

397-400.

- [14] Mian M, Beghe F, Mian E. Collagen as a pharmacological approach in wound healing [J]. *Int J Tissue React*, 1992, 14:1-9.
- [15] Fleck CA, Simman R. Modern collagen wound dressings: function and purpose[J]. *J Am Col Certif Wound Spec*, 2010, 2(3):50-54.
- [16] Chen MM, Huang YQ, Guo H, et al. Preparation, characterization, and potential biomedical application of composite sponges based on collagen from Silver carp skin[J]. *J Appl Polym Sci*, 2014, 131(21):8558-8572.
- [17] 叶春婷, 陈鸿辉, 邹海燕, 等. 聚乙烯醇-胶原创伤敷料的研制[J]. *生物医学工程学杂志*, 2008, 25(3):604-606.
- [18] 张劲峰, 郝建波, 张劲鹏, 等. 生物敷料的研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(2):254-259.
- [19] Thomas A, Harding KG, Moore K. Alginates from wound dressings activate human macrophages to secrete tumour necrosis factor- α [J]. *Biomaterials*, 2000, 21:1797-1802.
- [20] Chen R, Jakes KA, Foreman DW. Peak-fitting analysis of cotton fiber powder X-ray diffraction spectra[J]. *J Appl Polym Sci*, 2004, 93(5):2019-2024.
- [21] Lee SJ, Heo DN, Moon JH, et al. Chitosan/polyurethane

blended fiber sheets containing Silver sulfadiazine for use as an antimicrobial wound dressing[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2014, 14(10):7488-7494.

- [22] Saco M, Howe N, Nathoo R, et al. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success [J]. *Dermatol Online J*, 2016, 22(8):890-911.
- [23] Kaya AZ, Turani N, Akyüz M. The effectiveness of a hydrogel dressing compared with standard management of pressure ulcers[J]. *J Wound Care*, 2005, 14(1):42-44.
- [24] Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound dressings and comparative effectiveness data [J]. *Advances In Wound Care*, 2012, 3(8):511-529.
- [25] 范小莉, 肖蔓, 吴英琼. 银离子联合水凝胶敷料对术后感染伤口治疗效果的前瞻性研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20(2):102-104.
- [26] 卢宗琼. 临床常用创面敷料的特点分析及选择[J]. *护理研究*, 2013, 27(15):1420-1422.

(收稿日期:2017-02-28 修回日期:2017-05-03)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.041

Toll 样受体对肝纤维化的调控作用进展*

杨超^{1,2}, 谭勤锐^{1,2}综述, 李晖^{2△}审校

(1. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院中心实验室, 成都 610072)

[关键词] 肝纤维化; Toll 样受体; 调控

[中图分类号] R575.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)20-2853-04

感染、物理、化学、免疫等因素导致的各种损伤, 均可引起细胞内环境发生变化, 形成新的分子模式, 模式识别受体 (PRRs) 通过识别改变后的分子模式, 触发特异性应答进行组织功能修复, 其中包括炎症和创伤修复^[1]。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 属于模式识别受体家族, 且高度保守, 能识别外源性配体——病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和内源性配体——损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 被认为是多种慢性疾病导致炎症反应的触发器^[2]。

肝纤维化是指各种致病因素引起肝脏慢性损伤和炎症, 刺激大量细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 释放, ECM 合成和降解失衡, 导致 ECM 过度沉积的结果, 肝纤维化是多种慢性肝病共同的病理基础, 也是慢性肝病向肝硬化、肝癌发展的重要环节^[3]。肝纤维化与肝脏的慢性炎症反应紧密相关, 而作为炎症反应触发器的 TLRs 在肝纤维化的发生、发展过程中发挥重要作用。

1 TLRs

TLRs 是一组重要的模式识别受体, 最早于 1988 年在果蝇体内发现。迄今为止, 人体内共发现 10 个 TLRs (TLR1~TLR10), 小鼠体内共有 12 个 TLRs (TLR1~TLR9, TLR11~

TLR13)^[4]。TLRs 构成机体防御病原体入侵的第一道屏障, 主要表达于肥大细胞、巨噬细胞、树突细胞、上皮细胞、成纤维细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK)、 $\gamma\delta$ T 细胞等表面^[1,5], 而在肝脏, 主要在肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs)、肝细胞和 Kupffer 细胞 (KCs) 上表达。TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6 和 TLR10 定位于细胞表面, 而 TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 则定位于细胞内的内涵体、溶酶体等。

TLRs 是一种高度保守的 I 型跨膜蛋白, 它分为胞外区、跨膜区及胞内区 3 个功能区。胞外区由富含亮氨酸的重复序列 (leucine-rich repeats, LRRs) 组成, 非 LRR 序列在其间分隔。髓样分化因子 2 (myeloid differentiation factor-2, MD-2) 是一种辅助蛋白, 它在结构上有 2 个具有相对独立功能的结构域, 不仅能和 TLRs 的胞外区结合而定位于细胞表面, 还能参与对病原微生物的某些高度保守的特定分子结构即 PAMPs 的识别^[6], 从而增强受体的稳定性, 促进 TLRs 对配体识别的敏感性及反应性, 并能增强信号转导的效应。因此胞外区决定着 TLRs 与相关配体特异性结合的部位, 发挥着识别病原微生物或产物的作用。而胞内区是 TLRs 信号转导的核心区域, 其结构与人类白细胞介素-1 (interleukin 1, IL-1) 相似, 被称为 Toll/

IL-1R (TIR)结构域,是 TLR 与下游信号分子相互作用并介导下游信号传导的核心作用元件^[7]。

TLRs 作为一种模式识别受体,需与相应配体结合才能激活。按照来源其配体可分为外源性配体和内源性配体。外源性配体主要来自病原微生物,即 PAMPs,是微生物进化过程中的保守成分,其中位于细胞表面的 TLRs 主要识别微生物细胞膜成分,TLR1、TLR2 和 TLR6 主要识别 G⁺ 菌细胞壁成分,如肽聚糖、N-酰基脂蛋白、甘露聚糖、酵母聚糖、脂膜酸等,TLR4 则识别 G⁻ 菌细胞壁成分脂多糖(LPS),TLR5 识别细菌鞭毛蛋白,TLR10 则可识别位于李斯特菌和 A 型流感病毒上的配体;位于细胞内的 TLRs 主要识别细菌或病毒核酸,TLR3 识别病毒双链 RNA、小干扰 RNAs,TLR7 识别病毒单链 RNA,TLR8 识别病毒或细菌的 RNA,TLR9 识别非甲基化 DNA(CpG DNA)^[1,4]。内源性配体即 DAMPs,在细胞外基质降解、组织损伤、机体应激时释放,如高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、透明质酸、热休克蛋白等,大多数通过 TLR2 和 TLR4 介导^[8]。

2 TLRs 信号转导通路

髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)是 TLRs 信号转导途径中最主要的接头蛋白,它主要通过 TIR 与 TLRs/IL-1R 结合,向胞内传递信号,激活核因子- κ B(NF- κ B)等转录因子,引起多种炎性细胞因子及抗凋亡分子的释放,参与人体固有免疫^[9]。TLRs 信号通路可分为 MyD88 依赖信号通路和 Trif(Toll-interleukin-1 R domain-containing adaptor inducing interferon- β)依赖信号通路,除 TLR3 外,其他 TLRs 均通过 MyD88 信号通路传导,而 TLR4 信号则可通过 MyD88 和 Trif 两条信号通路下传,MyD88 和 Trif 依次触发多条促炎信号通路,包括 NF- κ B, JNK/AP1, ERK 和 P38 信号通路,也可通过干扰素调节因子 (IRF)激活干扰素信号通路^[10-11]。

TLR 激活还能触发调节性反馈环,称为 TLR 耐受 (TLR tolerance),对 TLR 活性的负调节通过一系列分子机制进行,包括影响 TLR 与配体的结合,TLR 水平下调和降解,抑制下游信号,通过染色质重塑、组蛋白修饰等改变 TLR 作用靶点结构等^[1]。

3 TLRs 对肝纤维化的调控作用

病毒性肝炎、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝炎所引起的慢性肝脏炎症是导致肝纤维化的主要原因,肝纤维化可进展成为肝硬化、肝细胞癌(HCC)和肝衰竭等终末期肝病。而 TLRs 通过识别 PAMPs 和 DAMPs,触发一系列炎症级联反应,在肝纤维化的发生、发展过程中具有重要作用。

3.1 TLR4 与肝纤维化 TLR4 属于细胞表面 TLRs,同时也是迄今为止研究最多的 TLRs,对人体免疫系统,尤其是固有免疫应答有重要调控作用。TLR4 在肝脏主要分布在 HSCs、肝内皮细胞、KCs 等,识别 LPS 和 DAMPs^[12]。

LPS 作为 TLR4 的主要外源性配体,是 G⁻ 细菌细胞壁的主要成分。LPS/TLR4 信号转导是一个十分复杂的过程。LPS 首先与 TLR4 的胞外区域结合,这个过程需要 LPS 结合蛋白(LBP)、CD14 和 MD-2 的参与。LPS 与 TLR4 结合后引起受体络合物的构象发生改变,进而引起胞内接头蛋白的聚集,最终引发信号级联反应,最终激活转录因子如 NF- κ B 和活化蛋白 1(AP-1) 及 IL 调节因子,这些转录因子能引起参与炎症反应、抗病毒应答、抗细菌应答及调控细胞生存和凋亡基因的转录^[13]。

基于解剖位置,肝脏不断受到通过门静脉进入的肠源性细菌成分,主要是 LPS 的刺激,而生理状态下的肝脏具有耐受低

水平 LPS 的能力,可避免产生持续性的肝脏炎症,TLR4、MD-2 和 MyD88 的低水平表达即可证实这一点。当慢性肝病患者肠源性细菌转位增加,血液循环中 LPS 水平上升,通过 TLR4 触发下游炎症反应,持续或重复性的肝损伤则可刺激肝细胞、HSCs 和 KCs 之间产生不良的相互作用,导致胶原蛋白和其他细胞外基质蛋白在肝脏的沉积,最终引起肝纤维化,因此,TLR4 在肝纤维化的形成过程中起到重要的调控作用,是各种病因导致肝纤维化的主要调节子^[1,8]。

Seki 等^[14]给大鼠饲喂大剂量非吸收性广谱抗生素,以有效抑制肠道中 LPS 进入肝脏,然后将大鼠胆道结扎(BDL)以造成肝纤维化模型,发现与对照组相比,在血浆 LPS 减少的同时,各项肝纤维化指标(collagen-1、Acta2、TGF β 1、TIMP1)均提示肝纤维化程度明显减轻。另有研究表明,槐果碱具有抗纤维化作用,主要机制是通过抑制体内促肝纤维化的细胞因子与 TLR4 的表达信号通路相关蛋白的表达,阻断 LPS 诱导的 TLR4 信号转导通路,影响 HSCs 的激活,减少炎症细胞因子的生成,如 IL-6 和 TNF- α ,达到槐果碱抗肝纤维化的作用^[15-16]。而不同肝纤维化动物模型中 TLR4、TLR4 结合分子 CD14、LPS 辅助受体 MD-2、MyD88 及 Trif 等的表达缺失可提高个体抗肝纤维化能力^[1],进一步证实了 TLR4 信号在肝脏炎症反应及肝纤维化形成过程中的关键作用^[1]。

此外,肝内皮细胞上的 TLR4 可调节纤维化相关新血管形成,但尚需在体内靶向性清除肝内皮细胞上的 TLR4 后加以证实^[17]。慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染,由于 TLR4 基因单核苷酸多态性(SNP)的存在,使患者对 LPS 的应答下降,可减轻肝纤维化进展程度^[18]。血管紧张素转化酶抑制剂-培哚普利和血管紧张素 II (Ang II)受体阻断剂-氯沙坦治疗肝纤维化大鼠后,其血清透明质酸和层黏连蛋白的含量明显下降,同时肝脏中 PDGF 和 TGF- β 1 表达下降,而 Ang II 在多种细胞中能直接促进 TLR4 的表达,如大鼠腹膜间皮细胞、小鼠系膜细胞等,说明培哚普利和氯沙坦可能通过拮抗 Ang II,从而抑制 TLR4 的表达,减轻肝组织的损害,进而发挥抗纤维化作用^[19]。另有研究表明,肠源性微生物成分激活 TLR4,可促进慢性肝脏疾病进展至 HCC^[20]。

除 LPS 外,TLR4 也被内源性配体——DAMPs 激活,如 HMGB1、热休克蛋白等。HMGB1 是 HMGB 家族的成员之一,是结合 DNA 的非组蛋白核蛋白,主要功能是体细胞转录调控。一方面,HMGB1 可以由多种细胞如巨噬细胞、单核细胞、NK 细胞、树突状细胞(DCs)、内皮细胞、血小板等分泌,另一方面,细胞坏死或损失后也可被动释放 HMGB1。有研究发现,HMGB1 与肝纤维化发生密切联系,呈现促肝纤维化效应,可上调肝纤维化进展关键细胞——HSCs 的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达水平,抑制降解胶原蛋白的基质蛋白酶-2 (MMP-2)活性,促进 HSCs 转化为成肌纤维细胞^[21];肝纤维化大鼠 HMGB1 水平上调,与胶原蛋白沉积密切相关,采用小干扰 RNA (siRNA)抑制 HMGB1 表达可减少转染 HSCs 合成 α -SMA 和生成胶原蛋白^[22];姜黄素通过减少 TLR2 和 HMGB1 的表达,抑制促炎症介质和 HSCs 的活化,达到有效治疗肝纤维化的目的^[23];HMGB1 可刺激 HSCs 的迁移,增强 JNK、PI3K/Akt 信号通路及 NF- κ B 的激活,但采用中和抗体阻断 TLR4 后,上述作用均受到抑制,说明 HMGB1 诱导下的 HSCs 增殖、迁移及促纤维化效应均依赖于 TLR4 信号转导通路^[24-25]。抑制 HMGB1/TLR4 结合或 HMGB1 的表达可能是肝纤维化治疗的潜在靶标。

3.2 TLR9 与肝纤维化 TLR9 是 TLRs 家族在人体中分布区域最为狭窄的,主要分布在 DCs 和 HSCs,属于细胞内

TLRs。TLR9 的主要配体是 CpG DNA,二者结合后通过 MyD88 依赖途径激活下游 IRAK/TRAF 通路,激活干扰素调节因子 7(IFN regulate factor 7,IRF7)使 IFN- α 水平升高,激活 NF- κ B 信号通路,分泌系列炎症因子,并激活 MAPK 通路^[26-27]。

研究发现,TLR9 既识别 CpG DNA,还可识别凋亡肝细胞释放的变性 DNA 片段,激活 HSCs,促进肝纤维化^[28];凋亡肝细胞释放的变性 DNA 片段,与细胞内 TLR9 结合,激活一系列信号级联,导致 HSCs 分化成为成肌纤维细胞,TGF- β 1 因子和 1 型胶原水平上调,且上调作用可被 TLR9 拮抗剂阻断;经 CCl₄、BDL、脂肪性肝病等造模处理后,TLR9 缺陷小鼠的肝纤维化程度较野生型小鼠更轻^[29-30]。通过非酒精性脂肪性肝动物模型研究发现,TLR-9 缺陷小鼠的脂肪性肝炎和肝纤维化程度较野生型小鼠更轻,IL-1 β 产生受到抑制。表达在 DCs 上的 TLR9 对于肝纤维化是关键因素,去除 DC 的动物肝纤维化明显减轻,CpG DNA 能够刺激纤维化肝脏的 DCs 产生 TNF- α 、IL-6 和其他化学因子,从而激活 HSCs^[31]。上述研究结果均提示 TLR9 具有促肝纤维化作用。

但另有研究表明,TLR9 还有抗肝纤维化的作用,TLR9 激活可抑制 CD8 细胞,刺激 NK 细胞增生,增加 NK 细胞的细胞毒性,肝 NK 细胞可通过直接杀死活化的 HSCs 起到抗肝纤维化的作用^[32],从而表现抗肝纤维化作用,而另一方面,具有促肝纤维化和促炎症作用, α -SMA 表达增加,ALT 血清水平升高。而且对于淋巴细胞和 HSCs 的 TLR9 激活也可产生不一样的效应,纤维化结果各异。因此 TLR9 对于肝纤维化的影响具有双重性,最后结局取决于二者之间达成的平衡^[33]。

3.3 其他 TLRs 与肝纤维化 TLR2 对于肝纤维化的影响存在争议。研究表明,给予高脂饮食后,TLR2 可导致肝损伤加重;BDL 或慢性 CCl₄ 给予后,TLR2 缺陷小鼠较野生型小鼠肝损伤降低;BDL 后的 TLR2 缺陷小鼠细菌转位减少,内毒素水平下降,可通过减少 TLR4 信号途径减轻肝纤维化^[34]。但也有研究指出,BDL 后,在肝损伤和降低肝纤维化方面,TLR2 缺陷小鼠与对照组无区别^[35]。

TLR3 信号是潜在的 I 型干扰素诱导剂,唯一不依赖 MyD88 的 TLRs,通过 IRF 激活干扰素信号通路。TLR3 的天然配体是病毒双链 RNA,合成的聚肌胞(Poly I : C)也是 TLR3 信号的激动剂,Poly I : C 可刺激肝 NK 细胞产生 IFN- γ ,诱导抗病毒、抗肿瘤及抗纤维化活性,Poly I : C 或 IFN- γ 可增强 NK 细胞的细胞毒性,刺激 NK 细胞杀死 HSCs,减轻肝纤维化,该效应在早期肝纤维化可观察到^[36],但在进展期肝损伤,NK 细胞/IFN- γ 的抗纤维化效应受到抑制,原因可能在于活化 HSCs 产生更多的 TGF- β 和细胞信号抑制子 1(SOCS1)^[26,37]。Poly I : C 不能减轻酒精性肝病模型由 CCl₄ 诱导的肝纤维化,慢性酒精作用使依赖 TLR3 的 NK 细胞对 HSCs 的杀伤作用受到抑制,因此,在进展性肝病和酒精性肝病,肝纤维化加重的机制之一即 TLR3 介导的 NK 细胞活性降低^[26]。

4 展 望

肝纤维化的发生是继发于肝脏炎症或细胞损伤后的修复反应,几乎所有的慢性肝脏损害的患者均可发生。随着研究地深入,人们逐渐认识到 TLRs 与肝纤维化的发生、发展密切相关,但是由于对其认识尚且不够全面,需要进一步探索 TLRs 对肝纤维化的作用机制,为肝纤维化日后的治疗提供更明确的思路。希望在不久的将来,TLRs 成为治疗肝纤维化的新的药物干预靶标。

参考文献

- [1] Huebener P, Schwabe RF. Regulation of wound healing and organ fibrosis by toll-like receptors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(7): 1005-1017.
- [2] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity[J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783-801.
- [3] Friedman SL. Hepatic fibrosis-Overview[J]. *Toxicology*, 2008, 254(3): 120-129.
- [4] Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways[J]. *Front Immunol*, 2014, 5(5): 461.
- [5] Fukata M, Arditi M. The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation[J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(3): 451-463.
- [6] Novák K. Functional polymorphisms in Toll-like receptor genes for innate immunity in farm animals[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2014, 157(1/2): 1-11.
- [7] Lin L, Jiao J, Hu MD, et al. The new progress of toll-like receptor in the organ transplantation immune tolerance research[J]. *Medical Recapitulate*, 2014, 22(11): 4033-4036.
- [8] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-820.
- [9] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-384.
- [10] Sekine Y. Novel adaptor protein, STAP-2 functions as a signal modulator in immune system [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2010, 130(6): 769-775.
- [11] 钟大鹏, 艾智华. Toll 样受体: 免疫治疗的新进展[J]. *西南军医*, 2014, 16(1): 59-61.
- [12] Carotti S, Guarino MP, Vespasiani-Gentilucci U, et al. Starring role of toll-like receptor-4 activation in the gut-liver axis[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015, 6(4): 99-109.
- [13] Shibata T, Motoi Y, Tanimura N, et al. Intracellular TLR4/MD-2 in macrophages senses Gram-negative bacteria and induces a unique set of LPS-dependent genes [J]. *Int Immunol*, 2011, 23(8): 503-510.
- [14] Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis[J]. *Nat Med*, 2007, 13(11): 1324-1332.
- [15] Qian H, Shi J, Fan TT, et al. Sophocarpine attenuates liver fibrosis by inhibiting the TLR4 signaling pathway in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1822-1832.
- [16] Song CY, Zeng X, Wang Y, et al. Sophocarpine attenuates toll-like receptor 4 in steatotic hepatocytes to suppress pro-inflammatory cytokines synthesis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(2): 405-412.
- [17] Jagavelu K, Routray C, Shergill U, et al. endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver[J]. *Hepatology*, 2010, 52(2): 590-601.
- [18] Li Y, Chang M, Abar O, et al. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(4): 750-757.

- [19] 金英顺,洪英礼,崔镇花,等. 血管紧张素及其受体在慢性环孢素 A 肾毒性大鼠肾组织中的表达[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(12): 1286-1290.
- [20] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4): 504-516.
- [21] Li LC, Gao J, Li J. Emerging role of HMGB1 in fibrotic diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(12): 2331-2339.
- [22] Ge WS, Wu JX, Fan JG, et al. Inhibition of high-mobility group box 1 expression by siRNA in rat hepatic stellate cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(36): 4090-4098.
- [23] Tu CT, Yao QY, Xu BL, et al. Protective effects of curcumin against hepatic fibrosis induced by Carbon tetrachloride; modulation of high-mobility group box 1, Toll-like receptor 4 and 2 expression[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(9): 3343-3351.
- [24] Wang FP, Li L, Li J, et al. High mobility group Box-1 promotes the proliferation and migration of hepatic stellate cells via TLR4-Dependent signal pathways of PI3K/Akt and JNK[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64373.
- [25] Zhang Z, Lin CZ, Friedman SL, et al. High mobility group BOX1 activates toll-like receptor 4 signaling in hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4S): 1265A.
- [26] Seki E, Park E, Fujimoto J. toll-like receptor signaling in liver regeneration, fibrosis and carcinogenesis[J]. *Hepatology Res*, 2011, 41(7): 597-610.
- [27] Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(Suppl 1): 38-42.
- [28] Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(4): 402-410.
- [29] Watanabe A, Hashmi A, Gomes DA, et al. Apoptotic hep-
- atocyte DNA inhibits hepatic stellate cell chemotaxis via toll-like receptor 9[J]. *Hepatology*, 2007, 46(5): 1509-1518.
- [30] Göbele E, Mühlbauer M, Dorn C, et al. Role of TLR9 in hepatic stellate cells and experimental liver fibrosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(2): 271-276.
- [31] Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, et al. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1): 323-334.
- [32] Muhanna N, Abu Tair L, Doron S, et al. Amelioration of hepatic fibrosis by NK cell activation[J]. *Gut*, 2011, 60(1): 90-98.
- [33] Abu-Tair L, Axelrod JH, Doron S, et al. Natural killer Cell-Dependent Anti-Fibrotic pathway in liver injury via Toll-Like receptor-9[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82571.
- [34] Hartmann P, Haimerl M, Mazagova M, et al. Toll-like receptor 2-mediated intestinal injury and enteric tumor necrosis factor receptor I contribute to liver fibrosis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1330-1340.
- [35] Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis[J]. *Nat Med*, 2007, 13(11): 1324-1332.
- [36] Radaeva S, Sun R, Jaruga B, et al. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2): 435-452.
- [37] Jeong WI, Park O, Suh YG, et al. Suppression of innate immunity (natural killer cell/interferon- γ) in the advanced stages of liver fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1342-1351.

(收稿日期: 2017-02-22 修回日期: 2017-04-17)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.042

DEC1 在肿瘤中的研究进展

王曼华¹综述, 徐 峰²审校

(1. 河南广播电视大学农医学院 450008; 2. 郑州大学第一附属医院消化内科 450052)

[关键词] 分化型胚胎软骨发育基因 1; 肿瘤; 表达

[中图分类号] R730.231

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)20-2856-03

分化型胚胎软骨发育基因 1(Differentiated embryo-ehondrocyte expressed gene 1, DEC1) 又称 Stra13、Bhlhb2、Sharp2 和 Bhlhe40。DEC1 蛋白具有碱性螺旋-环-螺旋(bHLH) 结构域, 属于 bHLH 类转录因子家族成员。DEC1 在人体大多数器官组织中均有不同程度的表达, 在机体各种生理功能中发挥重要作用, 参与细胞分化、细胞周期与昼夜节律调节、缺氧、应激反应等过程^[1-3]。近年来研究发现 DEC1 在很多肿瘤如肺癌、食管癌、胃癌、肝癌等均存在异常表达, 与肿瘤生长与凋亡调控因子有关, 可能参与了肿瘤的发生、发展。本文现对 DEC1 与各类型肿瘤关系的新近研究进展综述如下。

1 肺 癌

Liu 等^[4]通过免疫组织化学法检测 118 例非小细胞肺癌组织中 DEC1 的表达情况, 发现 DEC1 在肺癌组织中表达下调。唐娜等^[5]通过免疫组织化学法对 134 例非小细胞肺癌组织中 DEC1 和 cyclin D1 的表达情况进行检测, 发现 DEC1 在肺癌细胞核中阳性表达率明显低于癌旁正常组织细胞核阳性表达率, 且 DEC1 表达下调或缺失和肿瘤细胞低分化及高 TNM 分期有关, 其表达与 cyclin D1 表达呈负相关。赵思文等^[6]通过 siRNA 敲除肺癌细胞系 A549 内源性 DEC1 的表达, 发现 cyclin D1 表达上调, 肿瘤增殖能力明显增强。同时, 对肺