

# 影响肌成纤维细胞分化的力学因素及力学信号传导途径

陈国宝 黄岂平\*

(重庆大学生物工程学院, 重庆 400030)

**摘要** 肌成纤维细胞(myofibroblasts, MF)是一种多起源的异质性细胞,在肝纤维化过程和愈合反应(wound-healing response)中扮演着十分重要的作用。肌成纤维细胞分化受到多种细胞因子和信号通路的调控,其中力学因素以及相应的力学传导途径对其分化具有十分重要的影响。现已成为国内外近年来的研究热点,本文对肌成纤维细胞的来源以及影响其分化的力学因素、相应的力学信号途径的研究进展,进行了较为全面的综述,并就力学信号与化学信号之间的 cross-talk 及今后研究的主要发展方向进行了展望。

**关键词** 肌成纤维细胞; 力学; 力学信号转导途径

在组织创伤愈合重建、器官纤维化、疤痕形成等过程中,肌成纤维细胞发挥着十分重要的作用。而肌成纤维细胞分化受到多种不同因素的影响。近年来的研究发现,力学刺激和相关的力学信号对肌成纤维细胞分化起着十分关键的作用,而在此过程中,涉及到了不同形式的力学刺激方式,以及对力学信号的感受识别、传递、传导和相应的机制。

## 1 肌成纤维细胞的特征、来源、作用及分化后的命运

肌成纤维细胞是一种多起源的异质性细胞<sup>[1]</sup>,呈梭形,其特征介于成纤维细胞和平滑肌细胞之间<sup>[2]</sup>,表达平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)<sup>[3]</sup>,其胞质内有大量平行的肌丝而具有收缩和迁移的能力,合成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力远大于成纤维细胞,是组织纤维化过程中产生过量 ECM 的主要来源细胞<sup>[4]</sup>。MF 在愈合反应(wound-healing response)和组织纤维化进程中扮演了十分重要的角色,包括肝、肺、肾等各种组织的纤维化、动脉粥样硬化、组织粘连、疤痕组织形成等病理生理过程<sup>[1,5-9]</sup>。

MF 具有多个不同来源的祖细胞<sup>[1]</sup>。目前的研究表明,除了已经被大家广泛接受的肝星状细胞HSC (hepatic stellate cell, HSC)通过激活可以转化成为 MF 外,成纤维细胞通过分化,SMC(smooth muscle cell)通过去分化过程也可以成为 MF<sup>[2]</sup>;另外,上皮细胞(epithelium)通过 EMT(epithelial-mesenchymal transition)也已经被证明可以转化为 MF<sup>[10]</sup>;肺中内皮细胞(endothelial)也在脉管系统(vasculature)的发育中被发现具有向表达  $\alpha$ -SMA 的间充质细胞转变的能力,在

体外也已实现给予 TGF- $\beta$  刺激达到此效果<sup>[11]</sup>。另外,骨髓(bone marrow)在皮肤伤后愈合,肝、肺以及肾纤维化中已被证明具有向 MF 转化的能力<sup>[12]</sup>。

在正常的愈合修复过程中, MF 通过短暂的存在,促使伤口收缩,结缔组织修复。但是在纤维化病变的过程中, MF 没有在伤愈完成后及时地凋亡消失,而是在组织中持续存在,并分泌合成大量的 ECM,在组织中沉积,致使正常组织结构发生病变,功能遭到破坏,最终导致纤维化<sup>[4]</sup>。在纤维化过程中, MF 表达  $\alpha$ -SMA 具有收缩迁移功能,可使其激活转移到伤口处,同时其合成 ECM 的能力明显增加,胶原合成量增加。MF 表达整合素能力增加,与 ECM 粘附能力增加,并且释放多种细胞因子,例如:血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转换生长因子  $\beta$  (transforming growth factors- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6)等<sup>[13]</sup>,通过旁分泌和自分泌作用加强组织的纤维化病变。

肌成纤维细胞激活后的命运与受损的组织、器官是否能恢复正常或者发生病变有着密切的联系。MF 在完成正常的创伤愈合后,如果仍持续存在,将会导致组织的修复失控,例如形成器官的纤维化和增生性疤痕。MF 的凋亡会终止这一进程,可以使 MF 在完成正常的愈合之后很快消失掉,但是这一过程会与 TGF- $\beta$ 1 的持续表达以及 ECM 基质的不断沉积相拮抗,后者可以推动 MF 表型的抗凋亡<sup>[14]</sup>。许多研

收稿日期: 2010-04-02 接受日期: 2010-10-08

重庆市自然科学基金计划(No.CSTC, No.2008BB5057)和 111 工程(No.B06023)资助项目

\* 通讯作者。E-mail: huangqp@cqu.edu.cn

究证明,分化了的MF的 $\alpha$ -SMA含量下调与众多因子有关系,例如:TGF- $\beta$ 1的拮抗物、相关的生长因子、细胞生长密度、基质的顺应性情况等,但都没有明显的标记显示可以促进细胞死亡。

目前,被大家接受的关于生理学组织修复后期MF消失的两个机制是:(1)细胞内的应力释放。例如:通过夹住伤口来阻止MF凋亡,从而阻止肉芽组织(granulation tissue)应力的释放;随后松开夹板导致细胞死亡<sup>[15]</sup>。(2)增加形成特异的细胞-细胞接触。例如:角膜肌成纤维细胞在高密度培养下下调 $\alpha$ -SMA的表达量并使 $\alpha$ -SMA去分化成为 $\alpha$ -SMA阴性纤维母细胞( $\alpha$ -SMA-negative fibroblasts),这归结于接触诱导TGF- $\beta$ 1脱敏作用(desensitization)<sup>[16]</sup>。

## 2 影响肌成纤维细胞分化的力学因素

MF的分化是一个复杂的过程,受到多种细胞因子及信号通路的调控。在这个过程中,TGF- $\beta$ 的调控作用已经受到广泛的接受,是关键的调控因子,TGF- $\beta$ 通过与细胞表面含丝/苏氨酸激酶的TGF- $\beta$ II型和I型受体结合,激活胞浆中的Smad2/3,使之发生磷酸化,并与Smad4结合形成复合物,转移进入胞核内,作为转录因子与基因序列结合,引起相关基因的表达<sup>[4]</sup>。同时TGF- $\beta$ 与多条信号通路有着相互作用,包括PDGF<sup>[17]</sup>、FAK<sup>[18]</sup>、MAPK P38<sup>[9,18]</sup>、Rho<sup>[19,20]</sup>、INF- $\gamma$ <sup>[21]</sup>、IL-6<sup>[22]</sup>等,这些因子共同勾勒了肌成纤维细胞分化的路径,其中INF- $\gamma$ 是一个正在引起广泛关注的TGF- $\beta$ 拮抗者,已经作为肝纤维化的治疗药物使用,能够抑制TGF- $\beta$ 引起的肌成纤维细胞分化和胞外基质的分泌<sup>[23,24]</sup>。而力学因素对MF分化的影响以及力学影响与TGF- $\beta$ 活性水平的关系受到越来越多的关注和研究。

### 2.1 肌成纤维细胞对力学刺激因素的反应性

力学微环境的改变和细胞基底硬度的变化对MF的分化起到了调控作用<sup>[25]</sup>。当人体组织受到损伤时,组织内部的力学环境完整性将会受到破坏<sup>[26]</sup>。而快速还原这种力学稳定性需要MF的参与。TGF- $\beta$ 1、fibronectin的ED-A剪接变体和胞外基质的高应力状态被认为是诱导产生 $\alpha$ -SM-actin阳性的肌成纤维细胞的三个重要因素<sup>[1]</sup>。

大量的实验证明,应力对MF的分化有着重要的影响。组织细胞对它们的基底硬度可以感知和做出反应<sup>[27]</sup>。而MF在不同的细胞基底硬度下, $\alpha$ -SMA的阳性表达量不同<sup>[28]</sup>。不同大小的力学拉伸对MF

分化也有着重要的影响,在人体疤痕组织中,力学拉伸诱导MF数量的增加,促进了成纤维细胞向MF的跨分化能力, $\alpha$ -SMA的表达量也随着拉伸的时间有明显的增加(在1~6天)。所以,目前的治疗方法主要集中在通过拉伸来阻止收缩<sup>[29]</sup>。越来越多的研究表明,胞外基质硬度和细胞骨架的收缩力在肌成纤维细胞分化过程中起着十分关键的调控作用。但是,MF是如何感知、传递、传导所受到的应力呢,在这个过程中又是受到何种信号途径的调控呢?

### 2.2 肌成纤维细胞感应力学刺激的生物基础——肌成纤维细胞如何感知、传递、传导应力

MF是如何感知应力的呢?即MF在组织重建过程中如何感知基质硬度的逐渐变化呢?目前有三个主要的力学感知机制被大家所接受:(1)在细胞质膜中存在力学敏感离子通道;(2)整联蛋白介导的应力感知;(3)几何学的改变揭示ECM蛋白上隐藏的信号结构域<sup>[15]</sup>。

$\alpha$ -SMA,一种肌动蛋白异构体,可以使细胞产生力学应力,不仅在组织重建和收缩中扮演着重要的作用,并且可以作为一种力学转导器,连接力学传感因子并且增加其在应力诱导中的表达<sup>[30]</sup>。在MF中,细胞产生的收缩力与SMA共同在组织重建中起作用,但是外在的力学应力也可以增加SMA的表达量。在此过程中,Rho信号通路,p38MAPK(Mitogen-activated protein kinases)通路等与 $\alpha$ -SMA表达有密切的关系<sup>[31]</sup>。不成熟黏着斑(imature focal adhesion, immature FAs)( $\sim 1 \mu\text{m}^2$ ),在二维基底通过传递应力来促进细胞迁移并在胶原中压缩纤维,从而增加基质硬度,与此相似的过程出现在伤口愈合的早期。随着细胞外的收缩和细胞内的收缩力的持续,产生了成熟黏着斑(mature FAs, classical FAs)( $2\sim 6 \mu\text{m}^2$ );在MF的分化过程中,依靠着高水平表达的 $\alpha$ -SMA介导的应力纤维收缩活性,mature FAs进一步发展成为超成熟黏着斑(supermature FAs)( $> 6 \mu\text{m}^2$ )<sup>[32]</sup>。不成熟黏着斑,成熟黏着斑以及超成熟黏着斑由于在分子组成和形态方面不同,它们传递细胞外应力到ECM以及抵抗不同水平细胞外拉伸力的能力不同<sup>[33]</sup>。所以,在MF分化过程中,不同阶段的黏着斑在应力的感知传递传导中也起到了重要的作用。通过干扰影响MF应力纤维的感知和传递传导提供了一种新型的减少组织的持续收缩,推动细胞凋亡的方法。

### 2.3 力学影响与TGF- $\beta$ 活性水平的关系

TGF- $\beta$ 对MF分化的促进作用已经得到了大量

的研究证实。通过诱导  $\alpha$ -SMA 表达的增加来促进 MF 的分化, 在组织器官纤维化以及疤痕中起到了明显的作用。那么, 力学影响水平下 MF 中 TGF- $\beta$  表达量有何种变化呢? 研究发现, 运用循环拉伸的机械装置对 HSC 细胞进行不同程度的拉伸, 结果显示 TGF- $\beta$  的浓度随着与 HSC 所受的力学拉伸在 2 到 24 小时呈现线性关系, 拉伸后的 HSC 的 TGF- $\beta$  的 mRNA 表达量大于未拉伸的 TGF- $\beta$  mRNA 的表达量, 同时表明 Rho 信号通路参与了拉伸诱导的 TGF- $\beta$  的合成<sup>[34]</sup>。人体疤痕组织中, 在力学拉伸刺激的情况下, 纤维母细胞向 MF 跨分化明显的增加,  $\alpha$ -SMA 的表达量也随着拉伸刺激的天数增加而增加(1~6 天)<sup>[29]</sup>。明显的, 力学影响改变了  $\alpha$ -SMA 的表达量, 从而改变了细胞骨架的排列, 影响了细胞分化过程中的信号传导通路。而 TGF- $\beta$  作为影响 MF 分化的重要信号通路的 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路的重要组成部分, 与力学微环境的改变具有密切的联系。Merryman 等<sup>[35]</sup>的研究表明, 在循环拉伸和 TGF- $\beta$ 1 的共同作用下, 主动脉瓣肌成纤维细胞的收缩性以及  $\alpha$ -SMA 的表达量出现协同增加; 并且比单独的循环拉伸或者仅 TGF- $\beta$ 1 作用下的  $\alpha$ -SMA 的表达量有明显的增加。研究发现, 力学应力和 TGF- $\beta$ 1 可以共同上调组织修复和纤维化发展过程中 MF 分化的另一标志物——胶原的表达<sup>[26]</sup>。Pierre-Jean 等<sup>[36]</sup>研究发现: 机械应力可以直接激活 ECM 相关的生长因子。外部拉伸培养的 MF 以及增加 MF 细胞内应力可以直接激活 ECM 内潜在的 TGF- $\beta$ 1(latent TGF- $\beta$ 1)活性, 这个过程要求收缩应力纤维以及整联蛋白连接的潜在的 TGF- $\beta$ 1 复合体, 并且潜在的 TGF- $\beta$ 1 的应力激活受到培养基底硬度的影响。所以, 通过力学手段来影响 MF 分化过程中的信号通路, 对组织重建、伤口愈合以及组织纤维化等疾病具有重要意义。

### 3 可能的力学信号转导机制

细胞内的信号转导, 不是单纯的线性的, 而是呈辐射状的<sup>[37]</sup>。在信号转导的过程中, 多种细胞信号通路相互影响, 相互作用。Ingber<sup>[38]</sup>认为: 力学转导机制是将力学信号传递给化学信号, 主要集中在确定对力学敏感的分子和细胞组成。通过拉伸激活的离子通道、细胞膜穴样凹陷、整合素、钙粘素、生长因子受体、细胞骨架微丝、细胞核、胞外基质等以及大量的别的机构的信号分子被认为是在力学转导反应之中起到一定的作用。

细胞对力学信号作出的最终反应, 可能是通过细

胞内化学因子的分布改变来实现的; 或者说细胞不能对力学信号作出直接的反应, 而是最终通过化学信号来进行最直接的传递的。在力学刺激作用下, 内皮细胞发生形态学改变、表面受体重新分布, 引起一系列化学变化和信号传导。这些级联反应引起细胞形态学上的进一步变化, 如极化、突起、黏附, 最终导致细胞的迁移运动<sup>[39]</sup>。骨细胞在骨组织中担负“感知”功能, 并将刺激信号传递至成骨细胞和破骨细胞等, 引起后者的“应答”。而有关刺激信号在骨细胞的入胞及胞内传导, 则涉及整合素-细胞骨架结构、膜离子通道、G 蛋白依赖传导途径、磷脂酶 C 和蛋白激酶 C 等诸多方面, 并由前列腺素类物质和一氧化氮及它们的调控酶类在其中起重要的中介作用, 这些物质构成复杂的网状结构, 相互影响并构成反馈<sup>[40,41]</sup>。Hinz<sup>[42]</sup>认为: 在纤维化疤痕中, 化学因子环境与力学微环境是强烈的相互依赖的。所以, 我们在研究力学信号对细胞分化影响的同时, 应该结合化学信号一起来考虑与研究, 通过研究力学信号与化学信号之间的 cross-talk, 验证我们对细胞骨架张力整合细胞化学和力学信号的假设。

### 4 展望

肌成纤维细胞的收缩性以及 ECM 重建活性对各种纤维化疾病、癌症的产生、疤痕的形成以及损伤后修复具有重要的临床意义。而对 MF 分化调控的研究对这些疾病具有关键的理论意义。如何干扰或者阻断 MF 收缩以及 ECM 粘附, 靶向应力的产生, 以及对力学信号的感知、传递、传导, 促进 MF 的凋亡将会为临床治疗相关疾病提供一定的理论依据。而力学信号与化学信号之间的 cross-talk, 以及力学、化学信号与生物学信号之间的相互作用机制研究, 将会对细胞信号转导机制作出一定的补充与完善。

### 参考文献 (References)

- 1 Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007; 170(6): 1807-16.
- 2 Hao H, Gabbiani G, Camenzind E, Bacchetta M, Virmani R, Bochaton-Piallat ML. Phenotypic modulation of intima and media smooth muscle cells in fatal cases of coronary artery lesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 326-32.
- 3 Hinz B, Celetta G, Tomasek JJ, Gabbiani G, Chaponnier C. Alphasmooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity. *Mol Biol Cell* 2001; 12: 2730-41.
- 4 高绪霞, 黄海长, 李晓玫. 成肌纤维细胞在纤维化过程中的作用及其调控. *生理科学进展* 2007; 38(1): 78-80.

- 5 Oberringer M, Meins C, Bubel M, Pohlemann T. *In vitro* wounding: effects of hypoxia and transforming growth factor beta(1) on proliferation, migration and myofibroblastic differentiation in an endothelial cell-fibroblast co-culture model. *J Mol Histol* 2008; 39(1): 37-47.
- 6 Georges PC, Hui JJ, Gombos Z, McCormick ME, Wang AY, Uemura M, *et al*. Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition: implications for fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293(6): G1147-54.
- 7 Peters T, Sindrilaru A, Hinz B, Hinrichs R, Menke A, Al-Azzeh EA, *et al*. Wound-healing defect of CD18(-/-) mice due to a decrease in TGF-beta1 and myofibroblast differentiation. *Embo J* 2005; 24(19): 3400-10.
- 8 Horan MP, Quan N, Subramanian SV, Strauch AR, Gajendradreddy PK, Marucha PT. Impaired wound contraction and delayed myofibroblast differentiation in restraint-stressed mice. *Brain Behav Immun*, 2005; 19(3): 207-16.
- 9 Wang J, Chen H, Seth A, McCulloch CA. Mechanical force regulation of myofibroblast differentiation in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(5): H1871-81.
- 10 Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J Mol Med* 2004; 82: 175-81.
- 11 Frid MG, Kale VA, Stenmark KR. Mature vascular endothelium can give rise to smooth muscle cells via endothelial-mesenchymal transdifferentiation: *in vitro* analysis. *Circ Res* 2002; 90: 1189-96.
- 12 Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 2004; 113: 243-52.
- 13 Yang C, Zeisberg M, Mosterman B, Sudhakar A, Yerramalla U, Holthaus K, *et al*. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology* 2003; 124: 147-59.
- 14 Zhang HY, Phan SH. Inhibition of myofibroblast apoptosis by transforming growth factor  $\beta$ 1. *AM J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 658-65.
- 15 Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 526-37.
- 16 Petridou S, Maltseva O, Spanakis S, Masur SK. TGF-beta receptor expression and smad2 localization are cell density dependent in fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 23: 89-95.
- 17 Ng F, Boucher S, Koh S, Sastry KS, Chase L, Lakshmipathy U, *et al*. PDGF, TGF-beta, and FGF signaling is important for differentiation and growth of mesenchymal stem cells (MSCs): transcriptional profiling can identify markers and signaling pathways important in differentiation of MSCs into adipogenic, chondrogenic, and osteogenic lineages. *Blood* 2008; 112(2): 295-307.
- 18 Ding Q, Gladson CL, Wu H, Hayasaka H, Olman MA. Focal adhesion kinase (FAK)-related non-kinase inhibits myofibroblast differentiation through differential MAPK activation in a FAK-dependent manner. *J Biol Chem* 2008; 283(40): 26839-49.
- 19 Cho HJ, Yoo J. Rho activation is required for transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells. *Cell Biol Int* 2007; 31(10): 1225-30.
- 20 Masszi A, Di Ciano C, Sirokmány G, Arthur WT, Rotstein OD, Wang J, *et al*. Central role for Rho in TGF-beta1-induced alpha-smooth muscle actin expression during epithelial-mesenchymal transition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284(5): 911-24.
- 21 Giannopoulou M, Iszkula SC, Dai C, Tan X, Yang J, Michalopoulos GK, *et al*. Distinctive role of Stat3 and Erk-1/2 activation in mediating interferon-gamma inhibition of TGF-beta1 action. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(5): F1234-40.
- 22 Liton PB, Li G, Luna C, Gonzalez P, Epstein DL. Cross-talk between TGF-beta1 and IL-6 in human trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2009; 15: 326-34.
- 23 Eickelberg O, Pansky A, Koehler E, Bihl M, Tamm M, Hildebrand P, Perruchoud AP, *et al*. Molecular mechanisms of TGF-(beta) antagonism by interferon (gamma) and cyclosporine A in lung fibroblasts. *Faseb J* 2001; 15(3): 797-806.
- 24 Kamińska D, Tyran B, Mazanowska O, Rabczyński J, Patrzyk D, Szyber P, *et al*. Gene expression of INF-gamma, IL-10, IL-2, IL-6, PDGF-B i TGF-beta in kidney tissue after renal transplantation. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 21(122): 148-50.
- 25 Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 349-63.
- 26 Hinz B. The myofibroblast: Paradigm for a mechanically active cell. *J Biomech* 2009; 9: 1-10.
- 27 Discher DE, Janmey P, Wang YL. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science* 2005; 310: 1139-43.
- 28 Hinz B. Masters and servants of the force: the role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. *Eur J Cell Biol* 2006; 85: 175-81.
- 29 Junker JP, Kratz C, Tollbäck A, Kratz G. Mechanical tension stimulates the transdifferentiation of fibroblasts into myofibroblasts in human burn scars. *Burns* 2008; 34: 942-6.
- 30 Wang JX, Christopher RZ, McCulloch A. Multiple roles of alpha-smooth muscle actin in mechanotransduction. *Exp Cell Res* 2006; 312: 205-14.
- 31 Wang J, Chen H, Seth A, McCulloch CA. Mechanical force regulation of myofibroblast differentiation in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 1871-81.
- 32 Dugina V, Fontao L, Chaponnier C, Vasiliev J, Gabbiani G. Focal adhesion features during myofibroblastic differentiation are controlled by intracellular and extracellular factors. *J Cell Sci* 2001; 114: 3285-96.
- 33 Boris H. Mechanisms of force generation and transmission by myofibroblasts. *Curr Opin Biotech* 2003; 14: 538-46.
- 34 Sakata R, Ueno T, Nakamura T, Ueno H, Sata M. Mechanical stretch induces TGF- $\beta$  synthesis in hepatic stellate cells. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 129-36.
- 35 Merryman WD, Lukoff HD, Long RA, Engelmayr GC Jr, Hopkins RA, Sacks MS. Synergistic effects of cyclic tension and transforming growth factor- $\beta$ 1 on the aortic valve myofibroblast. *Cardiovasc Pathol* 2007; 16: 268-76.
- 36 Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF- $\beta$  from the extracellular matrix. *J Cell Biol* 2007; 179: 1311-23.
- 37 Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF- $\beta$  superfamily. *Science* 2002; 296: 1646-7.

- 38 Donald EI. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces. *FASEB J* 2006; 12: 811-27.
- 39 余昶, 张怡, 刘肖珩. 流体剪切应力诱导内皮细胞迁移的力学-化学信号途径. *航天医学与医学工程* 2007; 4: 308-12.
- 40 沈玮, 邓廉夫. 力学刺激在骨组织中的传导及其机制. *国外医学(骨科学分册)* 2002; 23(1): 40-2.
- 41 Liedert A, Kaspar D, Blakytyn R, Claes L, Ignatius A. Signal transduction pathways involved in mechanotransduction in bone cells. *Bioch Biop Res Commu* 2006; 349(1): 1-5.
- 42 Boris H. Tissue stiffness, latent TGF- $\beta$ 1 activation, and mechanical signal transduction: implications for the pathogenesis and treatment of fibrosis. *Curr Rhe Rep* 2009; 11: 120-6.

## Effect of Mechanical Factors on Myofibroblast Differentiation and Mechanical Signal Transduction Pathway

Guo-Bao Chen, Qi-Ping Huang\*

(Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

**Abstract** Myofibroblast is a mutiple origins and heteroplasmic cell, and has an important role in liver fibrosis and wound-healing response. The regulation of myofibroblast differentiation by a variety of cytokines and signaling pathways, mechanical factors and the corresponding mechanical transduction pathway has important impacts on their differentiation. At home and abroad it has become a research hotspot in recent years. In this article, research progress of origins and the mechanical factors which impact the differentiation of myofibroblast, corresponding mechanical transduction pathways, and prospect the cross-talk between mechanical signals and chemical signals in the main direction of development in future are discussed.

**Key words** myofibroblasts; mechanics; mechanical transduction pathway

Received: April 2, 2010 Accepted: October 8, 2010

This work was supported by the Natural Science Foundation Project of CQ CSTC (No.2008BB5057) and 111 Project (No.B06023)

\*Corresponding author. E-mail: huangqp@cqu.edu.cn