肺纤维化程度明显减轻。TGF-β 可溶受体可与 TGF-β 高度亲和,降低脯氨酸水平和脯氨酸羟化酶活性,明显减轻了 BL 诱导的肺纤维化程度^[11,12]。另外,TGF-β 的天然抑制物核心蛋白聚糖可以通过核心蛋白与 TGF-β 结合,抑制 TGF-β 的生物学活性。减轻了博来霉素诱导的大鼠肺纤维化程度^[13]。新近研究^[14]发现,Smad 7 可以拮抗 TGF-β,Smad 7 的过度表达可以拮抗 BL 大鼠模型细胞内 TGF-β 的信号转导,减轻肺纤维化。由于 TGF-β 是肺纤维化发生的关键性细胞因子,抗 TGF-β 策略为肺纤维化的机制及其治疗的探索提供了新思路。

6 结 语

TGF-β 与肺纤维化密切相关已得到人们的共识,它除可直接促进 ECM 沉积外,并可与其他细胞因子相互作用,形成复杂的细胞因子网络,通过细胞内信号转导产生复杂生物学效应。但其致纤维化机制仍尚待深入研究。抗 TGF-β 治疗策略已经研究并取得了初步成果,这将有

助于提高肺纤维化的防治手段,有着广阔的应用前景。

参考文献:

[1] Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, et al. [J]. Cell, 1999,96(3):319-328.

[2] Hashimoto S, Gon Y, Takeshita I, et al. [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001,163:152-157.

[3] Levi-Schaffer F, Garbuzenko E, Rubin A, et al. [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999,96(17):9660-9665.

[4] Lurton J, Soto H, Narayanan AA, et al. [J]. Exp Lung Res, 1999,25(2):151-164.

[5] Coker RK, Laurent GJ, Shahzeidi S, et al. [J]. Am J Pathol, 1997,150(3):981-991.

[6] Lee TC, Gold LI, Reihman J, et al. [J]. Int Arch Occup Environ Health, 1997,69(3):157-164.

[7] Silvera MR, Sempowski GD, Phipps RP. [J]. Lymphokin Cytokin Res, 1994,13(5):277-285.

[8] Vsaillat P, Menard O, Vignaud JM, et al. [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 1996,51(2):145-152.

[9] Zhao Y, Shah DU. [J]. Exp Mol Pathol, 2000,6(2): 67-78.

[10] Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. [J]. N Engl J Med, 2000,342(18):1350-1358.

[11] Wang Q, Wang Y, Hyde DM, et al. [J]. Thorax, 1999,54(9):805-812.

[12] Sime PJ, O'Reilly KM. [J]. Clin Immunol, 2001,99 (3):308-319.

[13] Kolb M, Margetts PJ, Sime PJ, et al. [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001,280(6):L1327.

[14] Nakao A, Fujii M, Matsumura R, et al. [J]. J Clin Invest, 1999,104(1):5-11.