

# 增生性瘢痕分子信号通路研究

韩玉丽<sup>1,2</sup>, 刘琪琪<sup>1,2</sup>, 李真<sup>1,2</sup>, 辛燕<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特 010110;

2. 内蒙古医科大学第三临床医学院皮肤性病科, 内蒙古 包头 014010)

**摘要:**增生性瘢痕是临床常见的皮肤纤维增生性疾病,因伤口过度愈合而形成的。其从外观和机体功能方面均给患者带来心理和生理上的痛苦,严重者甚至影响患者自信心,使其产生自卑心理。增生性瘢痕的形成机制虽未完全清楚,但伴随着相关研究的不断深化,目前关于该病发病机制的研究已经进入到细胞、分子和基因水平。其中转化生长因子- $\beta$ 1 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路、Hippo 信号通路、Notch 信号通路和 Hedgehog 信号通路参与了增生性瘢痕的形成过程,本文主要就上述信号通路在增生性瘢痕发病机制中的研究做一综述,旨在为进一步认识增生性瘢痕的发病机制提供参考。

**关键词:**增生性瘢痕;分子信号通路;TGF- $\beta$ 1

中图分类号:R622

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.22.011

文章编号:1006-1959(2019)22-0031-04

## Study on Molecular Signaling Pathway of Hypertrophic Scar

HAN Yu-li<sup>1,2</sup>, LIU Qi-qi<sup>1,2</sup>, LI Zhen<sup>1,2</sup>, XIN Yan<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, Inner Mongolia, China;

2. Department of Dermatology and Venereology, the Third Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Baotou 014010, Inner Mongolia, China)

**Abstract:** Hypertrophic scar is a common clinical skin fibrosis disease, which is formed by excessive wound healing. It brings psychological and physical pain to the patient in terms of appearance and body function. In severe cases, it even affects the patient's self-confidence and makes them feel inferior. Although the formation mechanism of hypertrophic scar is not fully understood, with the continuous deepening of related research, the current research on the pathogenesis of the disease has entered the cellular, molecular and genetic levels. Transforming growth factor- $\beta$ 1 signaling pathway, phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B/mammalian rapamycin target protein signaling pathway, Hippo signaling pathway, Notch signaling pathway and Hedgehog signaling pathway are involved in the formation of hypertrophic scar. This article mainly reviews the above-mentioned signaling pathways in the pathogenesis of hypertrophic scars, aiming to provide a reference for further understanding the pathogenesis of hypertrophic scars.

**Key words:** Hypertrophic scar; Molecular signaling pathway; TGF- $\beta$ 1

增生性瘢痕(hypertrophic scar)在皮肤受到创伤后的 3~4 周内发生,是由于大量结缔组织增殖和透明变性而形成的过度增长,系皮肤结缔组织对创伤的反应超过正常范围的表现<sup>[1]</sup>。据统计,皮肤创伤后增生性瘢痕的发病率可达 40%-70%,而烧伤后更高达 91%<sup>[2]</sup>。因此,无论在烧创伤科、整形科还是皮肤科,瘢痕都是临床医师关注的焦点<sup>[3]</sup>。目前的研究已经确定成纤维细胞和肌成纤维细胞是伤口愈合的病理生理学中的关键效应细胞,其生物学特性包括起源、增殖、迁移,都可对细胞外基质的收缩和调节产生重要影响,并影响增生性瘢痕的进展和消退。这些复杂过程涉及多种信号通路的执行和调节<sup>[4]</sup>。特别是转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ ) 信号通路<sup>[5]</sup>。此外磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B/mammalian rapamycin target protein, P13K/AKT/mTOR) 信号通

路、Hippo 信号通路、Notch 信号通路和 Hedgehog 信号通路也与增生性瘢痕的形成有关。本文主要对近年来上述信号通路在增生性瘢痕发病机制中的研究做一综述。

### 1 TGF- $\beta$ 1 信号通路

TGF- $\beta$  由内皮细胞、巨噬细胞、血小板等细胞分泌,是目前已知的与瘢痕过度增生关系最密切的细胞因子。TGF- $\beta$  包括 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2、TGF- $\beta$ 3 三种,三者中 TGF- $\beta$ 1 是与增生性瘢痕形成最密切的生物活性因子,它可以促进伤口愈合<sup>[6]</sup>。TGF- $\beta$ 1 可以通过 Smad 依赖性途径(TGF1/Smads 信号通路)和非 Smad 依赖性途径(P13-K/Akt/mTOR 信号通路、Hippo 信号通路、Notch 信号通路和 Hedgehog 信号通路)发挥上述的生物效应。

**1.1 TGF1/Smads 信号转导通路** Smad 是调节细胞内信号转导的蛋白质,它可对活化的 TGF- $\beta$  受体复合物作出应答<sup>[7]</sup>,是 TGF- $\beta$  信号传导的关键介质<sup>[8]</sup>。Smad 蛋白分为三种类型:①受体调节型 Smads (receptor regulatory smads, R-Smads),包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5 和 Smad8,能被细胞膜上 I 型受体激活,其中 Smad2 和 Smad3 是 TGF- $\beta$  转导通路中激酶受体的作用底物;②通用型 Smads(common

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(编号:2017MS0815)

作者简介:韩玉丽(1993.10-),女,内蒙古通辽人,硕士研究生,住院医师,主要从事皮肤肿瘤研究

通讯作者:辛燕(1969.10-),女,内蒙古包头人,硕士,主任医师,主要从事皮肤肿瘤研究

mediator smad, Co-Smad), 仅有 Smad4 能与活化的 R-Smads 相结合形成复合物; ③抑制型 Smads (inhibitory smads, I-Smads), 包括 Smad6 和 Smad7, 也能与细胞膜 I 型受体相结合, 竞争性抑制 Smad2、Smad3 活化, 阻断 TGF- $\beta$  信号的级联转导<sup>[9]</sup>。不同的 Smad 蛋白介导不同的 TGF- $\beta$  家族成员的信号转导。

机体受伤时, TGF- $\beta$ 1 通过与 TGF $\beta$  受体 I 和 TGF $\beta$  受体 II 结合形成易聚体复合物, 启动细胞内信号级联转导, 导致 Smad2 和 Smad3 的磷酸化, 并使 Smad2/3 与共同介体 Smad4 结合, 形成 Smad 异源寡聚体复合物, 即 Smad2/3/4 复合物, 随后转位到细胞核并触发靶基因转录, 调控胶原过度增殖导致瘢痕形成<sup>[10]</sup>。

增生性瘢痕中 Smad2/3 表达较正常皮肤增高<sup>[11]</sup>。有研究发现在博来霉素诱导的肺纤维化模型中, 敲除 Smad3 基因的大鼠 I 型胶原蛋白表达受到抑制、纤维化减慢<sup>[12]</sup>。目前多种药物能够通过阻断 Smad 通路改善增生性瘢痕。TGF- $\beta$  受体 I/II 双重抑制剂 LY2109761 通过阻断增生性瘢痕中成纤维细胞的 Smad3 磷酸化和核转录, 减少胶原的生成<sup>[13]</sup>。此外天然化合物和厚朴酚以剂量依赖性方式通过抑制 Smad2/3 的磷酸化降低增生性瘢痕成纤维细胞中 I 型胶原、III 型胶原和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白的 mRNA 和蛋白水平<sup>[14]</sup>。可见 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号转导通路在增生性瘢痕发病机制中起关键作用, 并且可能成为防治增生性瘢痕形成的重要靶点。

**1.2 促分裂原活化的蛋白激酶信号通路** 促分裂原活化的蛋白激酶 (Mitogen Activated Protein Kinase, MAPK) 属于苏/丝氨酸蛋白激酶, 能够被多种细胞外信号所激活, 参与细胞增殖、分化、凋亡等过程。目前已知的 MAPK 信号通路主要包括以下四条: 细胞外信号调节蛋白激酶 (Extra Cellular Signal Regulated Protein Kinase, ERK) 通路、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal Kinase, JNK) 通路、P38 通路以及大丝裂原活化蛋白激酶 (Big MAP Kinase, BMK)/ERKS 通路<sup>[15]</sup>。当细胞外刺激不同时, 激活的 MAPKs 信号通路也不同, 并参与不同的细胞反应。现有研究认为 ERK/MAPK 信号通路和 P38/MAPK 信号通路参与瘢痕的形成。

**1.2.1 ERK/MAPK 信号通路** ERK 是一类分布于细胞质内且具有丝氨酸和苏氨酸双重磷酸化能力的蛋白激酶, 主要包含两种亚型: ERK1 和 ERK2<sup>[16]</sup>。在生长活跃的增殖期瘢痕中 ERK1 和 ERK2 基因表达明显高于正常皮肤<sup>[17]</sup>。机体受到外伤时细胞刺激因子首先与细胞膜上特异性的受体相结合, 导致跨膜受体在细胞质中的酪氨酸残基端磷酸化, 受体被激活。从而招募生长因子受体结合蛋白, 生长因子受体结

合蛋白再移动至细胞质与受体结合过程中与 Ras 蛋白相互作用, 导致 Ras 蛋白活化, 进而通过级联反应磷酸化 Raf 蛋白激酶及下游的 ERK1/2, 活化的 ERK1/2 将信号转导至细胞核, 上调基因转录及蛋白翻译, 诱导细胞外基质合成相关基因的表达, 最后引起增生性瘢痕形成<sup>[18]</sup>。

**1.2.2 P38/MAPK 信号通路** P38MAPK 是一种酪氨酸磷酸化蛋白激酶, 是细胞信号通路的交汇点, 参与机体病理生理的调控<sup>[19,20]</sup>。在人真皮成纤维细胞中, TGF- $\beta$ 1 通过 P38MAPK 信号转导通路, 刺激胶原蛋白的产生<sup>[21,22]</sup>。Chai CY 等<sup>[23]</sup>通过体外研究发现: 来源于脂肪组织的干细胞通过抑制 P38/MAPK 途径, 降低了 I 型胶原、III 型胶原和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白的表达, 从而减少胶原沉积和瘢痕的形成。Li Y 等的研究<sup>[24]</sup>也证实了这一观点, 在体外和体内实验中抑制 P38/MAPK 信号转导通路可以减少胶原沉积和瘢痕形成。因此, 可以推测 MAPK 通过这两种主要的 MAPKs 通路产生过多的胶原, 导致增生性瘢痕形成。

**1.3 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路** Wnt 信号通路分为经典的  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 依赖性通路和非经典的  $\beta$ -catenin 非依赖性信号通路<sup>[24]</sup>。经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在细胞增殖、迁移和凋亡等过程起重要作用<sup>[25]</sup>。一旦 Wnt 信号通路激活, Wnt 蛋白与细胞表面卷曲蛋白受体和低密度脂蛋白结合, 抑制  $\beta$ -catenin 降解。累积的  $\beta$ -catenin 入核与 T 细胞因子/淋巴增强因子形成转录复合因子, 激活 Wnt 下游靶基因的转录<sup>[26]</sup>。有研究已经证实 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路存在相互作用, 并且二者能够进行相互调节<sup>[27]</sup>。Carre AL 等<sup>[28]</sup>通过建立小鼠创伤模型, 发现皮肤损伤后不久, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路表达增加。成纤维细胞的活化是依赖上调  $\beta$ -catenin 的 TGF- $\beta$ /Smad2/3 信号通路, 而纤维细胞的分化是通过 Smad 依赖的自分泌 TGF- $\beta$ <sup>[29]</sup>。可见 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在增生性瘢痕中具有重要的研究价值, 且可能成为治疗增生性瘢痕的潜在靶点。

## 2 P13K/Akt/mTOR 信号通路

P13K 是生长因子受体超家族成员中的一个重要信号转导通路的组成部分, 参与介导多种重要的生物事件, 如细胞骨架重组、细胞存活、细胞凋亡等<sup>[30]</sup>。AKT 又称 PKB 或 Rac, 在细胞存活和凋亡中起重要作用。mTOR 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 一方面可以调控基因转录、蛋白质翻译和细胞生长周期; 另一方面是 P13K/Akt 信号通路的关键因子, 并能激活下游底物, 发挥生物学活性<sup>[31]</sup>。

控制 P13K/Akt/mTOR 信号通路进而控制对成

纤维细胞纤连蛋白的表达<sup>[32]</sup>。Zhai XX 等<sup>[33]</sup>研究显示成纤维细胞中 PI3K、Akt 和 mTOR mRNA 及蛋白表达量明显高于正常皮肤组织成纤维细胞,而使用双重 mTOR 抑制剂能更有效地抑制细胞增殖和胶原蛋白表达<sup>[34]</sup>。这些变化提示 mTOR 信号通路可能参与增生性瘢痕的形成过程。

### 3 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路是高度保守的生长控制信号通路,参与调控细胞的生长、增殖和凋亡<sup>[35]</sup>,主要由以下四个部分构成:多重上游信号输入因子,核心激酶级联反应链,下游转录共激活因子 YES 相关蛋白(YAP)/具有 PDZ 结合基序(TAZ)及下游调节因子。Hippo 信号通路上游膜蛋白受体作为胞外生长抑制信号的感受器,一旦感受到胞外生长信号,多重上游信号输入因子就会激活核心激酶级联反应链,最终磷酸化下游效应因子 YAP 和 TAZ。而细胞骨架蛋白会与酸化后的 YAP 和 TAZ 结合,使它滞留在细胞质内,抑制 YAP/TAZ 的促增殖和抗凋亡<sup>[36]</sup>。

Hippo 信号通路的失活导致 YAP/TAZ 蛋白高表达可以使组织表现为细胞倍增时间及细胞周期缩短,从而使细胞增殖过度 and 凋亡不足,细胞数目增多<sup>[37]</sup>。Liu F 等<sup>[38]</sup>发现靶向敲除肺成纤维细胞的 YAP/TAZ 基因可抑制肺成纤维细胞的生长。提示 Hippo 信号通路与增生性瘢痕的形成可能有极大的关系。

### 4 Notch 信号通路

Notch 信号通路在皮肤角质形成细胞增殖、分化及其在创面愈合中的重要作用<sup>[39]</sup>,是由两个邻近细胞的 Notch 受体与配体相互作用而激活的。在信号转导过程中,Notch 受体与配体的结合导致了 Notch 受体的构象发生了改变,从而暴露 Notch 受体切割位点,被酶切以后就释放出具有核定位信号的 Notch 胞内结构域,随后进入到细胞核内,最后形成转录激活子,诱导靶基因的转录。受体与配体相互作用通过这样一系列的信号转导最终影响细胞的分化、增殖和凋亡<sup>[40]</sup>。

Kim JE 等<sup>[41]</sup>研究发现 Notch 在增生性瘢痕和瘢痕疙瘩中高表达,在正常皮肤中低表达或不表达。Li B 等<sup>[42]</sup>的研究也证实了这一点,并进一步发现局部应用 Notch 信号通路的抑制剂可以下调角质形成细胞中纤维化因子的产生。Wang P 等<sup>[43]</sup>通过建立兔耳瘢痕模型发现碱性成纤维细胞生长因子通过激活 Notch 信号转导通路在动物实验中抑制表皮干细胞向肌成纤维细胞分化,改善了伤口愈合质量减轻了瘢痕。说明 Notch 在 HS 发病机制中起着关键作用。

### 5 Hedgehog 信号通路

Hedgehog 信号通路是最先在黑腹果蝇中发现

的一条高度保守的信号通路,在组织更新及修复损伤中发挥重要作用<sup>[44]</sup>。Hedgehog 信号通路主要由分泌性糖蛋白配体和跨膜蛋白受体 Patched 组成,与其他信号通路一样,Hedgehog 信号通路激活也需要其自身配体和受体的特异性结合。当 Hedgehog 信号效应细胞接收到信号时,细胞表面表达的配体与受体特异性结合,激活转录因子,促进转录因子由细胞质转移到细胞核,最终激活 Hedgehog 信号通路<sup>[45]</sup>。Bohm M 等<sup>[46]</sup>报道应用环巴胺特异阻断 Hedgehog 信号通路后兔耳增生性瘢痕内血管内皮生长因子、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、I 型胶原表达降低,瘢痕增生得到抑制。因此阻断 Hedgehog 信号通路将可能成为一种治疗增生性瘢痕的理想的、有效的方法。

### 6 总结

增生性瘢痕的发病机制错综复杂,多种因素参与其中。上述的几种信号通路在瘢痕形成过程中发挥了非常重要的作用。本文仅对近年来与增生性瘢痕形成相关的分子信号通路做了简要的阐述,但各个信号转导通路的相关性和交叉性还需要进一步的研究。随着人们对细胞因子及相关信号通路研究的不断深入,关于增生性瘢痕的发病机制会越来越清楚以及发现的治疗靶目标也会越来越多。

### 参考文献:

- [1]赵辨.中国临床皮肤性病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2017:1577-1578.
- [2]Gauglitz GG,Korting HC,Pavlicic T.Hypertrophic scarring and keloids: patho mechanisms and current and emerging treatment strategies[J].Mol Med,2011,17(1-2):113-125.
- [3]夏照帆,吕开阳.中国临床瘢痕防治专家共识[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2017,12(6):401-408.
- [4]Lian N,Li T.Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications [J].Biomed Pharmacother,2016(84):42-50.
- [5]Zhu Z,Ding J,Shankowsky HA.The molecular mechanism of hypertrophic scar[J].Cell Commun Signal,2013,7(4):239-252.
- [6]Kiritsi D,Nyström A.The role of TGF $\beta$  in wound healing pathologies[J].Mech Ageing Dev,2018(172):51-58.
- [7]杨明.靶向调控 TGF $\beta$ /smad 通路中 smad4 蛋白对增生性瘢痕成纤维细胞的影响[D].昆明医科大学,2016.
- [8]Kamoto D,Do BH,Osman N.Smads linker region phosphorylation is a signalling pathway in its own right and not only a modulator of canonical TGF- $\beta$  signalling [J].Cell Mol Life Sci,2019(2019):1-9.
- [9]陈炎.TGF- $\beta$  信号中 R-Smads 磷酸酶在宫颈癌发生发展过程中的表达及作用机制研究[D].安徽医科大学,2018.
- [10]Pakyari M,Farrokhi A,Maharlooei MK.Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing[J].Adv Wound Care (New Rochelle),2013,2(5):215-224.
- [11]Sun Q,Guo S,Wang CC.Cross-talk between TGF- $\beta$ /Smad

pathway and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in pathological scar formation[J].Clin Exp Pathol,2015,8(6):7631-7639.

[12]Xie JL,Qi SH,Pan S.Expression of Smad protein by normal skin fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts in response to transforming growth factor beta1 [J].Dermatol Surg,2008,34(9):1216-1224.

[13]Wei G,Xu Q,Liu L.LY2109761 reduces TGF- $\beta$ 1-induced collagen production and contraction in hypertrophic scar fibroblasts[J].Arch Dermatol Res,2018,310(8):615-623.

[14]Zhao D,Wang Y,Du C.Honokiol Alleviates Hypertrophic Scar by Targeting Transforming Growth Factor- $\beta$ /Smad2/3 Signaling Pathway[J].Front Pharmacol,2017(8):206.

[15]王鹏.TGF- $\beta$ 1 介导 TGF- $\beta$ 1/Smad 及 ERK/MAPK 通路协同促进大鼠骨髓炎瘢痕形成的机制研究 [D]. 山东大学,2017.

[16]胡瑜.ERK1/2 蛋白信号在 BPD 新生鼠肺成纤维细胞增殖、转化及迁移中作用的研究[D].中国医科大学,2018.

[17]陈伟,付小兵,葛世丽.增生性瘢痕形成和成熟过程中细胞外信号调节激酶基因表达的变化 [J]. 中华创伤杂志,2004(1):48-49.

[18]Zhang X,Arnott JA,Rehman S.Src is a major signaling component for CTGF induction by TGF- $\beta$ 1 in osteoblasts[J].Cell Physiol,2010,224(3):691-701.

[19]Cuadrado A,Nebreda AR.Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling[J].Biochem J,2010,429(3):403-417.

[20]Chen Z,Chen Y,Pan L.Dachengqi Decoction Attenuates Inflammatory Response via Inhibiting HMGB1 Mediated NF- $\kappa$ B and P38 MAPK Signaling Pathways in Severe Acute Pancreatitis[J].Cell Physiol Biochem,2015,37(4):1379-1789.

[21]孙金玲,郑金旭,史小东,等.柴胡皂甙 D 通过调控 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路抑制人胚肺成纤维细胞增殖和胶原蛋白产生[J].细胞与分子免疫学杂志,2019,35(3):256-261.

[22]Du QC,Zhang DZ,Chen XJ.The effect of p38MAPK on cyclic stretch in human facial hypertrophic scar fibroblast differentiation[J].PLoS One,2013,8(10):e75635.

[23]Chai CY,Song J,Tan Z.Adipose tissue-derived stem cells inhibit hypertrophic scar (HS) fibrosis via p38/MAPK pathway[J].J Cell Biochem,2019,120(3):4057-4064.

[24]Li Y,Zhang W,Gao J.Adipose tissue-derived stem cells suppress hypertrophic scar fibrosis via the p38/MAPK signaling pathway[J].Stem Cell Res Ther,2016,7(1):102.

[25]Sun Q,Guo S,Wang CC,et al.Cross-talk between TGF- $\beta$ /Smad pathway and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in pathological scar formation[J].Int J Clin Exp Pathol,2015,8(6):7631-7639.

[26]Clark CE,Nourse CC,Cooper HM.The tangled web of non-canonical Wnt signalling in neural migration[J].Neurosignals,2012,20(3):202-220.

[27]张新,巨朝娟,张剑,等.形觉剥夺性近视模型大鼠巩膜成纤维细胞中 TGF- $\beta$ 1 表达及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的调控作用[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(4):861-866.

[28]Carre AL,Hu MS,James AW. $\beta$ -Catenin-Dependent Wnt Signaling: A Pathway in Acute Cutaneous Wounding [J].Plast Reconstr Surg,2018,141(3):669-678.

[29]刘佳琦.Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在 TGF- $\beta$ 1 诱导的真皮成纤维细胞向肌成纤维细胞表型转化中作用和机制的研究 [D].第四军医大学,2012.

[30]何俊洲.PI3K/AKT 信号通路在骨结核发病中骨破坏机制的研究[D].贵州医科大学,2016.

[31]赵滢,高立红,王楠,等.S100A4 基因沉默对人胃癌细胞中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路及 VEGF 表达的影响[J].解剖科学进展,2018,24(4):354-356.

[32]White ES,Sagana RL,Booth AJ.Control of fibroblast fibronectin expression and alternative splicing via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J].Exp Cell Res,2010,316(16):2644-2253.

[33]Zhai XX,Tang ZM,Ding JC.Expression of TGF- $\beta$ 1/mTOR signaling pathway in pathological scar fibroblasts[J].Mol Med Rep,2017,15(6):3467-3472.

[34]Huang S,Yang C,Li M.Effect of dual mTOR inhibitor on TGF $\beta$ 1-induced fibrosis in primary human urethral scar fibroblasts[J].Biomed Pharmacother,2018(106):1182-1187.

[35]Harvey KF,Zhang X,Thomas DM.The Hippo pathway and human cancer[J].Nat Rev Cancer,2013,13(4):246-257.

[36]张丽.Hippo 信号通路在病理性瘢痕发生机制中作用研究 [D].扬州大学,2017.

[37]Piccolo S,Dupont S,Cordenonsi M.The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond [J].Physiol Rev,2014,94(4):1287-1312.

[38]Liu F,Lagares D,Choi KM.Mechanosignaling through YAP and TAZ drives fibroblast activation and fibrosis[J].Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2015,308(4):L344-L357.

[39]张曼,李均.Notch 和 TGF 信号通路对话在肾间质纤维化的研究[J].临床肾脏病杂志,2019(9):705-709.

[40]姚卫君. Notch1 蛋白在正常皮肤、增生性瘢痕及皮肤瘢痕癌中的表达[D].郑州大学,2018.

[41]Kim JE,Lee JH,Jeong KH.Notch intracellular domain expression in various skin fibroproliferative diseases [J].Ann Dermatol,2014,26(3):332-337.

[42]Li B,Gao C,Diao JS.Aberrant Notch signalling contributes to hypertrophic scar formation by modulating the phenotype of keratinocytes[J].Exp Dermatol,2016,25(2):137-142.

[43]Wang P,Shu B,Xu Y.Basic fibroblast growth factor reduces scar by inhibiting the differentiation of epidermal stem cells to myofibroblasts via the Notch1/Jagged1 pathway [J].Stem Cell Res Ther,2017,8(1):114.

[44]Syed IS,Pedram A,Farhat WA.Role of Sonic Hedgehog (Shh) Signaling in Bladder Cancer Stemness and Tumorigenesis [J].Curr Urol Rep,2016,17(2):11.

[45]Fink DM,Sun MR,Heyne GW.Coordinated d-cyclin/Foxd1 activation drives mitogenic activity of the Sonic Hedgehog signaling pathway[J].Cell Signal,2018(44):1-9.

[46]Bohm M,Stegemann A.Bleomycin-induced fibrosis in MC1 signalling-deficient C57BL/6J-Mc1r(e/e) mice further supports a modulating role for melanocortins in collagen synthesis of the skin[J].Exp Dermatol,2014,23(6):431-433.

收稿日期:2019-10-13;修回日期:2019-10-21

编辑/成森