

TGF- β 1 在不同原因致心肌纤维化中的作用

丁文金¹, 敖碧凤¹, 欧阳伟炜^{1,2}, 苏胜发², 卢冰²

1. 贵州医科大学附属肿瘤医院肿瘤科; 贵州省肿瘤医院肿瘤科, 贵阳 550004
2. 贵州医科大学肿瘤学教研室, 贵阳 550001

摘要 心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是一个复杂的病理过程,涉及多系统和多种不同机制,涉及多种细胞因子参与,其中转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是重要的促纤维化因子,在病理情况下可通过经典的TGF- β 1/smads通路诱导心肌纤维化的发生发展,并最终导致心力衰竭。本文综述了高血压、糖尿病、射线损伤、病毒性心肌炎导致MF的相关机制,阐述了TGF- β 1信号通路在MF中的作用。

关键词 心肌纤维化; TGF- β 1; 心脏成纤维细胞

心力衰竭的高发病率和致死率成为全球沉重的经济和社会负担。近年来国内外研究者普遍认为心脏重构是心力衰竭发生发展的根本原因,心脏重构是由包括心肌细胞、心脏成纤维细胞和细胞外基质参与、通过一系列复杂的细胞和分子途径激活所诱导的动态过程。而心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)与心脏重构有着本质的联系^[1]; MF是多种心血管系统疾病终末期的共同病理表现,有效地抑制或逆转是目前临床防止心力衰竭、心律失常及心源性猝死等严重不良事件的主要策略^[2]。其形成机制复杂,而细胞因子在其中起重要作用,其中,TGF- β 1被认为是重要的促纤维化因子,在病理情况下可通过多种通路诱导心肌纤维化的发生发展,并最终导致心力衰竭。

1 心肌纤维化的物质基础

MF的物质基础主要是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在诸多调控因素下发生改变,ECM包括纤维胶原蛋白、蛋白多糖、糖蛋白、糖胺多糖及弹力纤维等物质,是生物活性信号分子的储存库。ECM中纤维胶原蛋白是主要结构蛋白,I型和III型是构成心肌胶原网络的主要成分,分别为85%和10%。I型胶原具有张力,决定心肌的硬度;III型胶原的张力较I型胶原弱,但可形成良好的网状系统,决定心肌的弹性,主要功能是为心脏提供骨架支撑、传递信号到心肌细胞、促进心脏有序收缩。不同病因应激下胶原纤维的数量、分布及

排列发生改变均可导致纤维化的发生。

ECM主要源于心脏成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFBs),正常情况下,CFBs可以产生ECM调节蛋白——基质金属蛋白酶(MMPs)和它们的抑制剂——基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)。MMPs可降解ECM成分,而TIMPs可抑制MMPs的活性,有效调节ECM平衡。MF倾向时,CFBs能迅速感知ECM硬度,诱导MMPs表达,减少胶原沉积^[3],在保持ECM动态平衡中起至关重要的作用。在导致ECM动态失衡中心脏肌成纤维细胞起重要作用,Gabbiani于1971年首先鉴定并命名心脏肌成纤维细胞(cardiac myofibroblasts, MyoFBs),在正常心肌中不存在,仅在心脏受到损伤之后出现^[4],许多平滑肌细胞标记可以在MyoFBs中表达而不能在静止CFBs中表达。CFBs在病理情况下转化为MyoFBs,提高合成ECM的能力^[5],从而导致MF。

2 TGF- β 1在心肌纤维化中的作用

TGF- β 是1983年发现拥有30多个细胞因子的大家族。1985年TGF- β 基因克隆成功,并在大肠杆菌内得到表达。在哺乳动物中至少发现有TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 1 β 2 4个亚型^[6]。其中,TGF- β 1是目前研究与心肌纤维化关系最密切的一员。TGF- β 1是多功能的细胞因子,广泛参与炎症、ECM沉积、细胞增殖、分化和生长等多种细胞功能的调节。活化的TGF- β 1通过细胞受体系统介导发挥作用,

收稿日期:2015-04-14;修回日期:2015-11-30

基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合LH字[2014]7135)

作者简介:丁文金,硕士研究生,研究方向为胸部肿瘤基础与临床,电子信箱:383433889@qq.com;欧阳伟炜(通信作者),教授,研究方向为肿瘤基础与临床,电子信箱:ouyangww103173@163.com;卢冰(通信作者),主任医师,研究方向为肿瘤放射治疗,电子信箱:lbgymaaaa@163.com

引用格式:丁文金,敖碧凤,欧阳伟炜,等. TGF- β 1在不同原因致心肌纤维化中的作用[J]. 科技导报, 2016, 34(2): 221-225; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2016.2.037

TGF- β 1受体是存在于细胞表面上的跨膜糖蛋白,目前公认的TGF- β 1受体主要有3种(TGF- β RI、RII、RIII)^[7],其主要生物作用有:1)调节胶原合成:CFBs是心肌TGF- β 1的细胞起源,TGF- β 1对体外培养CFBs有很强影响,可增加I、III型胶原mRNA,主要增加I型胶原在细胞中的合成;2)调节组织修复:在许多组织中TGF- β 1的产物构成纤维化的基础,并改变至少6个心肌基因;3)调节基质:调节ECM蛋白,增加纤维蛋白、胶原和蛋白聚糖合成,并通过降低蛋白合成和增加蛋白酶抑制物水平而阻滞基质降解;4)在心脏肥大过程中的过度表达先于纤维蛋白,I、III型胶原增加,在心肌细胞和CFBs中TGF- β 1也能自身合成分泌,并通过降低胶原酶表达而降低ECM蛋白的降解。

经典TGF- β 1诱导的胞内信号的配体是由SMAD家族蛋白介导的。基于它们的功能差异,SMAD家族被分成3个基因,即是受体相关的Smad(R-Smads),协同Smad蛋白(联合Smads)和抑制性Smad蛋白(ISMADs)^[8]。除了这个经典SMAD依赖性TGF- β 1的信号传导途径,TGF- β 1还可以通过其他非经典的信号通路激活,包括ERK、JNK、p38/MAPK和小分子GTP酶等通路。除自身的致纤维化作用外,TGF- β 1还诱导其他细胞因子合成,如血小板衍生生长因子、肿瘤坏死因子、成纤维细胞生长因子等,并通过这些因子进一步促进心肌纤维化的发展^[9]。另外,TGF- β 1通过调节解耦连蛋白影响线粒体能量代谢,也可导致MF的发生。既往研究认为,TGF- β 1致MF作用可能仅局限在心房,因为TGF- β 1抑制转基因鼠心室成纤维细胞DNA的表达。然而越来越多的研究发现,TGF- β 1对心室同样具有致纤维化作用^[10,11]。

然而也有报道,应用TGF- β 1中和抗体非特异性阻断TGF- β 1可使小鼠的MF加重,其原因可能与蛋白水解酶抑制剂的减少和TGF- β 1的靶分子-纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂-1和MMPs活性的增加有关^[12]。还有报道,在马凡氏综合征小鼠模型中减少Smad4基因的表达,阻断TGF- β 1信号传导途径,反而加重主动脉瘤和夹层动脉瘤而导致其过早的死亡^[13]。此外,慢性心肌病的患者长期抑制TGF- β 1信号系统,减轻肥厚和纤维化的同时也对机体的免疫调节产生干扰。因此,确定合适的治疗靶点,需要更进一步了解TGF- β 1负责纤维化和免疫调节的作用机制,选择性地抑制纤维化的信号途径。TGF- β 1对纤维化有双向调节作用,以下从不同病因介绍TGF- β 1与心肌纤维化形成的关系。

3 不同原因致心肌纤维化与TGF- β 1的关系

3.1 高血压致心肌纤维化

在诱发MF的众多因素中,高血压是最主要因素之一,多项研究均表明,TGF- β 1/Smads信号通路是介导高血压MF的重要通路。如对自发性高血压大鼠(SHR)的研究发现,SHR血管中TGF- β 1的mRNA表达及蛋白水平较正常血压大鼠高,TGF- β 1过表达可诱导SHR中血管平滑肌细胞的增殖,且

随着MF的进展,TGF- β 1的mRNA表达逐渐增加,而Smad7蛋白表达逐渐减少,提示SHR的心室重构与TGF- β 1/Smad通路有关。Dean等^[14]在大鼠心梗模型中,发现TGF- β 1的mRNA和蛋白表达在心肌梗死后1周升高最明显,主要表达在梗死灶的边缘区域及瘢痕形成处,此种不同时间及心脏不同部位表达的差异性提示TGF- β 1主要参与心肌梗死急性炎症反应和损伤修复。Gong等^[10]观察到,横向主动脉缩窄致压力超负荷小鼠中,左心室过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)蛋白水平下降,但在小鼠中显性诱导型人TGF- β II型受体,其TGF- β 信号传导被阻止后左心室PPAR γ 蛋白表达增加,数据提供了强有力的证据表明TGF- β 1直接抑制PPAR γ 在CFBs的转录机制和表达。蔡辉等^[15]采用腹主动脉缩窄术制备压力负荷增加大鼠心肌纤维化模型,8周末检测TGF- β 1蛋白水平与正常对照组相比明显升高,说明TGF- β 1参与高血压致MF过程,为MF治疗提供靶点。动物实验与人群结果相似,高血压患者血浆中总TGF- β 1和活化的TGF- β 1水平均较正常血压者显著升高,且与高血压引发的心肾等靶器官损害有关,这种变化与血压有明显相关性^[16]。

上述结果表明,TGF- β 1不仅参与高血压致MF的过程,而且与时间因素及通路中其他因子相关。

3.2 糖尿病致心肌纤维化

现已证实,TGF- β 1/Smads信号转导通路异常激活及ECM的过度沉积与糖尿病心肌纤维化关系密切^[17]。TGF- β 1是最强有力的致心肌纤维化的细胞因子,在糖尿病患者中,高血糖诱导的氧化应激可上调TGF- β 1表达,进一步诱导CFBs增殖,促进胶原合成,抑制胶原降解,加剧MF的发生和发展^[18]。王国贤等^[19]将CFBs根据不同培养液分为正常糖组、高糖组 and α -硫辛酸干预组(高糖+不同浓度 α -硫辛酸),研究结果显示,高糖组CFB中TGF- β 1蛋白表达水平显著高于正常糖组,说明糖尿病MF可能与TGF- β 1过度表达有关,经不同浓度 α -硫辛酸干预后TGF- β 1表达显著减少,说明 α -硫辛酸可降低糖尿病心肌病中TGF- β 1的表达,从而缓解糖尿病心肌病的发生与发展。解辉等^[20]用18只糖尿病(diabetes mellitus, DM)大鼠心肌模型1个月组(DM1组)、3个月组(DM3组)、6个月组(DM6组)与正常大鼠心肌对比,结果显示:DM6组心肌胶原总含量明显高于DM1组和DM3组;与对照组比较,DM3组心肌胶原蛋白I表达伴随TGF- β 1的表达开始明显增加,各组大鼠心肌横切面可见粗大胶原纤维相互连接成网状,排列紊乱,分布不均,说明TGF- β 1参与了MF发生的过程。Tokudome等^[21]将心脏成纤维细胞置于高糖溶液中培养,结果发现高糖能增加TGF- β 1mRNA表达,胶原合成加速,并且胶原增加程度与TGF- β 1mRNA水平增加一致。

3.3 放射致心肌纤维化

放射性MF在胸部肿瘤(特别是淋巴瘤、乳腺癌)放疗后长期存活的患者问题日益显著,已经受到广泛关注。为降低

辐射诱发心脏疾病潜在的风险,一方面,应全面地了解辐射诱发心脏疾病的放射生物学机制;另一方面,研究患者体内的确定剂量分布,精确照射,避免心脏受照射影响,同时还有其他因素参与,如个体差异等。多项研究提示,放射性MF这种慢性激活过程可能与细胞因子的异常分泌关系密切,并认为TGF- β 1是目前在放射性纤维化过程中起关键作用的细胞因子之一。Boerma等^[22]予以大鼠心肌细胞单次照射15 Gy,照射后的4 h及48 h均出现TGF- β 1的表达增高,进而表明TGF- β 1与放射性心脏损伤的发生有关。Bart等^[23]以确定每日分次剂量2 Gy照射大鼠CFBs,在连续5 d后,TGF- β 1和成纤维细胞生长因子FGF-2分别略微上调,证明常规剂量分割照射可能造成MF,且与TGF- β 1表达增多相关。Sridharan等^[24]用雄性SD大鼠接受局部心脏照射的单剂量18 Gy制备放射性心脏损伤模型,观察照射后6个月,TGF- β 1的表达增多,并有心脏功能的变化和MF形成,表明TGF- β 1直接参与辐射引起心脏不良重塑的生物学机制。Gao等^[25]将32只SD大鼠随机分为3组(对照组,15 Gy照射组和18 Gy照射组),实验动物胸部用直线加速器照射,3个月后Masson染色显示大鼠心脏受照射后出现显著心肌变性、坏死、纤维化,TGF- β 1蛋白的表达照射组比对照组显著增高($P < 0.05$)。Gu等^[26]采用X射线1~2 Gy照射CFBs后,观察发现内质网形态明显改变,TGF- β 1和I型胶原在照射48 h后表达水平增加,其蛋白质合成功能不平衡,并逐渐出现纤维化。Martin等^[27]认为,放射性纤维化可简单地分为早期纤维化和晚期纤维化。组织学切片提示胶原纤维增生及心肌细胞变性不断加重,瘢痕形成逐渐明显,但在TGF- β 1分泌高峰期使用抗纤维化药物对其水平进行抑制,可能对组织纤维化形成产生预防作用。放射线导致细胞器的损伤,信号通路调节异常,逐渐演变为纤维化,从微观到宏观均可看出TGF- β 1与放射性纤维化的形成密切相关,且存在时间-剂量-效应关系。

3.4 病毒性心肌炎致心肌纤维化

近年来研究表明,心肌间质纤维化是病毒性心肌炎重要的病理改变,MMPs的活性异常将导致心肌胶原过度沉积,导致MF。像其他纤维化疾病一样,病毒性心肌炎MF也有ECM的异常增生。华军益等^[28]探讨心脏内皮间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)与急性病毒性心肌炎MF形成的关系,28只Balb/c小鼠随机分为对照组、心肌炎组和心肌炎+重组人骨形成蛋白7干预组,结果与对照组比较,心肌炎组小鼠心肌坏死区出现明显MF,同时TGF- β 1表达明显增高,说明TGF- β 1介导EndMT参与的急性病毒性心肌炎MF的形成。Seeland等^[29]发现TGF- β 1一方面可使MMP-2、MMP-9表达升高,同时可使MMP-1、MMP-3表达减少,导致细胞外基质沉积。江东华等^[30]筛选30例病毒性心肌炎患者作为实验组(18例为明确性心肌炎组,12例为界限性心肌炎组),结果显示病毒性心肌炎组心肌胶原纤维较对照组明显增多;TGF- β 1的表达水平明显增高,表明TGF- β 1的表达与

心肌胶原纤维增生呈正相关,可能在病毒性心肌炎MF过程中起重要作用。卢太苓等^[31]用雄性Balb/c 4周龄小鼠,重复感染柯萨奇病毒B3建立心肌炎模型,分别于初次接种病毒后第7、14、28、42天,留取心肌标本,测定小鼠不同时期心肌胶原容积分数(CVF)、TGF- β 1的蛋白及mRNA表达。结果显示在各时间点,实验组小鼠TGF- β 1的蛋白及mRNA表达均高于对照组,并随时间推移逐渐增高($P < 0.01$),且均与CVF呈正相关,表明TGF- β 1可能协同促进病毒性心肌炎MF的发生发展,为今后对MF的治疗提供新的靶点。Huang等^[32]采用小鼠感染柯萨奇病毒B3建立病毒性心肌炎模型,并设正常对照组,TGF- β 1 mRNA及蛋白的表达第7天升高,第14天达高峰,第28天较前稍下降。

以上临床常见4种病因导致MF均与TGF- β 1的高表达关系密切,那么从此靶点入手干预纤维化形成又取得了什么效果呢?

4 以TGF- β 1为靶点治疗心肌纤维化

Carretero等^[33]报道,AC-SDKP可抑制TGF- β 1诱导的人心脏成纤维细胞的分化。See等^[34]研究曲尼司特抗纤维化作用,结果显示曲尼司特可抑制大鼠心肌梗后心脏成纤维细胞胶原蛋白的产生及纤维化的形成,同时TGF- β 1的表达下调。同样,曲尼司特可抑制病毒性心肌炎导致的心肌纤维化,可能通过降低肥大细胞的数量,且TGF- β 1的mRNA和蛋白表达显著低于对照组($P < 0.05$)^[35]。安格洛昔C对压力超负荷心肌纤维化模型干预的结果是下调TGF- β 1的表达,并减轻纤维化程度^[36]。其他与TGF- β 1有关的抗心肌纤维化药物还有氟伐他汀、右丙亚胺、己酮可可碱、生育酚等均取得良好的效果。

另外,国内中医药在抗心肌纤维化的过程中也有突出贡献,如黄芪提取物黄芪甲苷IV对扩张性心肌病小鼠体内TGF- β 1和Smad2、Smad3、Smad4的表达均有抑制作用,可减轻纤维化,提示黄芪有抗MF的作用;苦参碱作用于心肌梗死引起的MF大鼠,可抑制TGF- β 1受体和Smad3的表达;蛇床子素、前列地尔、葛根素、丹参酮II、银杏叶提取物等^[37]可以明显抑制TGF- β 1的表达,干预纤维化形成。由此可见,中药有良好的抗MF作用,进一步从TGF- β 1/Smad通路入手,挖掘抗心肌纤维化的中药单体、单味中药或复方,是一个可行的思路与方向。

5 结论

MF的物质基础是ECM的过度沉积及错误排列,TGF- β 1参与的相关信号通路可通过促进ECM沉积、降解MMPs和TIMPs等途径促进MF的发生。导致心肌纤维化的因素众多,在上述4大因素与心肌纤维化的因果关系中,均有TGF- β 1及相关通路的参与,且以TGF- β 1介导的纤维化干预后能够抑制纤维化,甚至影响信号传导,那么就要深入研究TGF- β 1/

Smads 信号转导通路干预控不同位点在 MF 中的作用,有望为不同病因心肌病的治疗提供新的有效靶点,将对减轻 MF、改善心脏功能起到关键作用。

参考文献 (References)

- [1] Roger V L, Weston S A, Redfield M M, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community based population[J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2004, 292(3): 344-350.
- [2] Fedak P W, Vema S, Weisel R D, et al. Cardiac remodeling and failure from molecules to man (Part II)[J]. *Cardiovascular Pathology*, 2005, 14(2): 49-60.
- [3] Xie J, Zhang Q, Zhu T, et al. Substrate stiffness-regulated matrix metalloproteinase output in myocardial cells and cardiac fibroblasts: Implications for myocardial fibrosis[J]. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10(6): 2463-2472.
- [4] Baum J, Duffy H S. Fibroblasts and myofibroblasts: What are we talking about[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2011, 57(4): 376-379.
- [5] Krenning G, Zeisberg E M, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2010, 225(3): 631-637.
- [6] Massaoos J, Hata A. TGF-beta signalling through the Smad pathway[J]. *Trends in Cell Biology*, 1997, 7(5): 187-192.
- [7] Huang T, David L, Mendoza V, et al. TGF-beta signalling is mediated by two autonomously functioning TbetaRI: TbetaRII pairs[J]. *Embo Journal*, 2011, 30(7): 1263-1276.
- [8] Ross S, Hill C S. How the Smads regulate transcription[J]. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2008, 40(3): 383-408.
- [9] Huntgeburth M, Tiemann K, Shahverdyan R, et al. Transforming growth factor beta1 oppositely regulates the hypertrophic and contractile response to beta-adrenergic stimulation in the heart[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e26628.
- [10] Gong K, Chen Y F, Li P, et al. Transforming growth factor-beta inhibits myocardial PPARgamma expression in pressure overload-induced cardiac fibrosis and remodeling in mice[J]. *Journal of Hypertension*, 2011, 29(9): 1810-1819.
- [11] Miyasato S K, Loeffler J, Shohet R, et al. Caveolin-1 modulates TGF-beta1 signaling in cardiac remodeling[J]. *Matrix Biology*, 2011, 30(5-6): 318-329.
- [12] Alvira C M, Guignabert C, Kim Y M, et al. Inhibition of transforming growth factor beta worsens elastin degradation in a murine model of Kawasaki disease[J]. *American Journal of Pathology*, 2011, 178(3): 1210-1220.
- [13] Holm T M, Habashi J P, Doyle J J, et al. Noncanonical TGF beta signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice [J]. *Science*, 2011, 332(6207): 358-361.
- [14] Dean R G, Balding L C, Candido R, et al. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2005, 53(10): 1245-1256.
- [15] 蔡辉, 常文静, 赵凌杰, 等. 丹参酮IIA对压力负荷增加大鼠心肌纤维化的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(12): 1307-1311. Cai Hui, Chang Wenjing, Zhao Lingjie, et al. Effect of tanshinoneIIA on myocardial fibrosis in rats with pressure overload[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2013, 15(12): 1307-1311.
- [16] Torun D, Ozelsanck R, Turan L, et al. The relationship between obesity and transforming growth factor beta on renal damage in essential hypertension[J]. *International Heart Journal*, 2007, 48(6): 733-741.
- [17] Belmadani S, Bernal J, Wei C C, et al. A thrombospondin-1 antagonist of transforming growth factor-beta activation blocks cardiomyopathy in rats with diabetes and elevated angiotensin III[J]. *American Journal of Pathology*, 2007, 171(3): 777-789.
- [18] 张晓敏, 何继瑞. TGF-beta1/Smads 信号通路 with 糖尿病心肌纤维化[J]. *医学综述*, 2012, 18(11): 1644-1646. Zhang Xiaomin, He Jirui. TGF-beta1/Smads signaling pathway and diabetic myocardial fibrosis[J]. *Medical Overview*, 2012, 18(11): 1644-1646.
- [19] 王国贤, 刘珊珊, 李飞, 等. alpha-硫辛酸对高糖环境下心肌纤维细胞 TGF-beta1/Smads 信号通路的影响[J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2013, 23(2): 108-111. Wang Guoxian, Liu Shanshan, Li Fei, et al. Effects of alpha-lipoic acid on TGF-beta1/Smads signal transduction pathway in cardiac fibroblast under high glucose condition[J]. *Journal of Jiangsu University: Medicine Edition*, 2013, 23(2): 108-111.
- [20] 解辉, 潘晓黎, 吴伟. 糖尿病心肌病心肌细胞纤维化的病理改变[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(5): 374-376. Xie Hui, Pan Xiaoli, Wu Wei. The pathologic changes of myocardial fibrosis in diabetes mellitus cardiomyopathy[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2008, 10(5): 374-376.
- [21] Tokudome T, Horio T, Yoshihara F, et al. Direct effects of high glucose and insulin on protein synthesis in cultured cardiac myocytes and DNA and collagen synthesis in cardiac fibroblasts[J]. *Metabolism*, 2004, 53(6): 710-715.
- [22] Boerma M, Bart C, Wondergem J. Effects of ionizing radiation on gene expression in cultured rat heart cells[J]. *International Journal Radiation Biology*, 2002, 78(3): 219-225.
- [23] Boerma M, Schutte-Bart C I, Wedekind L E. Effects of multiple doses of ionizing radiation on cytokine expression in rat and human cells[J]. *International Journal Radiation Biology*, 2003, 79(11): 889-896.
- [24] Boerma M, Wang J, Sridharan V, et al. Pharmacological induction of transforming growth factor-Beta1 in rat models enhances radiation injury in the intestine and the heart[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70479.
- [25] Gao S, Wu R, Zeng Y. Up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in radiation-induced heart injury in rats[J]. *Radiation and Environmental Biophysics*, 2012, 51: 53-59.
- [26] Gu J, Liu K, Li H. Astragalus saponin attenuates the expression of fibrosis-related molecules in irradiated cardiac fibroblasts[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2014, 46(6): 492-501.
- [27] Jing L, Zhang J Z, Zhao L, et al. High-expression of transforming growth factor beta1 and phosphorylation of extracellular signal-regulated protein kinase in vascular smooth muscle cells from aorta and renal arterioles of spontaneous hypertension rats[J]. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2007, 29(2): 107-117.
- [28] 华军益, 张召才, 蒋旭宏, 等. 内皮间充质转化与急性病毒性心肌炎早期心肌纤维化的关系[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2012, 41(3): 298-304. Hua Junyi, Zhang Zhaocai, Jiang Xuhong, et al. Relationship between endothelial-to-mesenchymal transition and cardiac fibrosis in acute viral myocarditis[J]. *Journal of Zhejiang University: Medical sciences*, 2012, 41(3): 298-304.
- [29] Seeland U, Haeuselner C, Hinrichs R, et al. Myocardial fibrosis in transforming growth factor-beta(1) (TGF-beta1) transgenic mice is associated with inhibition of interstitial collagenase[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2002, 32(5): 295-303.
- [30] 江东华, 罗斌, 孔小平, 等. 病毒性心肌炎猝死心肌 MMP-9 和 TGF-beta1

- 表达与心肌纤维化的关系[J]. 中国法医学杂志, 2008, 23(3): 163-165.
Jiang Donghua, Luo Bin, Kong Xiaoping, et al. The expression of MMP-9, TGF- β 1 in the cases of sudden death due to viral myocarditis and their relationship with myocardial fibrosis[J]. Chinese Journal of Forensic Medicine, 2008, 23(3): 163-165.
- [31] 卢太琴, 路明, 刘运翠. 碱性成纤维细胞生长因子及转化生长因子 β 1在病毒性心肌炎小鼠中的表达[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(7): 677-681.
Lu Tailing, Lu Ming, Liu Yuncui. The expression of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor β 1 in virus myocarditis in mice[J]. The Journal of Clinical Pediatrics, 2014, 32(7): 677-681.
- [32] 黄林枫, 文纯, 谢圭, 等. 曲尼司特对病毒性心肌炎小鼠心肌纤维化的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1154-1161.
Huang Linfeng, Wen Chun, Xie Gui, et al. Effect of tranilast on myocardial fibrosis in mice with viral myocarditis[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2014, 16(11): 1154-1161.
- [33] Peng H, Carretero O A, Peterson E L, et al. Ac-SDKP inhibits transform-
ing growth factor- β 1-induced differentiation of human cardiac fibroblasts into myofibroblasts[J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2010, 298(5): H1357-H1364.
- [34] See F, Watanabe M, Kompa A R, et al. Early and delayed tranilast treatment reduces pathological fibrosis following myocardial infarction[J]. Heart, Lung and Circulation, 2013, 22(2): 122-132.
- [35] Huang L F, Wen C, Xie G, et al. Effect of tranilast on myocardial fibrosis in mice with viral myocarditis[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2014, 16(11): 1154-1161.
- [36] Gu W L, Chen C X, Huang X Y, et al. The effect of angoroside C on pressure overload-induced ventricular remodeling in rats[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2015, 22(7-8): 705-712.
- [37] Zhan C Y, Tang J H, Zhou D X, et al. Effects of tanshinone IIA on the transforming growth factor β 1/Smad signaling pathway in rat cardiac fibroblasts[J]. Indian Journal of Pharmacology, 2014, 46(6): 633-638.

Effects of TGF- β 1 on myocardial fibrosis due to different reasons

DING Wenjin¹, AO Bifeng¹, OUYANG Weiwei^{1,2}, SU Shengfa², LU Bing²

1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University; Department of Oncology, Guizhou Cancer Hospital, Guiyang 550004, China
2. Teaching and Research Section of Oncology, Guiyang Medical University, Guiyang 550001, China

Abstract Myocardial fibrosis (MF) is a complex pathological process, involving multiple systems, many different mechanisms and a variety of cytokines. Among those cytokines transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) is an important pro-fibrotic factor. In the pathological conditions by classical TGF- β 1/smads pathways myocardial fibrosis may be induced and developed eventually to heart failure. In this paper, high blood pressure, diabetes, radiation damage and viral myocarditis mechanisms leading to MF are reviewed, with a focus on the role of TGF- β 1 signaling pathway in the MF, so as to provide more specific and effective targets for the prevention and treatment of myocardial fibrosis and heart failure due to different reasons.

Keywords Myocardial fibrosis; TGF- β 1; cardiac fibroblasts

(责任编辑 吴晓丽)