

·综述·

胆道闭锁 TGF β 1 诱导 EMT 相关通路研究进展赵一霖¹ 王皓洁¹ 综述 詹江华² 审校

全文二维码



开放科学码

【摘要】 胆道闭锁(biliary atresia, BA)是以肝内外胆管进行性炎症及纤维化为特征的疾病,其发病原因不明,可能与病毒感染、免疫损伤有关。BA 确诊后应先行 Kasai 手术,部分患者可恢复胆流,但纤维化过程并没有停止且影响 BA 预后。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)参与肝纤维化过程,EMT 在外界因素刺激下,极化的上皮细胞逐渐松解,转化成为具有间质细胞特征的细胞,导致肝纤维化进一步加重。转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF β 1)可诱导上皮-间质转化,其诱导 EMT 通过 TGF β 1/Smad 通路及不依赖 Smad 的其他 TGF β 1 信号通路。微小 RNA 可影响相关信号通路参与肝纤维化进程。本文将阐述 BA 中 TGF β 1 诱导 EMT 信号通路的研究进展,为抑制甚至逆转 EMT 进程、延缓肝纤维化提供思路。

【关键词】 胆道闭锁/病因学; 上皮-间质转化; 转化生长因子- β 1; 肝硬化

【中图分类号】 R722.1 R657.4

Recent advances of TGF β 1 induced EMT-related signaling pathways in biliary atresia. Zhao Yilin^{1,2}, Wang Haojie^{1,2}, Zhan Jianghua². 1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Pediatric Surgery, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China. Corresponding author: Zhan Jianghua, Email: zhanjianghua@163.com

【Abstract】 Biliary atresia (BA) is a disease characterized by progressive inflammation and fibrosis of intra/extrahepatic bile ducts. The cause of disease has remained elusive. It may be related with virus infection and immune response. The major treatment for BA is Kasai surgery while liver fibrosis is an important factor affecting the prognosis of Kasai surgery. Involved in the process of liver fibrosis, epithelial-mesenchymal transition (EMT) refers to that polarized epithelial cells are released gradually and transformed into cells with mesenchymal characteristics under stimulation. Transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) induces EMT through TGF β 1/Smad signaling pathway and other TGF β 1/non-Smad signaling pathways. And microRNA affects signaling pathways and participates in the process of liver fibrosis. This review was intended to elaborate the possible pathways associated with TGF β 1 inducing EMT in BA and to provide rationales for delaying liver fibrosis and inhibiting or even reversing EMT process.

【Key words】 Biliary Atresia/ET; Epithelial-Mesenchymal Transition; Transforming Growth Factor β -1; Liver Cirrhosis

胆道闭锁(biliary atresia, BA)以肝内外胆管进行性炎症及肝纤维化为特征,黄疸进行性加重为主要临床表现。病因尚不明确,与病毒感染、免疫反应关系密切^[1,2]。BA 诊断后应先行 Kasai 手术,部分患者恢复胆流后,肝纤维化并没有停止,自体肝

生存率较低,最终需要通过肝移植来挽救生命^[3]。延缓甚至逆转肝纤维化是治疗 BA 的重要环节。有研究证实,BA 肝纤维化与胆管上皮细胞发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)有关^[4]。EMT 是指分化成熟的极化上皮细胞在外界因素的刺激下,获得某些间质细胞的特征,使其具有更强的活性和迁移性,可促使实质器官纤维化^[5,6]。TGF β 1 是多功能超家族一员,可影响细胞分化及细胞生长。TGF β 1 在肝脏中表达较多,可引起肝脏中肝细胞、肝星状细胞、胆管上皮细胞发生 EMT,促进肝纤维化^[7-9]。研究表明,TGF β 1 可通过诱导 EMT 促进 BA 肝纤维化进展^[10-12]。肝纤维化

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.12.017

基金项目:国家自然科学基金(编号:81570471);天津市卫生行业重点攻关项目(编号:14KG129);新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01A12)

作者单位:1. 天津医科大学研究生院(天津市,300070);2. 天津市儿童医院外科(天津市,300134)

通信作者:詹江华, Email: zhanjianghua@163.com

的程度、肝内胆管闭锁程度是治疗胆道闭锁重要条件。Kasai 术后,持续进展性肝纤维化是影响自体肝生存率的重要因素,延缓肝纤维化的进程在 BA 治疗中起到非常关键的作用^[3]。

一、转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF $\beta 1$)

TGF β 是超因子家族中的一员,对细胞分化、细胞增生、胚胎发生、细胞凋亡等许多细胞反应有重要作用^[7]。TGF β 是一种分泌型同型二聚体蛋白,内含两个亚基,每个亚基含有 112 个氨基酸。保守的 Cys 残基形成的分子间二硫键将两个亚基连接成二聚体蛋白^[7,13]。TGF β 共有六种亚型:TGF $\beta 1 \sim$ TGF $\beta 6$ 。TGF $\beta 1$ 在肝脏中活性最高,可被缺氧、细胞外脂蛋白等刺激激活,对肝纤维化、肿瘤进展有重要作用^[14]。在 BA 肝内胆管纤维化中,可检测到 TGF $\beta 1$ 的异常升高^[7]。实验证明,在 BA 肝纤维化中,胆管上皮细胞 TGF $\beta 1$ 与 EMT 标记因子增多^[11]。由此可知,TGF $\beta 1$ 可诱导胆管上皮细胞上皮-间质转化,促进 BA 肝纤维化。TGF $\beta 1$ 的相关受体(transforming growth factor- $\beta 1$ receptor, T β R)、T β R I/T β R II 复合物与 TGF $\beta 1$ 结合,刺激 Smad 2/Smad 3 复合物形成,促进 EMT 进程^[7,9]。

二、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)

EMT 是指在外界因素的刺激下,成熟的极化上皮细胞间连接逐渐松解向纺锤体形状的间质细胞转化,转化后细胞具有间质细胞特征,有更强的活性和迁移性,可参与器官纤维化、组织愈合、癌症迁移等过程^[5,6,10,15]。随着间质细胞转化增多,上皮细胞标志因子如 E-钙黏蛋白、 α -连环素等会逐渐下调, α -SMA、成纤维细胞特异性蛋白-1、波形蛋白等间质细胞标志因子上调。其中 E-钙黏蛋白是上皮细胞间紧密结合的重要角色,E-钙黏蛋白的减少促进上皮组织松解,有利于向间质细胞转化^[6,16]。Zeisberg、Deng 等^[16,17]实验表明,肝星状细胞、肝细胞可发生 EMT。EMT 可引起肝纤维化,在 BA 中也有相关报道^[4,7,18]。在 Deng 等^[19]的实验中通过免疫组化、双标记免疫荧光实验,发现间质细胞相关因子 S100A4 及上皮细胞相关因子 CK-7 在 BA 纤维化胆管上皮细胞中共表达,且 S100A4 表达的升高与 CK-7 降低有关;S100A4 与胶原标记物 HSP47 在 BA 中也存在共表达细胞。Xiao 等^[20]发现 TGF $\beta 1$ 诱导 BA 肝纤维化后,CK-7 与 α -SMA 共表达于胆管上皮细胞,随着肝纤维化加重,共表达细胞逐渐减

少,表达 α -SMA 细胞逐渐增多,提示间质细胞比例升高。胆道结扎小鼠模型中同样发现 EMT 过程,伴随梗阻逐渐加重,间质细胞标记因子 α -SMA 在 14~21d 呈现一个峰值^[21]。EMT 过程通过促进间质细胞增多使细胞外基质(extracellular matrix, ECM)不断沉积,逐渐导致肝纤维化^[5,7,22]。若能够有效抑制或者逆转 EMT 进程,将很好地缓解甚至逆转 BA 肝纤维化,为提高患者自体肝生存率带来希望。

三、TGF $\beta 1$ 诱导 EMT 相关通路与肝纤维化关系
(一) TGF $\beta 1$ /Smad 通路

TGF $\beta 1$ /Smad 通路可诱导 EMT 产生。转化生长因子- $\beta 1$ 受体 I (transforming growth factor- $\beta 1$ receptor I, T β R I)、转化生长因子- $\beta 1$ 受体 II (transforming growth factor- $\beta 1$ receptor II, T β R II)在人类基因组中由 5~7 个基因编码,由相似的跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶构成。T β R I 前二聚体与 T β R II 二聚体形成的异四聚体具有活化功能。在各种因素刺激下,TGF $\beta 1$ 与 T β R I/T β R II 复合物相连接,在富含甘氨酸、丝氨酸残基的近膜域中,T β R II 激酶将胞浆内 I 型受体中的丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化。磷酸化后的残基区域募集 Smad 2/Smad 3 复合物。T β R I 将募集的 Smad 2/Smad 3 复合物磷酸化,形成磷酸化-Smad 2/3 (p-Smad 2/3)^[10,13,22]。p-Smad 2/3 逐渐向 Smad 4 蛋白处移动形成 Smad 2/3/4 复合物且不断堆积。Smad 4 蛋白 MH1 结构域(N-末端结构域,MH1)上的氮端核定位信号进入细胞核,Smad 2/3/4 复合物与特定的 DNA 具有高度的转录调控功能,促进间质细胞转录因子增多,例如 Snail、Twist 等相关转化因子,从而促进间质细胞生成^[7,8,10,13]。间质细胞增多促进纤维组织表达,使 ECM 不断沉积,促进肝纤维化。丁美云等^[24]研究发现,在 BA 肝纤维化早期,TGF $\beta 1$ 、Smad2mRNA 表达较胆管扩张组明显增高,提示 TGF $\beta 1$ /Smad 信号通路参与 BA 肝纤维化过程。

EMT 转录过程可被微小 RNA (microRNA, miRNA)影响^[25]。在肝脏肿瘤中,miR-542-3-p 可以影响 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路^[26]。BA 肝纤维化中同样存在 miRNA 促进或抑制 EMT 的情况^[22];miR-29c 可以有效抑制小鼠胆管细胞中 TGF $\beta 1$ 诱导 EMT^[12];miR-200b 可以通过抑制 E-钙黏蛋白阻遏物锌指蛋白 1 促进 E-钙黏蛋白的生成,进而阻遏 EMT,减缓肝纤维化^[20]。

(二) TGF $\beta 1$ /ERK 通路

细胞外信号调节激酶 2 (extracellular regulated

protein kinase 2, ERK2) 属丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族, 还包括 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 2 (c-Jun N-terminal kinase 2, JNK2) 等, 是参与生长、分化和凋亡等多种细胞过程的信号通路。

相关实验发现, ERK2 与 JNK2 在 BA 组织汇管区及胆管上皮细胞中均呈阳性表达^[27]。在 TGFβ1 诱导 EMT 的过程中, 不仅可激活依赖 Smad 信号通路, 还可激活非依赖 Smad 信号通路。ERK 可以通过阻断 Smad2/3 复合物磷酸化及 Smad4 核易位过程, 进而影响 TGFβ1/Smad 通路发生 EMT^[28]。

诱导产生 EMT 的 TGFβ1/ERK 独立信号通路, 可直接通过 ERK 不依赖 Smad 引起 EMT。有关研究显示抑制 ERK 信号通路可抑制 EMT 进程^[29]。ERK 参与肝脏肿瘤细胞 EMT 的过程中, HepG2 细胞预先被 MEK1/2 抑制剂处理, TGFβ1 诱导之后 EMT 标志物波形蛋白的分泌明显减少, 说明 MEK1/2 对肝肿瘤细胞 EMT 有重要影响, 推测 TGFβ1 在肝脏细胞诱导 EMT 过程存在 MEK-ERK 通路的参与^[27]。有研究表明在 BA 中轮状病毒 (rhesus rotavirus, RRV) 可激活 MAPK 通路, ERK1/2、JNK1/2 磷酸化成倍数增加, 会促进病毒的复制, 加剧胆管的损伤^[30]。其引起胆管损伤的过程可能与 BA 纤维化中胆管上皮的纤维化过程有关。Lobeck 等^[31]的实验表明, ERK 通路参与 RRV 在胆管细胞中的复制。感染 RRV 之后的 BALB/C 小鼠用 ERK 激活抑制肽 I 处理, 结果有 66.7% 的小鼠出现胆道梗阻症状, 而对照组 (生理盐水组) 出现梗阻症状的比例为 100%, 21 d 死亡率也随着 ERK 被抑制而降低, 提示 ERK 参与 BA 肝纤维化过程。ERK 在 TGFβ1 的诱导下可使肝脏肿瘤细胞发生 EMT, 在 BA 中对纤维化同样有重要作用, 其在 BA 中的相关机制尚需进一步探索。

(三) TGFβ1/STAT3 信号通路

信号转换及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 与恶性肿瘤、细胞转化、EMT 有关。在肺癌和卵巢肿瘤中 STAT3 可在 JAK 激酶 (janus kinase, JAK) 诱导下参与 EMT 过程, 参与肿瘤细胞的侵袭和转移^[32]。

在 Lin 等^[33]的实验中, 利用 Western 及免疫印迹实验, 发现 TGFβ1 刺激后肝脏细胞中的波形蛋白、N-钙黏蛋白表达上调, 而 E-钙黏蛋白的表达下调; 同时发现 p-JAK、p-STAT3、Twist 表达增多; 而 STAT3 抑制剂 AG490 作用于 TGFβ1 诱导的肿瘤细胞后, 其间质细胞标志因子表达减少。其实验表明

STAT3、JAK、Twist 在 TGFβ1 的刺激下参与肝脏肿瘤细胞的 EMT 进程。Wang 等^[34]的实验中发现 TGFβ1 诱导肝脏肿瘤细胞之后, STAT3、p-STAT3 及波形蛋白的表达上调。在 EMT 过程中, TGFβ1 激活 JAK, 激活的 JAK 收集 STAT3 单体产生同源或异源二聚体; 随后, 细胞核和特定 DNA 序列调节靶基因的转录, 其过程与 Twist 有关^[29,33]。在 Luo 等^[35]的实验中, 通过建立基因数据库及进行相关实验, 发现 BA、原发性胆管炎、原发性硬化性胆管炎中存在包括 STAT3 在内的共同基因。Xiao 等^[36]的实验显示在 BA 肝组织免疫组化后可见 p-STAT3 核染色, 提示 STAT3 参与 BA 肝纤维化过程。BA EMT 进程还可由非 TGFβ1 诱导产生, 如 Notch 通路、Hh 信号通路、Wnt 通路等^[37,38]。

四、展望

Kasai 手术的广泛开展使 BA 患者获得更多的生存机会, 但肝纤维化仍可持续进展, 故自体肝生存率较低, 肝移植率较高。有效缓解甚至逆转肝纤维化是改善 BA 自体肝生存率的重要条件。TGFβ1 可通过 Smad 以及不依赖 Smad 信号通路诱导 EMT 发生, 促进肝纤维化进程。抑制 EMT 过程可缓解 BA 肝纤维化, 然而抑制 TGFβ1 的做法并不可取, TGFβ1 除诱导 EMT 外, 在炎症抑制、免疫调节等多个方面发挥重要作用, 抑制 TGFβ1 会同时抑制体内其他反应。抑制通路中的相关因子也可以抑制 EMT 进程。miR-200b 等相关 miRNA 可抑制甚至逆转 EMT, 其在肝脏肿瘤细胞中研究较多, 可为进一步拓展研究提供思路。间质细胞标记因子在纤维化过程中存在一个峰值, 说明在肝纤维化过程中, 可能存在 EMT 过程较活跃的特殊时期, 此时抑制通路相关因子延缓肝纤维化更加容易。目前 BA 肝纤维化相关通路研究远不及其他肝脏疾病, 其诱导 EMT 相关信号通路尚不明确。延缓纤维化过程除作用于转录因子外, 是否可以通过作用其细胞膜中 TGFβ1 相关受体而不影响 TGFβ1 在体内的其他重要功能, 或特异性截断信号自胞浆向细胞核中转导的过程来实现减缓肝纤维化的作用, 还有待发现更多特异性的相关因子来实现。

参考文献

- 1 Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, et al. Biliary atresia: clinical and research challenges for the twenty-first century [J]. Hepatology, 2018, 68 (3): 1163–1173. DOI: 10.1002/hep.

- 29 905.
- 2 Ortiz-Perez A, Donnelly B, Temple H, et al. Innate immunity and pathogenesis of biliary atresia[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:329. DOI:10.3389/fimmu.2020.00329.
- 3 余晨, 詹江华, 高伟, 等. 胆道闭锁 Kasai 术后肝移植患儿不同自体肝生存的临床与病理分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2017, 16(6):552-558. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.06.007.
Yu C, Zhan JH, Gao W, et al. Clinicopathological analysis with different native liver survivals for biliary atresia after Kasai[J]. *J Clin Ped Sur*, 2017, 16(6):552-558. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2017.06.007.
- 4 Harada K. Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity[J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(12):1243-1248. DOI:10.1007/s00383-017-4154-8.
- 5 Díaz R, Kim JW, Hui JJ, et al. Evidence for the epithelial to mesenchymal transition in biliary atresia fibrosis[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(6):908. DOI:10.1016/j.humpath.2007.05.021.
- 6 Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions[J]. *Clin Invest*, 2009, 119(6):1429-1437. DOI:10.1172/JCI36183.
- 7 高婷. TGF- β 1 信号通路相关蛋白在胆道闭锁肝脏中的表达及作用[D]. 天津:天津医科大学, 2017.
Gao T. Expression and significance of the TGF- β 1 signaling pathways related protein in biliary atresia[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2017.
- 8 Chen J, Zhu HD, Liu QM, et al. DEPTOR induces a partial epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis via autocrine TGF β 1 signaling and is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):273. DOI:10.1186/s13046-019-1220-1.
- 9 Zhang S, Sun WY, Wu JJ, et al. Decreased expression of the type III TGF- β receptor enhances metastasis and invasion in hepatocellular carcinoma progression[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4):2373-2381. DOI:10.3892/or.2016.4615.
- 10 高婷, 詹江华, 丁美云, 等. 整合素 $\alpha\beta$ 8、p38 及 ERK1/2 在胆道闭锁患儿肝脏中的表达及意义[J]. *天津医药*, 2016, 44(7):821-824. DOI:10.11958/20160362.
Gao T, Zhan JH, Ding MY, et al. Expression and significance of integrin $\alpha\beta$ 8, p38 and ERK1/2 in liver of children with biliary atresia[J]. *Tianjin Med J*, 2016, 44(7):821-824. DOI:10.11958/20160362.
- 11 Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3):178-196. DOI:10.1038/nrm3758.
- 12 Wang JY, Cheng H, Zhang HY, et al. Suppressing microRNA-29c promotes biliary atresia-related fibrosis by targeting DNMT3A and DNMT3B[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24:10. DOI:10.1186/s11658-018-0134-9.
- 13 Schmierer B, Hill CS. TGF β -SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(12):970-982. DOI:10.1038/nrm2297.
- 14 Triantafyllou EA, Mylonis I, Simos G, et al. Hypoxia induces pro-fibrotic and fibrosis marker genes in hepatocellular carcinoma cells independently of inflammatory stimulation and the NF- κ B pathway[J]. *Hypoxia (Auckl)*, 2019, 7:87-91. DOI:10.2147/HP.S235967.
- 15 刘东红, 林峰, 杨再兴, 等. 原发性胆汁性胆管炎肝内胆管上皮细胞 TLR4 及上皮-间质转化相关标志物的表达[J]. *温州医科大学学报*, 2018, 48(8):567-571. DOI:10.3969/j.issn.2095-9400.2018.08.005.
Liu DH, Lin F, Yang ZX, et al. Expression of TLR4 and epithelial-mesenchymal transition-related markers in intrahepatic biliary epithelial cells of patients with primary biliary cholangitis[J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2018, 48(8):567-571. DOI:10.3969/j.issn.2095-9400.2018.08.005.
- 16 Zeisberg M, Yang C, Martino M, et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition[J]. *Biol Chem*, 2007, 282(32):23337-23347. DOI:10.1074/jbc.M700194200.
- 17 Deng H, Wang HF, Gao YB, et al. Hepatic progenitor cell represents a transitioning cell population between liver epithelium and stroma[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 76(6):809-812. DOI:10.1016/j.mehy.2011.02.024.
- 18 Shen WJ, Chen G, Wang M, et al. Liver fibrosis in biliary atresia[J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(2):117-123. DOI:10.1007/s12519-018-0203-1.
- 19 Deng YH, Pu CL, Li YC, et al. Analysis of biliary epithelial-mesenchymal transition in portal tract fibrogenesis in biliary atresia[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(3):731-740. DOI:10.1007/s10620-010-1347-6.
- 20 Xiao Y, Zhou Y, Chen Y, et al. The expression of epithelial-mesenchymal transition-related proteins in biliary epithelial cells is associated with liver fibrosis in biliary atresia[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(2):310-315. DOI:10.1038/pr.2014.181.
- 21 胡传兵. BDL 所致小鼠胆道闭锁后肝脏纤维化相关生物分子的时序性变化[D]. 沈阳:中国医科大学, 2009.
Hu CB. The sequential changes of hepatic fibrosis relevant genes in rat biliary atresia induced by bile duct ligation[D]. Shenyang: China Medical University, 2009.
- 22 Zhao D, Luo Y, Xia Y, et al. MicroRNA-19b expression in

- human biliary atresia specimens and its role in BA-related fibrosis[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(3): 689-698. DOI: 10.1007/s10620-016-4411-z.
- 23 Lin YC, Luo HY, Wang X, et al. Flavanones from sedum sarmentosum bunge alleviate CCl₄-induced liver fibrosis in rats by targeting TGF- β 1/T β R/Smad pathway in turn inhibiting epithelial mesenchymal transition[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 3080837. DOI: 10.1155/2018/3080837.
 - 24 丁美云, 詹江华, 赵丽, 等. TGF- β 1、Smad2 在胆道闭锁肝纤维化中的作用[J]. 天津医药, 2016, 44(7): 810-813. DOI: 10.11958/20150242.
 - Ding MY, Zhan JH, Zhao L, et al. The effects of TGF- β 1 and Smad2 on liver fibrosis of biliary atresia[J]. Tianjin Med J, 2016, 44(7): 810-813. DOI: 10.11958/20150242.
 - 25 Zou YT, Li SY, Li ZL, et al. MiR-146a attenuates liver fibrosis by inhibiting transforming growth factor- β 1 mediated epithelial-mesenchymal transition in hepatocytes[J]. Cell Signal, 2019, 58: 1-8. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.01.012.
 - 26 Zhang T, Liu W, Meng W, et al. Downregulation of miR-542-3p promotes cancer metastasis through activating TGF- β /Smad signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 1929-1939. DOI: 10.2147/OTT.S154416.
 - 27 Liu L, Li NF, Zhang Q, et al. Inhibition of ERK 1/2 signaling impairs the promoting effects of TGF β 1 on hepatocellular carcinoma cell invasion and epithelial-mesenchymal transition[J]. Oncol Res, 2017, 25(9): 1607-1616. DOI: 10.3727/09650401X14938093512742.
 - 28 Jiang YF, Wu C, Boye A, et al. MAPK inhibitors modulate Smad2/3/4 complex cyto-nuclear translocation in myofibroblasts via Imp7/8mediation[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 406(1/2): 255-262. DOI: 10.1007/s11010-015-2443-x.
 - 29 Zhang L, Zhou J, Qin XK, et al. Astragaloside IV inhibits the invasion and metastasis of SiHa cervical cancer cells via the TGF β 1 mediated PI3K and MAPK pathways[J]. Oncol Rep, 2019, 41(5): 2975-2986. DOI: 10.3892/or.2019.7062.
 - 30 Jafri M, Donnelly B, McNeal M, et al. MAPK signaling contributes to rotaviral-induced cholangiocyte injury and viral replication[J]. Surgery, 2007, 142(2): 192-201. DOI: 10.1016/j.surg.2007.03.008.
 - 31 Lobeck I, Donnelly B, Dupree P, et al. Rhesus rotavirus VP6 regulates ERK-dependent calcium influx in cholangiocytes[J]. Virology, 2016, 499: 185-195. DOI: 10.1016/j.virol.2016.09.014.
 - 32 Wendt MK, Balanis N, Carlin CR, et al. STAT3 and epithelial? mesenchymal transitions in carcinomas [J]. JAK-STAT, 2014, 3(1): e28975. DOI: 10.4161/jkst.28975.
 - 33 Lin XL, Liu MH, Liu YB, et al. Transforming growth factor β 1 promotes migration and invasion in HepG2 cells: Epithelial-to-mesenchymal transition via JAK/STAT3 signaling[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(1): 129-136. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3228.
 - 34 Wang B, Liu T, Wu JC, et al. STAT3 aggravates TGF- β 1-induced hepatic epithelial-to-mesenchymal transition and migration[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 214-221. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.035.
 - 35 Luo Z, Jegga AG, Bezerra JA. Gene-disease associations identify a connectome with shared molecular pathways in human cholangiopathies[J]. Hepatology, 2018, 67(2): 676-689. DOI: 10.1002/hep.29504.
 - 36 Xiao YT, Wang J, Yan WH, et al. Dysregulated miR-124 and miR-200 expression contribute to cholangiocyte proliferation in the cholestatic liver by targeting IL-6/STAT3 signalling[J]. Hepatol, 2015, 62(4): 889-896. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.033.
 - 37 Mao YZ, Tang ST, Yang L, et al. Inhibition of the notch signaling pathway reduces the differentiation of hepatic progenitor cells into cholangiocytes in biliary atresia[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(3): 1074-1082. DOI: 10.1159/000493290.
 - 38 贾金富, 詹江华, 余晨, 等. Notch-1、Jagged-1、Hes-1 在胆道闭锁患儿肝纤维化中的表达及意义[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(5): 399-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.05.004.
 - Jia JF, Zhan JH, Yu C, et al. Expressions and significance of Notch-1, Jagged-1 and Hes-1 in liver fibrosis of children with biliary atresia[J]. Chin J Pediatr Surg, 2019, 40(5): 399-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.05.004.

(收稿日期: 2020-04-30)

本文引用格式: 赵一霖, 王皓洁, 詹江华. 胆道闭锁 TGF β 1 诱导 EMT 相关通路研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(12): 1189-1193. DOI: 10.12260/lexewkzz.2021.12.017.

Citing this article as: Zhao YL, Wang HJ, Zhan JH. Recent advances of TGF β 1 induced EMT-related signaling pathways in biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(12): 1189-1193. DOI: 10.12260/lexewkzz.2021.12.017.