

TGF- β 及Smad家族在瘢痕疙瘩形成中作用的研究进展

王若涵¹ 张霄霏¹ 孙佳¹ 孙振民¹ 李玉莉² 李艳艳^{2*}
(¹潍坊医学院临床医学院, 潍坊 261053; ²潍坊医学院整形外科研究所, 潍坊 261041)

摘要 瘢痕疙瘩是皮肤损伤后真皮中成纤维细胞过度增殖和细胞外基质过量沉积引起的皮肤纤维性良性肿瘤。其发病机制十分复杂, 可能与遗传、免疫及细胞信号转导通路等有关, 是目前临床上多发病之一。瘢痕疙瘩可以引起皮肤瘙痒、疼痛, 影响人体美观及功能。因治疗后复发率高, 其发病机制受到广大科研人员和医疗者的重视。研究显示, 转化生长因子- β (TGF- β)对细胞的增殖、分化和免疫功能都有重要的调节作用, 是瘢痕疙瘩形成的重要作用因子。该文将对TGF- β 及在瘢痕疙瘩形成中具有作用的Smad的相关研究进行概述, 并探究瘢痕疙瘩的发病机制。

关键词 TGF- β ; 瘢痕疙瘩; Smad; 成纤维细胞

Research Progress on the Role of TGF- β and Smad Family in Keloid Formation

WANG Ruohan¹, ZHANG Xiaopei¹, SUN Jia¹, SUN Zhenmin¹, LI Yuli², LI Yanyan^{2*}

(¹Clinical Medical School, Weifang Medical University, Weifang 261053, China;

²Institute of Reconstructive Plastic Surgery, Weifang Medical University, Weifang 261041, China)

Abstract Keloid is a benign fibrous tumor of the skin caused by excessive proliferation of fibroblasts and excessive deposition of extracellular matrix in the dermis after skin injury. The pathogenesis is complex, which may be related to genetic, immune and cellular signal transduction pathways. Keloid is one of the frequently occurring diseases in clinic. Keloid scar can not only influence beauty, but also are often accompanied with picking pain, pruritus and even cause dysfunction. Due to the high recurrence rate after treatment, more and more researchers pay attention to the molecular mechanism of the keloid. Some studies have shown that TGF- β (transforming growth factor- β) is an important effective factor for the formation of keloid, which plays an important role in the regulation of cell proliferation, differentiation and immune function. In this paper, a correlative research on the relationship of TGF- β and Smad in keloid formation were summarized, and the pathogenesis of keloid was explored.

Keywords TGF- β ; keloid; Smad; fibroblasts

瘢痕疙瘩(keloid)是皮肤损伤和受刺激后在愈合过程中胶原合成代谢机能失调, 以致胶原纤维过度增生的结果。其病变常超过原始皮肤损伤范围呈持续性生长, 以高出正常皮肤表面、色红质硬的结节状、条索状或片状肿块为特征。

瘢痕疙瘩的发病机制十分复杂, 有研究表明瘢痕疙瘩好发于肩膀、前胸和上臂, 且在皮肤张力的作用下瘢痕疙瘩在身体的不同部位常呈现出特定的形状, 如蝴蝶状、蟹爪状、哑铃状等^[1]。经研究发现, 瘢痕疙瘩的形成与黑素细胞刺激素(melanocyte-stimulating

收稿日期: 2022-04-17 接受日期: 2022-07-25

山东省自然科学基金重点项目(批准号: ZR2020KE018)和潍坊市科技发展计划(批准号: 2020YX040)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13792647270, E-mail: liyanyan018@163.com

Received: April 17, 2022 Accepted: July 25, 2022

This work was supported by the Key Project of Shandong Natural Science Foundation (Grant No.ZR2020KE018) and the Weifang Science and Technology Development Plan (Grant No.2020YX040)

*Corresponding author. Tel: +86-13792647270, E-mail: liyanyan018@163.com

hormone, MSH)的代谢异常有密切关系^[2], 深色皮肤的患者发生瘢痕疙瘩的可能性是浅色皮肤患者的5~15倍, 我国人口普遍为黄种人, 发生瘢痕的概率大, 需引起高度重视。瘢痕疙瘩的形成发展还受免疫因素、雌激素和孕激素等内分泌因素以及各种细胞因子及细胞信号转导通路的影响, 且有研究表明, 高血压患者更容易形成严重的瘢痕疙瘩^[3]。目前学界认为, TGF- β 及Smad蛋白在调节细胞外基质基因表达及结缔组织形成过程中起重要作用, TGF- β 通过激活下游Smad信号通路, 在纤维化进展中参与抑制免疫反应, 而Smad蛋白也可以对TGF- β 进行负反馈调节。基于此, TGF- β /Smad细胞信号转导通路逐渐成为瘢痕形成机制的研究热点, 在治疗瘢痕疙瘩中发挥重要作用^[4-5]。目前的研究进展也表明了靶向TGF- β /Smad信号通路具有预防组织纤维化的作用, 因此研究TGF- β 在瘢痕疙瘩形成中的作用就显得极为重要。

本文将对有关TGF- β 及Smad家族在瘢痕疙瘩中的作用机制与研究进展进行综述, 总结分析瘢痕疙瘩的发病机制, 为今后深入研究靶向TGF- β 1/Smad3信号通路治疗瘢痕疙瘩提供参考。

1 TGF- β 概述

1.1 TGF- β 的结构及功能

TGF- β 是一个多功能细胞因子, 具有多重生物学效应, 对细胞的增殖、分化、凋亡及免疫功能等具有重要的调节作用^[6]。研究表明, TGF- β 被认为是成纤维细胞形成的主控细胞因子, 在皮肤受到损伤后, TGF- β 过量表达可导致纤维增生紊乱, 促使成纤维细胞的分裂增殖及胶原蛋白的合成分泌, 使细胞聚集造成炎症反应^[7]。目前已经明确, TGF- β 由两个分子量为12.5 kDa的结构相同或相近的亚单位依靠

二硫键相连形成^[8]。在哺乳动物体内, TGF- β 家族主要由TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3三种亚型构成, 而每种亚型又都由不同的基因编码, 即编码TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3的基因分别定位于染色体19q3、1q41和14q24上^[8-9], 且其在核苷酸序列上又具有高度的同源性。各个亚型氨基酸序列之间也存在高达70%以上的同源性, 这一结果表明在不同亚型、不同种属中TGF- β 都具有重要的生物学功能。

1.2 TGF- β 的产生与活化

机体多种细胞均可分泌非活性状态的TGF- β , 即无活性相关肽(latency associated peptide, LAP)。来自TGF- β 家族的多肽最初合成为前体肽, 其由390个氨基酸残基组成, 包括29个氨基酸组成的N末端信号肽(signal peptide, SP)、249个氨基酸组成的LAP以及一个由112个氨基酸组成的C末端序列, 经过相关修饰后形成TGF- β 的实际活性形式^[10-11]。经过SP去除后的前体肽在细胞内经成对的碱性氨基酸裂解酶(furin, PACE)处理, 进行蛋白质水解, 分离为多肽链, 形成N-端LAP和C-端成熟的TGF- β 。LAP和成熟TGF- β 通过二硫键形成同源二聚体, 并进一步通过非共价结合为小的潜在复合物(small latent complex, SLC)。然后, SLC与潜在TGF- β 结合蛋白(latent TGF- β -binding protein, LTBP)形成大的潜在复合物(large latent complex, LLC)^[12]。在细胞分泌LAP后, 生成的部分复合物与ECM成分相互作用, 形成共价键并将这部分复合物锚定在ECM成分(如原纤维蛋白、纤维结合素等)上, 但以这种方式锚定在ECM组件中的LLC是一种没有生物活性的结构, 不能激活下游信号引起生物反应^[8,13](图1)。

总的来说, LTBP是TGF- β 生物活性的关键调节因子, 目前已明确, LTBP1、LTBP3和LTBP4可以结合所有TGF- β 亚型的SLC^[12,14]。其可以将非活性的

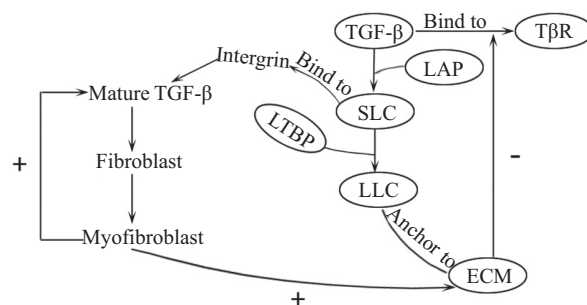


图1 TGF- β 的产生与活化过程

Fig.1 Production and activation of TGF- β

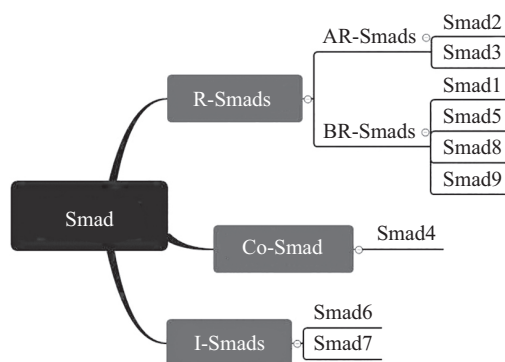


图2 Smad蛋白家族的组成

Fig.2 The composition of Smad protein family

TGF- β 在谷氨酰转移酶的作用下与ECM以共价键相连,使其锚定在ECM特定部位,从而阻止TGF- β 与受体结合。因而TGF- β 的激活需要从ECM中释放LLC,并进一步对LAP进行蛋白水解及结构变形,从而释放活性TGF- β 。有证据表明,TGF- β 可被纤溶酶、低pH、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、活性氧产物等激活,进而与TGF- β 受体结合并激活下游通路,发挥其生物学效应^[15]。

除此之外,TGF- β 还可以通过LAP链C-端的整合素结合位(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)与整合素结合,进而通过复合物的构象变化来释放和激活成熟的TGF- β ^[15-16]。活性的TGF- β 可作用于宿主成纤维细胞,诱导其向肌成纤维细胞转化,进而导致过度的ECM(如胶原蛋白)沉积和纤维化。肌成纤维细胞又可以进一步以收缩力依赖的方式激活TGF- β 。活化的TGF- β 又能以旁分泌/自分泌的方式作用于上皮细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞,从而形成一种持续促进纤维增生的恶性循环^[13]。

2 Smad蛋白家族概述

Smad蛋白家族成员主要包括Smad1~9,目前根据结构和功能可分为三类,即受体调节型Smad(R-Smads)、共同通路型Smad(Co-Smad)和抑制型Smad(I-Smads)。R-Smads又包含两类,即由激活素TGF- β 激活的AR-Smads(包括Smad2、Smad3)和由骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等激活的BR-Smads,包括Smad1、Smad5、Smad8和Smad9。Co-Smad包括Smad4,它可以与所有活化的R-Smads结合,转导BMP及TGF- β 信号通路,是TGF- β 家族各类信号转导过程中共同需要的介质。I-Smads包括Smad6和Smad7,I-Smads是TGF- β /Smad

途径的抑制分子(图2)。

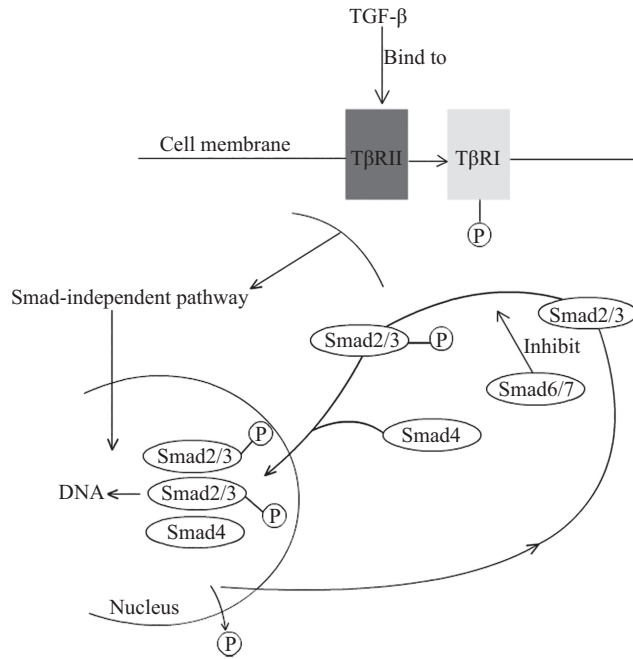
3 TGF- β /Smad通路概述

3.1 经典TGF- β /Smad信号转导通路

在大多数情况下,活化的TGF- β 通过Smad依赖的TGF- β 信号通路途径发出信号,信号通过Smad家族的蛋白质从形成的TGF- β 配体受体复合物传递到细胞核。TGF- β 有三型受体,其中又以TGF- β II型受体最为重要。TGF- β 信号通路由一个配体(TGF- β 1)和两个跨膜丝氨酸苏氨酸激酶受体组成,即TGF- β 受体I(T β RI/ALK5)、TGF- β 受体II(T β RII)和Smad2/3/4。信号的激活依赖于配体与T β RII之间的相互作用,活化的TGF- β 1与T β RII结合使其活化,T β RII再磷酸化其T β RI伴侣^[17]。磷酸化的T β RI作用于R-Smads(Smad2/3),并与Co-Smad(Smad4)共同形成三聚体复合物,从而进入细胞核中^[18]。在DNA结合辅助因子的帮助下,三聚体复合物与靶基因结合,从而调节细胞的增殖、分化和凋亡。转录完成后,磷酸化的R-Smads在细胞核内磷酸酶的作用下脱去磷酸基,重新回到细胞质中,形成“Smad循环”。

3.2 Smad蛋白对TGF- β /Smad通路的调控作用及在瘢痕形成中的作用

Smad2和Smad3是促进TGF- β 介导的组织纤维化的两个主要下游调节因子,TGF- β 受体复合物激活Smad,使Smad2和Smad3复合物与Smad4结合并转位入核,Smad3与启动子区域的Smad结合元件结合,与多种转录因子共同调节胶原蛋白的合成过程,进一步增强ECM蛋白沉积^[19],而ECM合成与降解的不平衡就会导致瘢痕的产生。而Smad1、Smad5和Smad8的激活则可以上调BMP,抑制TGF- β 介导的纤维化基因的表达^[20],抑制瘢痕的形成。



P: 磷酸化。

P: phosphorylate.

图3 TGF-β/Smad信号通路示意图

Fig.3 Schematic diagram of TGF-β/Smad signaling pathway

在信号转导过程中, I-Smads蛋白可以通过负反馈调节发挥调控作用。Smad6仅作用于 BMP 通路, Smad7 则具有抑制 TGF-β 通路的作用。TGF-β 通过 Smad3 依赖性机制上调 Smad7 的合成, 与 R-Smads 竞争结合 TGF-β 受体, 从而负反馈调控 TGF-β/Smad3 的活性水平, 阻断 Smad3 的表达^[21]。ZHOU 等^[22]研究发现, 早期主要存在于细胞核内的 Smad7 从核内转移到胞质, TGF-β1 无法磷酸化 Smad2 和 Smad3, Smad2 和 Smad3 的表达和活性受到抑制, 就会阻碍三聚体复合物的形成及下游纤维化的转录, 导致纤维蛋白合成减少, 从而抑制纤维化病变。因此, I-Smads 蛋白的调节可以在一定程度上减少瘢痕疙瘩的产生 (图3)。

3.3 非TGF-β/Smad信号转导通路

除了 Smad 依赖性 TGF-β 信号通路外, TGF-β 受体复合物还可以通过激活 Smad 非依赖性途径传递信号, 其主要包括丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 如细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2)、c-Jun N-末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38、核转录因子-κB (nuclear factor-κappaB, NF-κB) 及磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 通路等^[23-27]。

4 TGF-β1/Smad3信号通路在瘢痕疙瘩中的作用及机制

TGF-β (主要是 TGF-β1) 作为成纤维细胞的趋化因子, 可以通过旁分泌和自分泌的方式直接或间接地作用于炎症及修复细胞, TGF-β 的失调已被证明在决定瘢痕疙瘩形成的过程中起重要作用^[28]。研究表明, 当瘢痕疙瘩中的成纤维细胞的增殖、迁移、胶原生成量增多时, TGF-β 蛋白会过量表达, 通过阻断或拮抗 TGF-β1 信号可以有效抑制瘢痕形成, 减少胶原合成, 促进胶原降解^[29]。与正常成纤维细胞相比, 瘢痕疙瘩成纤维细胞中的 Smad2 和 Smad3 均被强烈激活^[30], 形成 Smad2/3/4 复合物, 调节细胞的增殖与凋亡。但在生长发育的不同时期, TGF-β1/Smad3 的表达强度不同, 如在胎儿时期 Smad3、TGF-β1 基因不表达或仅低表达, 这可能是形成皮肤无瘢痕愈合的原因之一^[21]。

Smad 作为 TGF-β1 下游信号通路, 特异性阻断后不影响 TGF-β1 其他途径的信号转导, 近年来受到国内外学者的广泛关注。研究表明, Smad3 是 TGF-β1/Smad3 信号通路中的关键因子^[30], 胶原蛋白的活化和表达水平受到其直接影响。BRAN 等^[31]研究表明, 瘢痕疙瘩成纤维细胞对 TGF-β/Smad 信号转导通路高度敏感, TGF-β1 能够使 Smad3 信号水平呈

现级联升高。LIU等^[32]通过实验发现,在Smad3基因缺失小鼠伤后创面愈合过程中,其炎症细胞浸润减少,愈合及上皮化速度加快,瘢痕增生明显减轻。BONNIAUD等^[33]利用TGF- β 1诱导Smad3缺陷小鼠肺纤维化的形成,发现TGF- β 1/Smad3转导途径和胶原合成受到抑制,从而不会导致肺纤维化。这一研究成果已广泛应用于肺、肾、肝纤维化治疗中。因而减少创伤愈合过程中Smad3的表达可以减轻瘢痕疙瘩的形成。

由于TGF- β 的三种亚型有高度的同源性,可以竞争同一受体,所以这些亚型之间可能存在不同甚至相互拮抗的功能^[34],ASK等^[35]研究发现,TGF- β 3可以下调TGF- β 1诱导的基因表达,TGF- β 3过表达导致Smad蛋白上调,其作用类似于TGF- β 1,但在诱导ALK5和TGF- β R2受体方面效率低于TGF- β 1,这一差异可能导致TGF- β 1诱导的纤维化反应进行性减慢。因此,调节TGF- β 各亚型之间的关系,对于治疗瘢痕疙瘩具有深刻意义。

除上述因子外,临床上还发现许多药物,如维拉帕米^[36]、积雪草苷^[37]、曲安奈德^[38]等可以通过Smad3的下调或者通过Smad7及TGF β 的过表达进而影响TGF- β /Smad信号转导通路,达到快速降解胶原并减缓胶原合成的效果,对治疗及预防瘢痕疙瘩起到了一定的作用。

5 总结与展望

尽管TGF- β 已经受到国内外研究学者的广泛关注并展开大量研究,但其机制仍未明确,大量的临床试验表明,单纯通过抑制TGF- β 及调节TGF- β 1/Smad3细胞信号转导通路很难完全阻止瘢痕疙瘩的形成,这一现象表明还有其他因子或信号通路参与瘢痕疙瘩的生成。研究显示,在创伤愈合过程中,TGF- β 及其下游信号转导通路TGF- β 1/Smad3的激活对瘢痕疙瘩发生发展至关重要,Smad3作为调控信号转导通路致纤维化的关键因子,又可以成为干预瘢痕疙瘩生成的理想靶点,因而维持愈合状态下Smad3/Smad7的表达平衡可能是治疗瘢痕疙瘩的关键。截止到目前,抑制TGF- β 受体的活性,尤其是T β R2的活性,增加创面周围的碱度,维持愈合状态下Smad3/Smad7的表达平衡,均可以抑制纤维化的进程。但有研究发现,在构成Smad蛋白的mad-同源体(mad homology, MH)结构域中存在一种发卡结构,

参与调节Smad蛋白与DNA特殊序列的结合。在脊椎动物中,发卡结构周围存在外显子编码的插入片段,可以阻止Smad蛋白与DNA的结合,从而抑制细胞的纤维化,因此增加Smad蛋白的MH结构域可能是抑制瘢痕疙瘩产生的重要方法。然而目前尚未有资料明确提出有关改变Smad蛋白结构或研发抑制性药物作用于Smad蛋白与DNA结合的信息,更没有此类信息涉及到瘢痕疙瘩的临床治疗。因此,未来仍需进行大量实验,以便进一步探索并发现与靶向TGF- β /Smad信号通路有关的纤维化关键因子和调节过程,为临床上更好地治疗瘢痕疙瘩提供新的途径和理论依据。

参考文献 (References)

- [1] HUANG C Y, LIU L W, YOU Z F, et al. Keloid progression: a stiffness gap hypothesis [J]. *Int Wound J*, 2017, 14(5): 764-71.
- [2] DINPARASTISALEH R, MIRSAEIDI M. Antifibrotic and anti-inflammatory actions of α -melanocytic hormone: new roles for an old player [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(1): 45.
- [3] OGAWA R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 606.
- [4] LAN H Y. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(7): 1056-67.
- [5] LOBODA A, SOBCZAK M, JOZKOWICZ A, et al. TGF- β 1/Smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8319283.
- [6] MOSES H L, ROBERTS A B, DERYNCK R. The discovery and early days of TGF- β : a historical perspective [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(7): a021865.
- [7] HE Y, HUANG C, LIN X, et al. MicroRNA-29 family, a crucial therapeutic target for fibrosis diseases [J]. *Biochimie*, 2013, 95(7): 1355-9.
- [8] PONIATOWSKI Ł A, WOJDASIEWICZ P, GASIK R, et al. Transforming growth factor beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 137823.
- [9] FUJII D, BRISSENDEN J E, DERYNCK R, et al. Transforming growth factor beta gene maps to human chromosome 19 long arm and to mouse chromosome 7 [J]. *Somat Cell Mol Genet*, 1986, 12(3): 281-8.
- [10] DERYNCK R, JARRETT J A, CHEN E Y, et al. Human transforming growth factor-beta complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells [J]. *Nature*, 1985, 316(6030): 701-5.
- [11] DERYNCK R, JARRETT J A, CHEN E Y, et al. The murine transforming growth factor-beta precursor [J]. *J Biol Chem*, 1986, 261(10): 4377-9.
- [12] CHEN Y, ALI T, TODOROVIC V, et al. Amino acid requirements for formation of the TGF-beta-latent TGF-beta binding protein complexes [J]. *J Mol Biol*, 2005, 345(1): 175-86.

- [13] XU X, ZHENG L, YUAN Q, et al. Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis [J]. Bone Res, 2018, 6(1): 2.
- [14] SAHARINEN J, KESKI-OJA J. Specific sequence motif of 8-Cys repeats of TGF- β binding proteins, LTBP, creates a hydrophobic interaction surface for binding of small latent TGF- β [J]. Mol Biol Cell, 2000, 11(8): 2691-704.
- [15] JENKINS G. The role of proteases in transforming growth factor- β activation [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40(6/7): 1068-78.
- [16] SHI M, ZHU J, WANG R, et al. Latent TGF- β structure and activation [J]. Nature, 2011, 474(7351): 343-9.
- [17] YANG L, DU X, LIU L, et al. MiR-1306 mediates the feedback regulation of the TGF- β /SMAD signaling pathway in granulosa cells [J]. Cells, 2019, 8(4): 298.
- [18] HILL C S. Transcriptional control by the SMADs [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(10): a022079.
- [19] ZHAO B, GUAN H, LIU J Q, et al. Hypoxia drives the transition of human dermal fibroblasts to a myofibroblast-like phenotype via the TGF- β 1/Smad3 pathway [J]. Int J Mol Med, 2017, 39(1):153-9.
- [20] HU H H, CHEN D Q, WANG Y N, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. Chem Biol Interact, 2018, 292: 76-83.
- [21] MOUSTAKAS A, HELDIN C H. The regulation of TGF β signal transduction [J]. Development, 2009, 136(22): 3699-714.
- [22] ZHOU X X, ZANG X J, PONNUSAMY M, et al. Enhancer of zeste homolog 2 inhibition attenuates renal fibrosis by maintaining smad7 and phosphatase and tensin homolog expression [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(7): 2092-108.
- [23] INMAN G J. Linking Smads and transcriptional activation [J]. Biochem J, 2005, 386(Pt 1): e1-3.
- [24] VALLURU M, STATON C A, REED M W, et al. Transforming growth factor- β and endoglin signaling orchestrate wound healing [J]. Front Physiol, 2011, 2: 89.
- [25] JIN Y J, JI Y, JANG Y P, et al. Acer tataricum subsp. *ginnala* inhibits skin photoaging via regulating MAPK/AP-1, NF- κ B, and TGF β /Smad signaling in UVB-irradiated human dermal fibroblasts [J]. Molecules, 2021, 26(3): 662.
- [26] CHA Y, KIM D K, HYUN J, et al. TCEA3 binds to TGF- β receptor I and induces Smad-independent, JNK-dependent apoptosis in ovarian cancer cells [J]. Cell Signal, 2013, 25(5): 1245-51.
- [27] DUPONT J, MCNEILLY J, VAIMAN A, et al. Activin signaling pathways in ovine pituitary and LbetaT2 gonadotrope cells [J]. Biology of Reproduction, 2002, 68(5): 1877-87.
- [28] BABU M, DIEGELMANN R, OLIVER N. Keloid fibroblasts exhibit an altered response to TGF- β [J]. J Invest Dermatol, 1992, 99(5): 650-5.
- [29] NAGAR H, KIM S, LEE I, et al. Downregulation of CR6-interacting factor 1 suppresses keloid fibroblast growth via the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. Surf Sci Rep, 2021, 11(1): 500.
- [30] YU K K, LI Q, SHI G F, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis [J]. Saudi J Gastroenterol, 2018, 24(1): 5-11.
- [31] BRAN G M, SOMMER U J, GOESSLER U R, et al. TGF- β 1 antisense impacts the SMAD signalling system in fibroblasts from keloid scars [J]. Anticancer Res, 2010, 30(9): 3459-63.
- [32] LIU X, WEN F Q, KOBAYASHI T, et al. Smad3 mediates the TGF- β -induced contraction of type I collagen gels by mouse embryo fibroblasts [J]. Cytoskeleton, 2003, 54(3): 248-53.
- [33] BONNIAUD P, KOLB M, GALT T, et al. Smad3 null mice develop airspace enlargement and are resistant to TGF- β -mediated pulmonary fibrosis [J]. J Immunol, 2004, 173(3): 2099-108.
- [34] LICHTMAN M K, OTERO-VINAS M, FALANGA V. Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis [J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(2): 215-22.
- [35] ASK K, BONNIAUD P, MAASS K, et al. Progressive pulmonary fibrosis is mediated by TGF- β isoform 1 but not TGF- β 3 [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40(3): 484-95.
- [36] COPCU E, SIVRIOGLU N, OZTAN Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid [J]. J Burn Care Rehabil, 2004, 25(1): 1-7.
- [37] WU X, BIAN D, DOU Y, et al. Asiaticoside hinders the invasive growth of keloid fibroblasts through inhibition of the GDF-9/MAPK/Smad pathway [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2017, 31(8): e21922.
- [38] TOSA M, MURAKAMI M, HYAKUSOKU H. Effect of lidocaine tape on pain during intralesional injection of triamcinolone acetonide for the treatment of keloid [J]. J Nippon Med Sch, 2009, 76(1): 9-12.