

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.023

综述

转化生长因子- β_1 诱导多脏器纤维化机制的研究进展

李鹏宇,夏瑜综述 李飞审校



基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202101AY070001-040)

作者单位: 650500 昆明,昆明医科大学第一临床医学院(李鹏宇、夏瑜);昆明医科大学(李飞)

通信作者: 李飞, E-mail: lifei@kmmu.edu.cn

【摘要】 脏器纤维化是多种慢性疾病的共同病理标志,转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 可促进肌成纤维细胞增殖与活化,促进细胞外基质沉积并抑制其降解,并通过介导经典通路参与纤维化的发生。文章结合炎症反应和免疫应答、非编码 RNA(ncRNA)以及信号通路之间串扰的相互作用,对 TGF- β_1 诱导各脏器纤维化的具体分子机制进行综述。

【关键词】 脏器纤维化;转化生长因子- β_1 ;作用机制

【中图分类号】 R364.3 【文献标识码】 A

Research progress on the mechanism of multiple organ fibrosis induced by transforming growth factor β_1 Li Pengyu*, Xia Yu, Li Fei. *The First Clinical Medical College, Kunming Medical University, Yunnan Province, Kunming 650500, China

Funding program: Science and Technology Plan Project of Yunnan Provincial Science and Technology Department (202101AY070001-040)

Corresponding author: Li Fei, E-mail: lifei@kmmu.edu.cn

【Abstract】 Organ fibrosis is a common pathological marker of a variety of chronic diseases. In this paper, under the background of the study of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) mediated classical pathway, the specific molecular mechanism of TGF- β_1 induced fibrosis of various organs was summarized in combination with the interaction between inflammation and immune response, non-coding RNA (ncRNA) and signaling pathways.

【Key words】 Organ fibrosis; Transforming growth factor- β_1 ; Mechanism

纤维化是多种慢性疾病、癌症的标志。纤维化发病的中心环节是上皮间充质转变及肌成纤维细胞的增殖与活化,实质是细胞外基质的合成大于降解^[1]。转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 不仅促进上皮细胞和内皮细胞向肌成纤维细胞转变,还促进肌成纤维细胞增殖与活化,促进细胞外基质沉积并抑制其降解,因而在多脏器纤维化的发生、发展中起重要作用。文章对 TGF- β_1 诱导多脏器纤维化的机制研究进展进行综述。

1 TGF- β_1 概述

转化生长因子- β (TGF- β) 是相关生长因子超家族之一,有 3 种亚型 (TGF- β_1 、TGF- β_2 和 TGF- β_3),具有一定的同源性。TGF- β_1 作为同型二聚体(活性形式)与 TGF- β 受体 2 (TGFR2) 结合, TGFR2 招募并激活 TGFR1 激活受体信号传导 15。TGF- β_1 为具有广泛生物学活性的多肽生长因子,广泛存在于动物正常组织细胞及转化细胞中,具有调节细胞生长、凋亡、分化、免疫抑制和细胞外基质合成等不同的生物学功能^[2]。已有研究表明在转基因小鼠的肝脏中, TGF- β_1 活性形式的过表达足以诱导包括肝脏、肾脏在内的多个器官的纤维化疾病^[3]。

2 TGF- β_1 诱导多脏器纤维化的机制

2.1 肾纤维化 许多研究已经描述了 TGF- β_1 在进展性肾纤维化中的表达和激活增加^[3-4]。此外,广泛的动物研究已经证明 TGF- β_1 是驱动肾小球和肾小管间质纤维化的主要致病因子或主调节因子^[3-5]。

TGF- β_1 通过直接和间接作用于肾脏成纤维细胞型细胞(即系膜细胞和成纤维细胞)和非成纤维细胞样细胞来促进肾纤维化^[6-7]。其直接作用表现为 TGF- β_1 可以通过激活典型和非典型的信号通路激活肌成纤维细胞、细胞外基质 (ECM) 的产生和降解失衡进而导致肾纤维化,抑制 TGF- β_1 或其下游信号通路(激活 Smad2/3 的正向调节和 Smad7 的负反馈机制^[8]) 可以减少成纤维细胞的活化和胶原沉积进而显著抑制肾纤维化^[9-10]。研究已经证明调节 TGF- β_1 /Smad 信号在纤维化中的分子机制,包括与其他信号通路的相互作用、短链和长链非编码 RNA 分子以及 DNA 和组蛋白的表观遗传机制的正向和负向调控^[4]。其间接作用表现为诱导修复和/或纤维化。研究指出, TGF- β_1 可促进内皮细胞以及足细胞凋亡^[11-13], 同时诱导肾

小球及其间质纤维化。TGF- β_1 作为诱导剂可促使内在肾成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, SMA), 并向肌成纤维细胞转化^[14-15]。

2.2 心肌纤维化 心肌纤维化是由纤维母细胞介导的不同类型的胶原纤维 (I 型和 III 型) 过度沉积在心肌间质和血管内。TGF- β_1 可通过直接和间接作用于多功能的心肌成纤维细胞, 直接作用表现在通过 TGF- β_1 /Smad 信号通路直接促进成纤维细胞的增殖^[4,16]; 间接作用表现在 4 方面: (1) TGF- β_1 在促进 ECM 合成中的重要作用。包括 COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL5A2、COL6A1 和 COL6A3 的胶原基因启动子的激活是由 TGF- β_1 诱导并依赖于 Smad3, 转录激活增加导致纤维胶原 mRNA 水平升高, 进而导致 ECM 的积累^[4,17]。(2) TGF- β_1 在抑制 ECM 降解中的重要作用。依赖于 Smad3 下调基质降解酶的表达和增加基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 的表达^[18]。(3) TGF- β_1 参与肾素—血管紧张素—醛固酮系统。血管紧张素 II 通过 ERK1/2 通路诱导 TGF- β_1 基因表达, 进一步通过 p38 蛋白途径诱导心肌纤维化^[19-20]。(4) TGF- β_1 参与炎症反应和免疫应答。白介素-6 通过 TGF- β_1 /Smad3 诱导胶原蛋白合成, 同时抑制巨噬细胞活化, 减少心肌成纤维细胞的分化^[21]。

综上, TGF- β_1 参与调节基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinase, MMP) 系统、肾素—血管紧张素—醛固酮系统以及炎症反应和免疫应答, 通过不同的信号传导途径或级联效应调节基质金属蛋白酶系统使 ECM 合成和降解动态平衡失控, 诱导存在于细胞外基质中的心肌成纤维细胞增殖, 最终导致心肌组织中出现纤维性重构和细胞外基质的胶原沉积, 促进心肌纤维化^[22-23]。

2.3 肝脏纤维化 肝纤维化是指在各种物理和化学因素的作用下肝细胞受损后再生的过程中, ECM 在肝脏中沉积并且异常分布, 肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 向肌成纤维细胞 (myofibroblast, MFB) 转化, 表达 α -SMA 同时合成 ECM, 导致肝纤维化^[24]。研究表明, 在病理情况下 HSC 可以产生 TGF- β_1 ^[25], TGF- β_1 一方面促进 HSC 的活化及参与调节 MFB 转化, 另一方面通过 TGF- β_1 /Smads 经典信号通路抑制 MMP 的产生和促进 TIMPs 的生成调节 ECM 生成和降解的动态平衡, 同时促进上皮间质转化^[26]。随着表观遗传学的发展, 非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 介导 TGF- β_1 /Smads 信号通路在肝纤维化中的作用和机制被广泛研究^[25]。最近研究表明 TGF- β_1 为微小 RNA (miRNA) 调控肝纤维化发生发展的重要通路之一, miR-1247-3p 可通过靶向上调 TGF- β_1 表达, 促进 HSC 增殖和活化, 从而参与肝纤维化进展^[27]。杨德武^[28] 的研究表明 Mfn2、miRNA-101 通过抑制 TGF- β_1 抑制肝泡型包虫病肝纤维化。胡毅翔等^[29] 的研究指出过表达 miR-223-3p 可抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路的激活, 降低机体炎症反应, 发挥抗肝纤维化作用。更有研究表明肝纤维化相关的长链非编码 RNA (liver fibrosis associated lncRNA1, lnc-LFAR1) 可以促进小鼠肝纤维化^[30]。与健康人相比, 晚期肝纤维化患者肝脏和血清样本中的 lnc-SCARNA10 水平更高^[31]。长链非编码 RNA 牛磺

酸上调基因 1 (TUG1) 通过参与抑制 miR-29b/TGF- β_1 /Smads 途径调节肝纤维化^[32]。H19/miR-148a/USP4 信号通路通过调节 TGF- β_1 进而调节肝纤维化^[33]。lnc-MBI-52 可作为 ceRNA 竞争结合 miR-466g 参与肝纤维化^[34]。另有研究表明环状 RNA (circRNA) circPSD3 能通过调节 miR-92b-3p/Smad7 轴减轻肝纤维化。

综上, 肝纤维化发生与 ncRNA, 包括 miRNA、lncRNA、circRNA 等的异常表达有紧密联系, TGF- β_1 基础背景下联合 ncRNA 共同刺激 HSC 活化, 参与调节肝纤维化^[35]。TGF- β_1 可能被一种或多种 ncRNA 调控, 如何确定特异性调节功能的 ncRNA 仍需要进一步探索。

2.4 肺纤维化 肺纤维化的特征是间充质细胞增殖和其中一些细胞向肌成纤维细胞转分化, 导致肺泡和肺间质腔室中胶原蛋白的过度积累^[4]。在此过程中, ECM 的渐进性破坏被认为是通过蛋白酶—抗蛋白酶活性的失衡而发生的, TGF- β_1 通过趋化和刺激肌成纤维细胞合成 ECM, 两者相互配合在免疫紊乱的背景下共同导致肺纤维化^[36]。最近研究指出细胞因子在诱导肺纤维化进程中有重要作用, 有研究表明 ILC2 通过分泌多种细胞因子 IL-9、IL-5、IL-4、IL-13 和双调蛋白促进肌成纤维细胞增殖活化进而参与纤维化调节^[37]。王月等^[38] 研究表明肺成纤维细胞中 NPM1 受到 IL33/ERK/AP-1 信号通路的调控, NPM1 的靶向治疗方案可能是开发新型抗肺纤维化药物的有效策略。杨雅妮^[39] 的研究表明, hsa-circ-0002490 高表达对肺成纤维细胞的增殖和凋亡方面具有抑制作用, 并能靶向 miR-4446-3p 以抑制 RhoA/ROCK1 通路从而影响肺纤维化进展。王佩雯等^[40] 研究指出肺泡上皮细胞摄取乳酸促进组蛋白 H3K18 乳酸化水平升高并调控 YTHDF1 高表达, 且 YTHDF1 以 m6A 依赖性方式激活 NREP/TGF- β_1 信号通路, 刺激肺成纤维细胞进一步激活分化, 促进肺所致肺纤维化的疾病进展。张玉彤^[41] 研究指出 TGF- β_1 激活后通过 Smad3 下调 miR-92b-3p 的表达, 抑制 miR-92b-3p 对 ITGAV 的负性调节作用, 促进特发性肺纤维化发生发展。

综上, 在 TGF- β_1 经典通路的机制背景下, 联合 ncRNA 以及免疫系统紊乱, 探索 TGF- β_1 对肺纤维化调节的更为细化的分子机制, 可为联合治疗提供新的理论依据。

2.5 骨骼肌纤维化 骨骼肌纤维化是导致骨骼肌萎缩的重要机制之一。骨骼肌纤维化是指在神经损伤后胶原纤维增生、肌卫星细胞 (muscle satellite cells, MSCs) 分化异常, 导致肌肉组织逐渐被纤维结缔组织取代进而造成不可逆性的肌肉萎缩。研究指出 TGF- β_1 /Smad 通路作为调节纤维化的经典通路参与调控, 其主要机制是 TGF- β_1 作为抑制剂可介导 Smad3 的表达进而抑制 MyoD1、Myogenin 的表达, 从而负向调控 MSCs 的分化, 直接参与 MSCs 分化过程^[42-43], 同时促进胶原纤维分泌, 参与调控 ECM 的异常聚积, 进而导致骨骼肌纤维化。另有研究指出 TGF- β_1 /ERK/CTCF 信号通路通过参与细胞外基质沉积和 MSCs 增殖参与骨骼肌纤维化^[44]。研究指出, 赖氨酰氧化酶样蛋白 2 可催化 ECM 中弹性蛋白和胶原蛋白的交联, TGF- β_1 /p38 MAPK 通路调控 D-半乳糖进而诱导骨骼肌纤维化^[45]。陈

盼盼^[46]的研究表明骨骼肌纤维化中炎性介质参与 TGF- β_1 的释放,此外,多种细胞因子,包括 MMPs、TIMPs、结缔组织生长因子、血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子、白介素等参与调节 TGF- β_1 诱导骨骼肌纤维化过程^[47]。

综上,TGF- β_1 在诱导骨骼肌纤维化的研究在 TGF- β_1 /Smad 通路的基础上,联合细胞因子和胶原蛋白的形成作为进一步的研究方向,具体分子机制有待进一步研究。

3 小结与展望

TGF- β_1 以一种无生物活性的形式分泌,由 TGF- β_1 前肽的 2 个大前体片段组成,连接到成熟的 TGF- β_1 二聚体。TGF- β_1 以其生物活性形式,由二硫键连接的 25 kDa 同型二聚体组成。但 TGF- β_1 激活的体内机制尚不完全清楚。以上研究表明,TGF- β_1 通过多种机制诱导多器官纤维化,但同时参与细胞凋亡、自噬、增殖、分化以及免疫反应等^[48] 许多生物反应,以及与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPKs)、p38、JNK、Wnt/ β -catenin、mTOR、Jagged1/Notch 和 ERK 等其他通路存在串扰的复杂相互作用,因此直接靶向 TGF- β_1 不太可能成为可行的抗纤维化治疗,需对 TGF- β_1 调控的纤维化通路进行更深入了解,探索可能替代的治疗靶点是未来的研究方向。

参考文献

- [1] 刘国菊,李丛丛,李睿坤,等. 转化生长因子 β_1 在纤维化疾病发病中作用的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(30):106-109. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2018.30.031.
- [2] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : The master regulator of fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(6):325-338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.
- [3] Sanderson N, Factor V, Nagy P, et al. Hepatic expression of mature transforming growth factor beta 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(7):2572-2576. DOI:10.1073/pnas.92.7.2572.
- [4] Ma TT, Meng XM. TGF- β /Smad and renal fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165:347-364. DOI:10.1007/978-981-13-8871-2_16.
- [5] Border WA, Okuda S, Languino LR, et al. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor beta 1 [J]. Nature, 1990, 346(6282):371-374. DOI: 10.1038/346371a0.
- [6] Border WA, Okuda S, Languino LR, et al. Transforming growth factor-beta regulates production of proteoglycans by mesangial cells[J]. Kidney Int, 1990, 37(2):689-695. DOI:10.1038/ki.1990.35.
- [7] Neelisetty S, Alford C, Reynolds K, et al. Renal fibrosis is not reduced by blocking transforming growth factor- β signaling in matrix-producing interstitial cells[J]. Kidney Int, 2015, 88(3):503-514. DOI: 10.1038/ki.2015.51.
- [8] Yang F, Chung AC, Huang XR, et al. Angiotensin II induces connective tissue growth factor and collagen I expression via transforming growth factor-beta-dependent and -independent Smad pathways: The role of Smad3[J]. Hypertension, 2009, 54(4):877-884. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136531.
- [9] Soomro A, Khajehi M, Li R, O'Neil K, et al. A therapeutic target for CKD: Activin A facilitates TGF β 1 profibrotic signaling[J]. Cell Mol Biol Lett, 2023, 28(1):10. DOI:10.1186/s11658-023-00424-1.
- [10] Moon JA, Kim HT, Cho IS, et al. IN-1130, a novel transforming growth factor-beta type I receptor kinase (ALK5) inhibitor, suppresses renal fibrosis in obstructive nephropathy[J]. Kidney Int, 2006, 70(7):1234-1243. DOI:10.1038/sj.ki.5001775.
- [11] Lebrin F, Deckers M, Bertolino P, et al. TGF-beta receptor function in the endothelium[J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(3):599-608. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.10.036.
- [12] Fathy MA, Alsemeh AE, Habib MA, et al. Liraglutide ameliorates diabetic-induced testicular dysfunction in male rats: Role of GLP-1/Kiss1/GnRH and TGF- β /Smad signaling pathways[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1224985. DOI:10.3389/fphar.2023.1224985.
- [13] Das R, Xu S, Quan X, et al. Upregulation of mitochondrial Nox4 mediates TGF- β -induced apoptosis in cultured mouse podocytes[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(2):F155-167. DOI:10.1152/ajprenal.00438.2013.
- [14] Yang Q, Huo E, Cai Y, et al. PFKFB3-mediated glycolysis boosts fibroblast activation and subsequent kidney fibrosis[J]. Cells, 2023, 12(16):2081. DOI:10.3390/cells12162081.
- [15] 俞静,戴世荣,单荣梅,等. 脐带间充质干细胞来源的外泌体通过抑制 TGF- β_1 /Smad 3 通路修复单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化[J]. 现代泌尿外科杂志, 2022, 27(7):593-599. DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2022.07.015.
- [16] López B, Ravassa S, Moreno MU, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(7):479-498. DOI:10.1038/s41569-020-00504-1.
- [17] Kmiec P, Rosenkranz S, Odenthal M, et al. Differential role of aldosterone and transforming growth factor Beta-1 in cardiac remodeling[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15):12237. DOI:10.3390/ijms241512237.
- [18] Dobaczewski M, Bujak M, Li N, et al. Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction[J]. Circ Res, 2010, 107(3):418-428. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.109.216101.
- [19] Yang F, Chung AC, Huang XR, et al. Angiotensin II induces connective tissue growth factor and collagen I expression via transforming growth factor-beta-dependent and -independent Smad pathways: The role of Smad3[J]. Hypertension, 2009, 54(4):877-884. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136531.
- [20] Li A, Zhang J, Zhang X, et al. Angiotensin II induces connective tissue growth factor expression in human hepatic stellate cells by a transforming growth factor β -independent mechanism[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):7841. DOI:10.1038/s41598-017-08334-x.
- [21] Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2005, 26(4):384-416. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi044.
- [22] Gupta S, Ge Y, Singh A, et al. Multimodality imaging assessment of myocardial fibrosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(12):2457-2469. DOI:10.1016/j.jcmg.2021.01.027.
- [23] 刘国红. 转化生长因子- β_1 与心肌纤维化的关系[J]. 世界最新医学

- 学信息文摘, 2018, 18 (7): 90-91. DOI: 10. 19613/j. cnki. 1671-3141. 2018. 7. 070.
- [24] Kanzler S, Lohse AW, Keil A, et al. TGF-beta1 in liver fibrosis: An inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276 (4): G1059-1068. DOI: 10. 1152/ajpgi. 1999. 276. 4. G1059.
- [25] Braczkowski MJ, Kufel KM, Kulińska J, et al. Pleiotropic action of TGF-Beta in physiological and pathological liver conditions [J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (4): 925. DOI: 10. 3390/biomedicines12040925.
- [26] 吴智煌, 沈瑶, 冯敏, 等. 肝纤维化分子机制的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (4): 445-448. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 04. 021.
- [27] 李长安, 王园园, 杜敬佩, 等. miR-1247-3p 激活 TGF-β₁ 信号介导肝星状细胞与肝纤维化的关系 [J]. *广东医学*, 2022, 43 (5): 573-577. DOI: 10. 13820/j. cnki. glyx. 20212343.
- [28] 杨德武. Mfn2、miRNA-101 调控转化生长因子-β₁ 参与肝泡型包虫病肝纤维化的研究 [D]. 西宁: 青海大学, 2023.
- [29] 胡毅翔, 左清平, 刘任祝, 等. 微小 RNA-223-3p 调控 NOD 样受体热蛋白结构域 3/胱天氨酸蛋白酶-1/白细胞介素-1β 信号通路抗小鼠肝纤维化的作用及机制 [J]. *安徽医药*, 2023, 27 (8): 1556-1561, 1702. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2023. 08. 015.
- [30] Zhang K, Han X, Zhang Z, et al. The liver-enriched lnc-LFAR1 promotes liver fibrosis by activating TGFβ and Notch pathways [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 144. DOI: 10. 1038/s41467-017-00204-4.
- [31] Li QY, Gong T, Huang YK, et al. Role of noncoding RNAs in liver fibrosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29 (9): 1446-1459. DOI: 10. 3748/wjg. v29. i9. 1446.
- [32] 朱海东, 吕长坤, 马菲菲. 牛磺酸上调基因 1 (TUG1) 对肝纤维化的作用及其机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37 (6): 616-621, 637. DOI: 10. 12047/j. cjap. 6139. 2021. 094.
- [33] 王帆. 肝硬化癌变相关竞争性内源性 RNA 网络构建及关键基因挖掘 [D]. 武汉: 武汉大学, 2020.
- [34] Li Y, Liu P, Wei F. Long non-coding RNA MBI-52 inhibits the development of liver fibrosis by regulating the microRNA-466g/SMAD4 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25 (1): 33. DOI: 10. 3892/mmr. 2021. 12549.
- [35] 陈勇, 吴瑞胜, 王竟静, 等. 非编码 RNA 介导 TGF-β₁/Smads 信号通路与肝纤维化及中药活性成分干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29 (7): 252-261. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20221723.
- [36] 杨胜男, 何巍. IL-1β、ILC2、TGF-β₁ 调控机制与肺纤维化疾病的关系 [J]. *沈阳医学院学报*, 2023, 25 (4): 405-408, 422. DOI: 10. 16753/j. cnki. 1008-2344. 2023. 04. 017.
- [37] Xu J, Guardado J, Hoffman R, et al. IL33-mediated ILC2 activation and neutrophil IL5 production in the lung response after severe trauma: A reverse translation study from a human cohort to a mouse trauma model [J]. *PLoS Med*, 2017, 14 (7): e1002365. DOI: 10. 1371/journal. pmed. 1002365.
- [38] 王月, 程德敏, 孙文青, 等. IL33 通过 NPM1 介导成纤维细胞激活参与矽尘诱导的肺纤维化 [C] // 中国毒理学会. 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集, 2023: 1.
- [39] 杨雅妮. hsa-circ-0002490 通过调控 RhoA/ROCK1 通路对肺纤维化的作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [40] 王佩雯, 刘起展. 组蛋白 H3K18 乳酸化修饰调控 YTHDF1 介导 m⁶A/NERP/TGF-β₁ 在砷所致肺纤维化进展中的作用 [C] // 中国毒理学会. 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集, 2023: 2.
- [41] 张玉彤. TGF-β/miR-92b-3p/ITGAV 信号轴参与特发性肺纤维化的机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [42] Kollias HD, McDermott JC. Transforming growth factor-beta and myostatin signaling in skeletal muscle [J]. *J Appl Physiol*, 2008, 104 (3): 579-587. DOI: 10. 1152/jappphysiol. 01091. 2007.
- [43] Nelson CA, Hunter RB, Quigley LA, et al. Inhibiting TGF-β activity improves respiratory function in mdx mice [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178 (6): 2611-2621. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2011. 02. 024.
- [44] 雷槟恺, 赵硕, 徐涛, 等. TGF-β₁/ERK/CTGF 通路在针刺干预运动致骨骼肌纤维化中的作用 [J]. *针刺研究*, 2021, 46 (4): 306-311. DOI: 10. 13702/j. 1000-0607. 200471.
- [45] 吴永鑫. LOXL2 通过 TGF-β₁/p38 MAPK 通路调控 D-半乳糖诱导骨骼肌纤维化的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.
- [46] 陈盼盼. 血清 MMP-9、TIMP-1、TGF-β₁ 浓度与 DMD 骨骼肌纤维化的关系 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2013.
- [47] Ashwath ML, Jacobs IB, Crowe CA, et al. Left ventricular dysfunction in duchenne muscular dystrophy and genotype [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114 (2): 284-289. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2014. 04. 038.
- [48] 李玉琴, 游金辉. 慢性肾病的 TGF-β₁/Smads 信号通路调控及抗纤维化治疗研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34 (4): 424-428. DOI: 10. 16571/j. cnki. 1008-8199. 2021. 04. 018.

(收稿日期: 2023 - 12 - 13)