

• 论著 •

SDC-1 调控 TGF- β 1/THBS1 信号通路对肝纤维化进程的影响

羊 丹 田婉婷 徐 菁

【摘要】 目的 探究多配体蛋白聚糖-1 (SDC-1) 在肝纤维化进程中的作用机制。**方法** 选择 2021 年 4 月至 2023 年 4 月于三二〇一医院住院治疗并行肝穿刺活体组织病理检查的 102 例慢性乙型肝炎患者作为研究对象。采集患者的空腹静脉血, 采用 ELISA 法检测患者血清 SDC-1 的表达水平, 并比较不同肝纤维化分期患者血清 SDC-1 表达水平的差异。观察经转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 诱导活化的 LX-2 细胞中 SDC-1 表达水平的变化, 以及敲低 SDC-1 表达对活化的 LX-2 细胞中 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、血小板反应蛋白 1 (THBS1) 表达水平及细胞增殖、细胞周期的影响。**结果** 随着肝纤维化程度逐渐加重, 慢性乙型肝炎患者血清 SDC-1 的表达水平呈升高趋势 ($P < 0.05$)。与阴性对照 (NC) 组相比, TGF- β 1 组 α -SMA、SDC-1 蛋白及其 mRNA 的相对表达量均显著升高, 细胞增殖活性显著增强, G₁ 期细胞占比显著降低, S 期和 G₂ 期细胞占比显著升高 (P 均 < 0.05)。与 NC 小干扰 RNA (siRNA) 组相比, SDC-1 siRNA 组 α -SMA、TGF- β 1、THBS1 蛋白及其 mRNA 的相对表达量均显著降低, 细胞增殖活性显著减弱, G₁ 期细胞占比显著升高, S 期和 G₂ 期细胞占比显著降低 (P 均 < 0.05)。**结论** 敲低 SDC-1 表达可能通过调控 TGF- β 1/THBS1 信号通路, 抑制肝星状细胞 (HSC) 的活化及增殖, 阻滞 HSC 由 G₁ 期进入 S 期和 G₂ 期, 进而发挥抑制肝纤维化进展的作用。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 多配体蛋白聚糖-1; 血小板反应蛋白 1; 肝星状细胞

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2023. 06. 007

Effect of SDC-1 regulating TGF- β 1/THBS1 signaling pathway on progress of liver fibrosis YANG Dan, TIAN Wanting, XU Jing. Department of Gastroenterology, 3201 Hospital, Hanzhong 723000, China

【Abstract】 Objective This paper intends to explore the role of syndecan-1 (SDC-1) in the progression of liver fibrosis. **Methods** From April 2021 to April 2023, a total of 102 patients with chronic hepatitis B who were hospitalized and underwent liver biopsy in the 3201 Hospital were selected as the research objects. The fasting venous blood was collected and the expression of serum SDC-1 was measured using the ELISA method. The expression of serum SDC-1 was compared among patients with different stages of liver fibrosis. The changes of SDC-1 expression in activated LX-2 cells induced by transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and the effects of knockdown of SDC-1 on the expression of α -smooth muscle actin (α -SMA), thrombospondin 1 (THBS1), cell proliferation and cell cycle in activated LX-2 cells were observed. **Results** With the aggravation of liver fibrosis stages, the expression level of serum SDC-1 in patients with chronic hepatitis B increases ($P < 0.05$). Compared with the negative control (NC) group, the relative expressions of α -SMA, SDC-1 protein and their mRNA in the TGF- β 1 group are increased, the cell proliferation activity is increased, the proportion of

作者单位: 723000 陕西汉中, 三二〇一医院消化内科

通信作者: 徐菁, Email: 1600117355@qq.com

G₁ phase cells is decreased, and the proportion of S phase and G₂ phase cells are increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the NC siRNA group, the relative expressions of α -SMA, TGF- β 1, THBS1 protein, and their mRNA in the SDC-1 siRNA group are decreased, the cell proliferation activity is decreased, the proportion of G₁ phase cells is increased, and the proportion of S phase and G₂ phase cells are decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Knockdown of SDC-1 expression may inhibit the activation and proliferation of hepatic stellate cells by regulating TGF- β 1/THBS1 signaling pathway, and block the progression of hepatic stellate cells from entering the G₁ phase to the S phase and the G₂ phase, and then play a role in inhibiting the process of liver fibrosis.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Syndecan-1; Thrombospondin-1; Hepatic stellate cell

乙型肝炎是全球范围内的重要公共卫生问题。《2022 中国卫生健康统计年鉴》^[1] 发布的数据显示, 2021 年中国新发乙型肝炎 97.68 万例, 相较于 2020 年 (90.63 万例) 增加了 8%, 距离 WHO 提出的 2030 年消除乙型肝炎的目标仍有一定差距。乙型肝炎是由 HBV 感染引起的肝脏疾病, 大多数 HBV 感染者经治疗后在短期内能够痊愈, 但 5%~10% 的成年患者无法清除病毒, 可能进展为慢性乙型肝炎^[2]。慢性乙型肝炎患者通常无明显症状, 但可能引起肝纤维化改变, 进而导致肝硬化和肝细胞癌 (HCC) 发生, 威胁患者的生命健康^[3]。多配体蛋白聚糖 -1 (SDC-1) 是一种位于细胞表面的糖蛋白, 可参与调控细胞黏附、细胞外基质的组装、细胞信号转导、细胞迁移等多种生物学过程。近年来的研究发现, HCC 细胞中 SDC-1 表达显著上调, 可能发挥促进肝纤维化进展的作用^[4]。转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 是 TGF- β 超家族的多肽成员之一。既往研究表明, 肝脏受损后, 炎症反应和纤维化的激活可导致 TGF- β 1 释放, TGF- β 1 则可与肝星状细胞 (HSC) 表面受体结合, 激活下游信号转导通路, 进而促使 HSC 转化为纤维化细胞, 参与肝纤维化进程^[5]。血小板反应蛋白 1 (THBS1) 属于 THBS 家族, 在肝脏等组织中表达。Reszegi 等^[6] 的研究发现, THBS1 与 TGF- β 1 在肝纤维化进程中存在相互作用, 且 SDC-1 在此过程中发挥重要的调控作用。目前关于 SDC-1 的表达与肝纤维化的关系, 以及其对于 HSC 及细胞周期作用机制的报道较少。本研究对此进行了分析, 旨在为肝纤维化的临床诊治提供参考依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 4 月至 2023 年 4 月于三二〇一医院住院治疗并行肝穿刺活体组织病理检查的 102 例慢性乙型肝炎患者作为研究对象, 其中男

性 58 例, 女性 44 例, 年龄 32~76 岁, 平均年龄为 (58.35 ± 10.21) 岁, BMI 为 22~26 kg/m², 平均 BMI 为 (24.36 ± 2.14) kg/m²; 参照《肝纤维化诊断及治疗共识 (2019 年)》^[7] 中的肝纤维化分期标准, S0 期 22 例, S1 期 19 例, S2 期 24 例, S3 期 21 例, S4 期 16 例。纳入标准: (1) 18~80 岁; (2) 符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)》^[8] 中的诊断标准; (3) 尚未接受抗病毒治疗; (4) 患者及家属签署知情同意书。排除标准: (1) 合并其他类型的肝炎病毒感染; (2) 合并药物性、酒精性、自身免疫性、胆汁淤积性和遗传代谢性等肝病; (3) 合并恶性肿瘤; (4) 近 6 个月内曾接受抗病毒或抗炎保肝治疗; (5) 有心、脑、肾等重要器官功能不全。本研究经医院医学伦理委员会审核通过 (批件号 20210623)。

1.2 方法

1.2.1 血清 SDC-1 表达水平检测 采用 ELISA 法检测受试者血清 SDC-1 的表达水平。于患者入院时, 采集清晨空腹状态下的外周静脉血 5 mL, 3 500 r/min 离心 5 min, 取上清液, 使用全自动生物化学分析仪检测血清 SDC-1 的表达水平, 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司 (货号 E-EL-H1298c)。

1.2.2 LX-2 细胞的培养和活化 将人 HSC 系 LX-2 (购自上海雅吉生物科技有限公司) 置于 10% 高糖 DMEM 培养基内, 于 37 °C、5% CO₂ 环境中培养; 待细胞融合度达 80% 时, 弃去培养液, 用无菌 PBS 溶液冲洗; 之后更换为无血清 DMEM 培养基, 将细胞随机分为 2 组, 其中 1 组加入 TGF- β 1 溶液 (质量浓度为 10 ng/mL) 后继续培养 24 h, 设为 TGF- β 1 组; 另 1 组不作处理, 设为阴性对照 (NC) 组。

1.2.3 SDC-1 敲低实验 本研究中的 SDC-1 小干扰 RNA (siRNA) 由上海吉玛制药技术有限公司设计并合成, 正向序列为 5'-CCACCAAACAGGAGG

AAUUTT-3', 反向序列为 5'-UUCCUCCUGUUUGGU GGT-3'。取 TGF- β 1 组中对数生长期的细胞, 以 1×10^6 个/孔接种于 6 孔板上, 加入不含抗生素的 DMEM 培养基培养 24 h, 之后随机分为 2 组, 其中 1 组转染随机排序的小片段 siRNA, 设为 NC siRNA 组; 另 1 组转染 SDC-1 siRNA, 设为 SDC-1 siRNA 组。以上步骤均按照 Lipofectamine™ 2000 转染试剂盒 (购自英国 Invitrogen 公司) 说明书进行操作, 之后将细胞置于 Opti-MEM 培养基中转染 12 h, 后更换为无胎牛血清的 DMEM 培养基, 于 37 °C、5% CO₂ 环境中培养 48 h。

1.2.4 α -平滑肌肌动蛋白、SDC-1 和 THBS1 蛋白表达水平检测 采用蛋白质印迹法测定 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、SDC-1 和 THBS1 蛋白表达水平。取 1.2.3 中转染 48 h 后的细胞, 弃去旧培养基, 用预冷的 PBS 溶液冲洗 3 次; 滴加 RIPA 裂解液 (购自北京伊塔生物科技有限公司, 货号 SY4680) 裂解细胞, 冰上反应 10~30 min; 4 °C 下 12 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 使用 BCA 蛋白定量试剂盒 (购自上海信帆生物科技有限公司, 货号 YX3763) 测定 α -SMA、SDC-1 和 THBS1 蛋白的表达水平。具体步骤: 取蛋白样品进行 SDS-PAGE, 湿法转至 PVDF 膜; 用快速封闭液 [购自翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司] 封闭抗体, 依次滴加兔抗 α -SMA 多克隆抗体 (购自上海远慕生物科技有限公司)、兔抗 SDC-1 多克隆抗体和兔抗 THBS1 多克隆抗体 (均购自上海酶联生物科技有限公司), 按 1 : 1 000 比例稀释, 4 °C 孵育过夜; 用 TBST 溶液冲洗 3 次, 滴加二抗 (购自上海烜雅生物科技有限公司), 按 1 : 5 000 比例稀释, 37 °C 孵育 1 h; 用 TBST 溶液冲洗 3 次, 采用 ECL 法 (试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司) 曝光显影; 使用凝胶成像系统观察条带, 应用 ImageJ 软件进行灰度值分析, 以 β -actin 作为内参, 实验重复 3 次。

1.2.5 α -SMA、SDC-1 和 THBS1 mRNA 表达水平检测 采用实时荧光定量 PCR 法检测 α -SMA、SDC-1 和 THBS1 mRNA 的表达水平。取 1.2.3 中转染 48 h 后的细胞, 用 PBS 溶液冲洗 2 次; 滴加 TRIzol 试剂 (购自南京森贝伽生物科技有限公司) 提取总 RNA, 冰上孵育 10 min; 用移液枪吹打 5 min, 转移至 EP 管内; 滴加预冷的氯仿, 4 °C 下 12 000 r/min 离心 15 min, 取上层水相置于新的 EP 管内, 滴加异丙醇沉淀 DNA; 4 °C 下 12 000 r/min 离心 15 min,

弃上清, 加入预冷的 75% 乙醇洗涤沉淀; 4 °C 下 7 500 r/min 离心 5 min, 弃上清; 使用紫外可见分光光度计 (购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司) 测定波长 260 nm 和 280 nm 处的光密度 (OD) 值, 检测 RNA 纯度 (R), 公式: $R = OD_{260}/OD_{280}$, 取 R 值在 1.8~2.0 间的 RNA 样品, 并测定 RNA 浓度; 按照反转录试剂盒 [购自优利科 (上海) 生命科学有限公司] 说明书操作, 将 RNA 反转录为 cDNA。引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司设计并合成, 引物序列见表 1。PCR 反应条件: 94 °C 预变性 5 min; 之后 94 °C 30 s, 55 °C 退火 45 s, 72 °C 60 s, 共 35 个循环; 最后 72 °C 延展 10 min。取 PCR 扩增产物, 经 2% 琼脂糖凝胶电泳, 使用凝胶成像系统分析结果; 以 GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 α -SMA、SDC-1 和 THBS1 mRNA 的相对表达量。

表 1 引物序列

引物名称	序列
α -SMA	正向: 5'-GGGAATGGGACAAAAAGACA-3'
	反向: 5'-CTTCAGGGGCAACACGAA-3'
SDC-1	正向: 5'-GCTCTGGCTCTGGCTGTGCGCG-3'
	反向: 5'-GCCGGTGGGTCTGGAGACGTGG-3'
THBS1	正向: 5'-GAACGGGACAACCTGCCAGT-3'
	反向: 5'-ACCTACAGCGAGTCCAGGAT-3'
GAPDH	正向: 5'-TCAAGGCTGAGAACGGGAAG-3'
	反向: 5'-TGGACTCCACGACGTACTCA-3'

1.2.6 细胞增殖情况检测 采用 CCK-8 法检测细胞增殖情况。取 1.2.3 中转染 48 h 后的细胞, 用胰酶消化细胞, 制备细胞悬液; 以 2×10^3 个/孔接种于 96 孔板, 在 37 °C、5% CO₂ 环境下培养 4 h; 待细胞贴壁后每孔加入 10 μ L 的 CCK-8 溶液 (购自上海烜雅生物科技有限公司), 在 37 °C、5% CO₂ 环境下培养 2 h, 使用酶标仪 (购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司) 测定波长 450 nm 处的 OD 值, 实验重复 3 次。

1.2.7 细胞周期检测 采用流式细胞术检测细胞周期。取 1.2.3 中转染 48 h 后的细胞, 用胰酶消化细胞, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清; 用预冷的 PBS 溶液冲洗, 加入无水乙醇, 4 °C 孵育过夜; 1 000 r/min 离心 5 min, 吸出乙醇, 用 PBS 溶液清洗 2~3 次, 加入 2 μ L 的 RNA 酶及 0.5 mL 的 PI 溶液 [购自弗元 (上海) 生物科技有限公司, 货号 FY600002], 室温避光染色 30 min; 用 300 μ m 尼龙网膜过滤, 转移至新的含 PBS 溶液的 EP 管内, 使用流式细胞仪 (购

自美国 BD 公司) 检测细胞周期。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例 (%) 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肝纤维化分期的慢性乙型肝炎患者血清 SDC-1 的表达水平比较

如表 2 所示, 随着肝纤维化程度逐渐加重, 慢性乙型肝炎患者的血清 SDC-1 表达水平呈升高趋势, S4 期高于 S3 期, S3 期高于 S2 期, S2 期高于 S1 期, S1 期高于 S0 期, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 2 不同肝纤维化分期的慢性乙型肝炎患者血清 SDC-1 的表达水平比较

肝纤维化分期	例数	SDC-1/ng·mL ⁻¹
S0 期	22	40.56 \pm 6.87
S1 期	19	46.48 \pm 7.52 ^a
S2 期	24	52.74 \pm 7.98 ^{ab}
S3 期	21	61.37 \pm 8.42 ^{abc}
S4 期	16	76.83 \pm 8.68 ^{abcd}
F 值	—	58.556
P 值	—	0.000

注: “—” 表示无数据; 与 S0 期相比, ^a $P < 0.05$; 与 S1 期相比, ^b $P < 0.05$; 与 S2 期相比, ^c $P < 0.05$; 与 S3 期相比, ^d $P < 0.05$

2.2 LX-2 细胞活化鉴定

NC 组中 α -SMA 蛋白及 α -SMA mRNA 的相对表达量分别为 0.67 ± 0.12 和 1.13 ± 0.16 , TGF- β 1 组中 α -SMA 蛋白及 α -SMA mRNA 的相对表达量分别为 2.85 ± 0.56 和 3.72 ± 0.61 。与 NC 组相比, TGF- β 1 组中 α -SMA 蛋白及 α -SMA mRNA 的相对表达量均显著升高 (P 均 < 0.05)。

2.3 经 TGF- β 1 诱导活化的 LX-2 细胞中 SDC-1 表达水平的变化

NC 组中 SDC-1 蛋白及 SDC-1 mRNA 的相对表达量分别为 1.36 ± 0.24 和 1.21 ± 0.18 , TGF- β 1 组中 SDC-1 蛋白及 SDC-1 mRNA 的相对表达量分别为 2.63 ± 0.52 和 1.89 ± 0.23 。与 NC 组相比, TGF- β 1 组中 SDC-1 蛋白及 SDC-1 mRNA 的相对表达量均显著升高 (P 均 < 0.05)。

2.4 敲低 SDC-1 表达对活化 LX-2 细胞中 α -SMA、TGF- β 1 及 THBS1 表达水平的影响

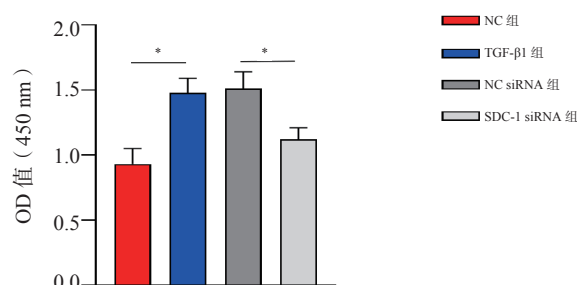
NC siRNA 组中 α -SMA、TGF- β 1 和 THBS1 蛋白的相对表达量分别为 2.63 ± 0.59 、 5.72 ± 1.36 和 5.84 ± 1.43 , 而 α -SMA、TGF- β 1 和 THBS1 mRNA 的相对表达量分别为 2.34 ± 0.52 、 5.43 ± 1.21 和 5.67 ± 1.36 ; SDC-1 siRNA 组中 α -SMA、TGF- β 1 和 THBS1 蛋白的相对表达量分别为 1.46 ± 0.37 、 3.11 ± 1.25 和 2.58 ± 1.14 , 而 α -SMA、TGF- β 1 和 THBS1 mRNA 的相对表达量分别为 1.53 ± 0.35 、 2.79 ± 1.28 和 2.53 ± 1.34 。与 NC siRNA 组相比, SDC-1 siRNA 组中 α -SMA、TGF- β 1、THBS1 蛋白及其 mRNA 的相对表达量均显著降低, 2 组的差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

2.5 敲低 SDC-1 表达对活化 LX-2 细胞增殖的影响

如图 1 所示, 与 NC 组相比, TGF- β 1 组的细胞增殖活性显著增强 ($P < 0.05$); 与 NC siRNA 组相比, SDC-1 siRNA 组的细胞增殖活性显著减弱 ($P < 0.05$)。

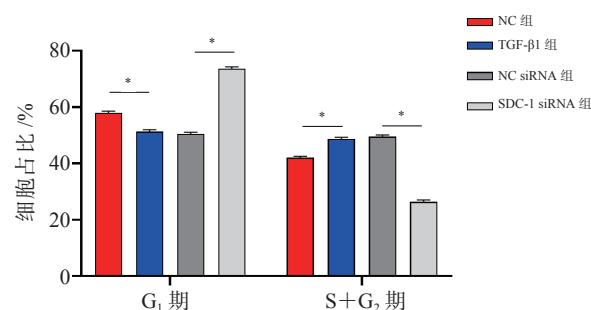
2.6 敲低 SDC-1 表达对活化 LX-2 细胞周期的影响

如图 2 所示, 与 NC 组相比, TGF- β 1 组中 G₁ 期细胞占比显著降低, S 期和 G₂ 期细胞占比显著升高 (P 均 < 0.05); 与 NC siRNA 组相比, SDC-1 siRNA 组中 G₁ 期细胞占比显著升高, S 期和 G₂ 期细胞占比显著降低 (P 均 < 0.05)。



注: * $P < 0.05$

图 1 敲低 SDC-1 表达对活化 LX-2 细胞增殖的影响



注: * $P < 0.05$

图 2 敲低 SDC-1 表达对活化 LX-2 细胞周期的影响

3 讨论

研究表明,1990 年至 2019 年中国的乙型肝炎疾病负担虽呈下降趋势,但离 2030 年消除 HBV 的目标仍存在差距,据贝叶斯模型预测,2020 年至 2030 年中国的乙型肝炎的发病患者约为 1 486.56 万例,死亡患者约为 11.18 万例,这提示仍需强化防控措施^[9]。肝纤维化是多种慢性肝病的共同病理特征,在中国肝纤维化主要是由慢性乙型肝炎所致^[10]。SDC-1 是一种细胞表面蛋白,参与了细胞-基质的相互作用及信号转导^[11]。近年来的研究表明,SDC-1 在肝纤维化的进程中可能发挥着重要作用^[5]。研究发现,肝癌细胞表面表达的 SDC-1 是阻止肝癌细胞迁移的重要因素^[12]。因此,探究 SDC-1 表达与肝纤维化之间的关系,以及其在肝纤维化进程中的作用机制,对于阻止肝纤维化进展具有重要意义。本研究发现,随着肝纤维化程度逐渐加重,慢性乙型肝炎患者血清 SDC-1 的表达水平呈升高趋势,这表明慢性乙型肝炎患者血清 SDC-1 表达显著上调,且其与肝纤维化进程相关,其有可能成为评估乙型肝炎患者肝纤维化程度的血清学标志物。

HSC 是肝纤维化进程中的重要角色。正常情况下,HSC 处于静止状态,位于肝小叶之间的腔隙中,当肝脏受到损伤或炎症反应刺激时,HSC 可被激活并转化为成纤维细胞样细胞,并通过合成和分泌细胞外基质蛋白,参与肝脏细胞外基质重塑,导致肝组织纤维化及瘢痕形成^[13]。因此,抑制 HSC 的活化和增殖并诱导其凋亡,是目前抗纤维化治疗的重要策略^[14]。TGF- β 1 是肝纤维化形成的关键因子^[15]。本研究使用 TGF- β 1 诱导 LX-2 细胞活化,结果发现与 NC 组相比,TGF- β 1 组中 α -SMA 蛋白及 α -SMA mRNA 的相对表达量均显著升高,这符合以往的研究结果^[16]。此外,本研究发现,与 NC 组相比,TGF- β 1 组中 SDC-1 蛋白及 SDC-1 mRNA 的相对表达量均显著升高,进一步证实 TGF- β 1 在诱导 HSC 活化过程中可促使细胞内 SDC-1 表达上调,这提示 SDC-1 与 TGF- β 1 可能存在相互作用。基于此,本研究利用 siRNA 技术引导内源性核酸酶切割携带互补序列的靶向 RNA,结果发现转染 SDC-1 siRNA 后,经 TGF- β 1 诱导的 LX-2 细胞中 α -SMA 蛋白及 α -SMA mRNA 的相对表达量均显著降低,这提示敲低 SDC-1 表达可抑制经 TGF- β 1 诱导的 LX-2 细胞活化。肝脏中的

THBS1 主要由 HSC 合成及分泌^[17]。近年来的研究发现,TGF- β 1 与 THBS1 存在相互作用,THBS1 可通过调节 TGF- β 1/ α -SMA/胶原相关信号通路抑制人心脏成纤维细胞的增殖及胶原合成,进而改善由心脏成纤维细胞中细胞外基质增多所引起的纤维化改变^[18]。本研究结果显示,转染 SDC-1 siRNA 后经 TGF- β 1 诱导活化的 LX-2 细胞中 TGF- β 1、THBS1 蛋白及其 mRNA 的相对表达量均显著降低,这提示敲低 SDC-1 表达可抑制 TGF- β 1/THBS1 信号转导。此外,本研究结果显示,敲低 SDC-1 表达后,经 TGF- β 1 诱导活化的 LX-2 细胞的增殖活性显著减弱,G₁ 期细胞占比显著升高,S 期和 G₂ 期细胞占比显著降低,这提示敲低 SDC-1 表达可抑制 HSC 的活化及增殖,阻滞 HSC 由 G₁ 期进入 S 期和 G₂ 期。因此,通过干扰 SDC-1 表达,可抑制 HSC 活化并减轻纤维化程度,SDC-1 有望成为抗纤维化治疗的潜在靶点。

综上所述,敲低 SDC-1 表达可能通过调控 TGF- β 1/THBS1 信号通路,抑制 HSC 的活化及增殖,阻滞 HSC 由 G₁ 期进入 S 期和 G₂ 期,进而发挥抑制肝纤维化进展的作用。SDC-1 与 TGF- β 1/THBS1 信号通路间的调控作用有待今后开展更深入的研究揭示,同时动态监测 SDC-1 的表达水平变化也有可能成为评估肝纤维化程度的方法。

参考文献

- 1 国家卫生健康委员会. 2022 中国卫生健康统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2022.
- 2 Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B[J]. Lancet, 2023, 401(10381): 1039-1052.
- 3 庄辉.《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》修订过程中关于慢性 HBV 感染自然史的讨论 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1295-1298.
- 4 Chen X, Cheng B, Dai D, et al. Heparanase induces necroptosis of microvascular endothelial cells to promote the metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 33.
- 5 郭悦承, 蔡晓波, 陆伦根. 巨噬细胞在肝纤维化进展和消退中的作用 [J]. 国际消化病杂志, 2022, 42(3): 163-166.
- 6 Reszegi A, Tátrai P, Regő E, et al. Syndecan-1 in liver pathophysiology[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 323(2): C289-C294.
- 7 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识 (2019 年) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2163-2172.
- 8 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.

- 9 谢博, 李兰香, 胡艳玲. 1990—2019 年中国乙型肝炎疾病负担分析及趋势预测 [J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(3): 166-176.
- 10 王立蓉, 俞谦, 孟桂霞, 等. 老年病毒性肝炎病人继发肝硬化危险因素分析 [J]. 实用老年医学, 2020, 34(6): 558-561.
- 11 Couchman JR. Syndecan-1 (CD138), carcinomas and EMT[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4227.
- 12 赵晓雅, 马丛, 孙美玲, 等. 多配体蛋白聚糖-1 细胞定位对人肝癌细胞侵袭的影响 [J]. 辽东学院学报 (自然科学版), 2022, 29(1): 18-22.
- 13 Matsuda M, Seki E. Hepatic stellate cell-macrophage crosstalk in liver fibrosis and carcinogenesis[J]. Semin Liver Dis, 2020, 40(3): 307-320.
- 14 焦若男, 魏新, 张梦佩, 等. 肝星状细胞活化在肝纤维化中的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(2): 240-243.
- 15 郝少东, 刘彩萍, 李月廷, 等. 肝星状细胞活化相关信号通路在肝纤维化中的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2022, 31(2): 131-135.
- 16 蔡强, 于婷, 唐海蛟, 等. 人参皂苷 Rh2 调节 TNF/ MAPK 和 NF- κ B 信号通路抑制 TGF- β 1 诱导的 LX-2 细胞活化 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(8): 1047-1054.
- 17 Sun Y, Shi P, Wu Q, et al. MiR-222-3p induced by hepatitis B virus promotes the proliferation and inhibits apoptosis in hepatocellular carcinoma by upregulating THBS1[J]. Hum Cell, 2021, 34(6): 1788-1799.
- 18 Xiao J, Zhang Y, Tang Y, et al. hsa-miR-4443 inhibits myocardial fibroblast proliferation by targeting THBS1 to regulate TGF- β 1/ α -SMA/collagen signaling in atrial fibrillation[J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(4): e10692.
- (收稿日期: 2023-08-03)
- (本文编辑: 周骏)

(上接第 363 页)

- 46 Takagi T, Naito Y, Inoue R, et al. Differences in gut microbiota associated with age, sex, and stool consistency in healthy Japanese subjects[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(1): 53-63.
- 47 Yoon K, Kim N. Roles of sex hormones and gender in the gut microbiota[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2021, 27(3): 314-325.
- 48 Kaliannan K, Robertson RC, Murphy K, et al. Estrogen-mediated gut microbiome alterations influence sexual dimorphism in metabolic syndrome in mice[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 205.
- 49 Vicentini FA, Keenan CM, Wallace LE, et al. Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 210.
- 50 Zeibich L, Koebele SV, Bernaud VE, et al. Surgical menopause and estrogen therapy modulate the gut microbiota, obesity markers, and spatial memory in rats[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 702628.
- (收稿日期: 2023-02-27)
- (本文编辑: 严靖)