

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241108.002
网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241108.1311.004>

肺纤维化中 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 1/Smad 信号通路之间的串扰研究

周云越, 陈星彤, 杨金彪, 杨蕊红, 牛雯颖✉
(黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)一种间质性肺疾病的末期表现,其病因尚不完全明确。PF 涉及复杂的病理过程,包括炎症反应、氧化应激、内质网应激、细胞衰老、上皮-间充质转化等,目前尚无有效治疗方法,患者确诊后生存期短,死亡率高,严重威胁着人类健康。大量研究表明,Wnt/ β -catenin 信号通路与 TGF- β 1/Smad 信号通路在 PF 的发生、发展中均发挥了重要作用。本文就 Wnt/ β -catenin 信号通路与 TGF- β 1/Smad 信号通路在 PF 中的调控作用,以及二者之间的潜在相互作用和串扰作简要综述,以期 PF 的临床防治提供理论支撑。

[关键词] 肺纤维化; TGF- β 1/Smad 信号通路; Wnt/ β -catenin 信号通路; 信号串扰
[中图分类号] R563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)05-0387-06

Crosstalk between Wnt/ β -catenin and TGF- β 1/Smad signaling pathways in pulmonary fibrosis

ZHOU Yunyue, CHEN Xingtong, YANG Jinbiao, YANG Ruihong, NIU Wenying✉
(Basic Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Foundation Project]: This study was supported by National Natural Science Foundation of China (82274405, 82074326)

[Author]: ZHOU Yunyue, E-mail: 1799720560@qq.com.

[Correspondence to]: NIU Wenying, Ph.D., Researcher, Master's Supervisor, E-mail: nwy012603001@126.com.

Received: 2024-07-12

Revised: 2024-10-23

JHMu, 2025;31(5):387-392

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Pulmonary fibrosis (PF) is a late manifestation of interstitial lung disease, and its etiology is not completely clear. PF involves complex pathological processes, including inflammation, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, cell senescence, epithelial-mesenchymal transition, etc. At present, there is no effective treatment for PF. Patients with PF have a short survival time after diagnosis and a high mortality rate, which seriously threatens human health. A large number of studies have shown that Wnt/ β -catenin signaling pathway and TGF- β 1/Smad signaling pathway play an important role in the development of pulmonary fibrosis. This article briefly reviews the regulatory role of Wnt/ β -catenin signaling pathway and TGF- β 1/Smad signaling pathway in PF, as well as the potential interaction and crosstalk between them, in order to provide theoretical support for the clinical prevention and treatment of PF.

[Key words] Pulmonary fibrosis; TGF- β 1/Smad signaling pathway; Wnt/ β -catenin signaling pathway; Signal crosstalk

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一种严重的慢性肺部疾病,表现为多种病因导致的气道损伤、炎症因子大量分泌、肺成纤维细胞异常增殖,胶原产生和降解失衡,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积,进而导致肺结构扭曲和肺组

织功能进行性丧失^[1]。特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)被认为是发病率最高的 PF 疾病,截止 2021 年,在全球范围内每 10 000 人中就有 6~45 例 IPF 患者^[2]。IPF 好发于有吸烟史的中老年男性群体,确诊年龄中位数为 66 岁^[3],确诊后

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82274405, 82074326)

[作者简介] 周云越, E-mail: 1799720560@qq.com。

[通讯作者] 牛雯颖, 博士, 研究员, 硕士生导师, E-mail: nwy012603001@126.com。

[收稿日期] 2024-07-12

[修回日期] 2024-10-23

[网络出版时间] 2024-11-08 13:33:52

中位生存期仅为3~4年^[4],其病因尚不完全明确,金属粉尘、木屑、空气污染、吸烟以及衰老等多种因素均会增加患病风险^[5]。

1 PF的病理机制

1.1 炎症反应

炎症反应在PF的病程中扮演了重要角色,与肺泡上皮细胞损伤、成纤维细胞活化、ECM沉积紧密相关。当肺组织受到损伤时,巨噬细胞、成纤维细胞以及受损的上皮细胞分泌大量肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)等炎症因子,促进炎症反应,还通过核因子 κ B、丝裂原活化蛋白激酶、信号传导及转录激活蛋白等信号通路诱发上皮-间充质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[6],导致ECM分泌增强以及胶原蛋白沉积,加重纤维化。

1.2 氧化应激

氧化应激是指体内氧化剂和抗氧化系统失衡,外源性因素如病毒感染、香烟烟雾、吸入颗粒物,以及内源性因素如炎症反应、缺氧条件下的线粒体损伤,共同促进肺部活性氧的积累,损伤肺泡上皮细胞,破坏肺泡结构^[7]。氧化应激激活巨噬细胞和嗜中性粒细胞等多种炎症细胞,促进TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子的释放,激活炎症反应^[8]。此外,氧化应激还可引起原有上皮细胞凋亡并抑制上皮细胞再生、促进成纤维细胞增殖与转化,诱导胶原蛋白沉积,导致肺部结构改变,从而加剧PF的发展^[9]。

1.3 内质网应激

当蛋白质折叠过程出现异常时,错误折叠或未能折叠的蛋白质会在内质网中大量积聚,从而触发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),而后细胞启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)以恢复内质网的正常生理功能^[10]。但是,在持续或严重的ERS情况下,UPR对细胞的恢复能力被打破,最终导致细胞死亡^[11]。研究发现,多种外源性因素和细胞内过程通过激活ERS和UPR信号转导,影响炎症反应、II型肺泡上皮细胞 (Alveolar type I cells, AT2) 凋亡、巨噬细胞的极化以及成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,进而促进PF病程发展^[11,12]。

1.4 细胞衰老

AT2作为肺泡干细胞,具有分泌及分化更新的功能^[13]。研究表明,氧化应激、DNA损伤等因素诱

导的AT2衰老是PF发生、发展的重要因素^[14,15],衰老的AT2通过增加衰老相关分泌表型的表达,诱导成纤维细胞和肌成纤维细胞的大量增殖和激活,促进ECM沉积^[16,17],导致瘢痕组织或纤维化的积聚,从而加重PF。此外衰老后的AT2分化能力显著降低,导致肺泡再生受损,加重了PF的恶化程度^[18]。

1.5 EMT

EMT主要通过产生肌成纤维细胞来修复由创伤和炎症反应造成的组织损伤,是组织修复的重要机制。研究发现,各种原因引起的上皮损伤可导致AT2的生长受到抑制,并逐步向成纤维细胞转化,大量增殖的成纤维细胞可转化为肌成纤维细胞,二者可分泌大量的ECM,异常沉积的ECM和受损的肺泡结构则会导致气体交换不良,促进纤维化结构的形成^[19,20]。正常情况下,损伤修复活跃期结束后该转化过程便会自行停止,肌成纤维细胞发生细胞凋亡逐渐降解,然而在PF的发病过程中,持续炎症反应将会不断激活EMT过程,最终导致肺纤维化的产生^[21]。

2 Wnt/ β -catenin信号转导通路在PF中的作用

本文主要讨论经典Wnt信号通路及其在PF中发挥的作用。在Wnt信号通路未被激活时,由轴抑制蛋白(Axin)、腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白、酪蛋白激酶(Casein kinase-1 α , CK-1 α)、糖原合成酶激酶(Glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)以及 β -转导素重复序列包含蛋白(β -transducin repeats-containing proteins, β -TrCP)形成的破坏复合体与 β -连环蛋白(β -catenin)结合后^[22],CK-1 α 和GSK-3 β 相继将 β -catenin的S45、S33、S37及T41氨基酸位点磷酸化,随后磷酸化的 β -catenin被 β -Trcp识别并泛素化,最终通过蛋白酶体介导的降解途径降解,进而降低细胞内 β -catenin的水平,使其无法转移进入细胞核中^[23,24]。

上皮细胞受损后,Wnt信号通路被激活,Wnt蛋白与跨膜受体卷曲蛋白和低密度脂蛋白受体相关蛋白复合物结合,促进蓬乱蛋白的磷酸化以抑制GSK-3 β 活性^[25],使得 β -catenin在细胞质内累积并发生核转移,与T细胞因子/淋巴增强因子家族的转录子结合,进一步激活下游靶基因的转录,促进细胞的增殖、分化、转移以及基质金属蛋白酶的分泌^[26,27]。

3 TGF- β 1/Smad 信号转导通路在 PF 中的作用

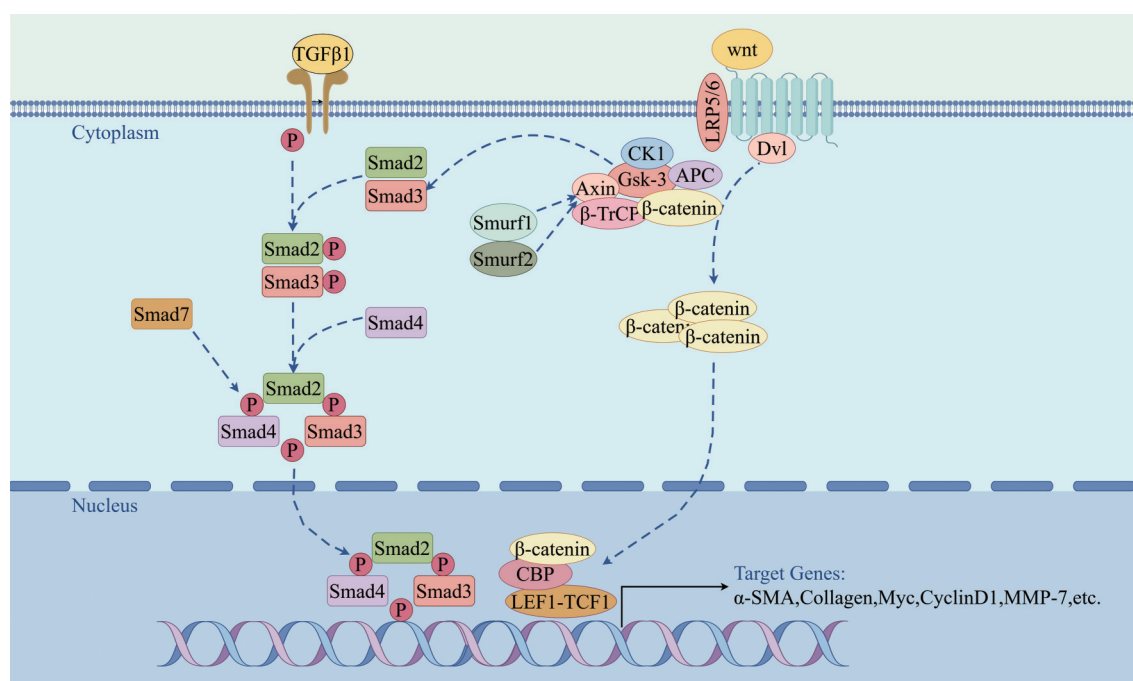
TGF- β 1/Smad 信号通路在 PF 的发生、发展过程中发挥了重要作用。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 主要包括 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 三种亚型^[28]。其中 TGF- β 1 是重要的促纤维化细胞因子^[29]。Smads 家族蛋白包括受体调节型 Smad(Smad 1、Smad 2、Smad 3、Smad 5、Smad 8、Smad 9)、通用型 Smad(Smad4) 和抑制型 Smad(Smad 6 和 Smad 7) 3 个亚家族^[30]。

TGF- β 1 与细胞表面受体复合物(T β R I 和 T β RII)结合后,促进 Smad2 和 Smad3 的磷酸化,被磷酸化的 Smad2、Smad3 与 Smad4 形成异源三聚

体复合物^[31],该复合物易位到细胞核中与靶基因启动子区域结合,以促进其转录^[32,33],进一步参与 EMT、成纤维细胞增殖分化等过程,促进 PF 的发展。此外,Smad7 可与激活的受体结合,其正常表达可抑制或调节 TGF- β 家族的信号转导^[34],从而拮抗 PF。

4 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 1/Smad 信号通路在 PF 中存在串扰

大量研究表明,作为 PF 发生、发展过程中两个重要的信号通路,Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 1/Smad 信号通路之间存在相互串扰,共同调节 PF 的发病进程,调控机理见图 1。



(本图由 Figdraw 绘制)

图 1 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 1/Smad 信号通路共同调控 PF 发展

Fig 1 Wnt/ β -catenin and TGF- β 1/Smad signaling pathways jointly regulate pulmonary fibrosis (PF) development

4.1 GSK-3 β 和 TGF- β 1/Smad 信号通路串扰

GSK-3 β 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的重要组成部分,与 APC、Axin、CK-1 α 、 β -TrCP 等蛋白质在细胞质中形成破坏复合体,调控 β -catenin 的细胞内积累及核转移。Qian 等^[35]发现,在肝星状细胞的体外培养时,TGF- β 1 通过促进 GSK-3 β 在 Ser9 位点磷酸化,可提高 β -catenin 的蛋白表达与稳定性,抑制肝星状细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达。此外,现有研究表明,GSK-3 β 通过磷酸化 Smad3 的 Thr66 位点来促使其泛素化和蛋白酶体降解^[36],从而降低 Smad3 的蛋白稳定性,进而调节 TGF- β 1 信

号的传导^[37]。这种磷酸化在 Axin 的作用下将进一步增强^[38]。由此可见,Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 1/Smad 信号通路可通过 GSK-3 β 实现彼此之间的相互影响和串扰。

4.2 β -catenin 和 TGF- β 1/Smad 信号通路串扰

研究表明, β -catenin 在 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 1/Smad 信号通路串扰中也发挥重要作用。 β -catenin 的胞内累积及核转移对 Wnt 信号传导和目标基因转录的具有重要意义^[24]。Zhou 等^[39]发现,在细胞核内,CBP 作为桥梁与 β -catenin、磷酸化的 Smad3 形成三元复合物,此复合物可与 α -平滑肌肌

动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)基因启动子上的 Smad 结合元件相互作用,从而调控 α -SMA 的转录。Vallée 等^[40]发现,在使用 250 ng/mL 重组 Wnt3a 蛋白处理小鼠成纤维细胞 72 h, Wnt3a 通过 β -catenin 依赖的方式上调 TGF- β 信号通路的传导,从而促进成纤维细胞形成类似肌成纤维细胞的表型。此外,在大鼠血管主动脉平滑肌细胞的体外培养中, TGF- β /Smad3 信号通路以 Smad3 依赖性的方式,上调了 Wnt 蛋白的表达,从而增加 β -catenin 的表达和稳定性,促进血管平滑肌细胞增殖^[41]。

4.3 Smad 泛素化调节因子和 Wnt/ β -catenin 信号通路串扰

Smad 泛素化调节因子(Smad ubiquitination regulatory factors, Smurfs)属于 E3 泛素连接酶,包含 Smurf1 和 Smurf2 两类,二者通过调节 Smad 蛋白水平,进而调控 TGF- β 1/Smad 信号通路的传导^[42]。研究发现 Smurf1 和 Smurf2 可通过靶向 Axin 进行泛素化来抑制 Wnt 信号传导。Smurf1 主要通过 Lys29 泛素键在 Lys789 和 Lys821 位点泛素化 Axin,从而破坏 Axin 与 LRP5/6 的结合,抑制 Wnt 信号的传导。Smurf2 则诱导 Axin 在 Lys505 位点发生泛素化,导致其降解^[38],从而抑制 Wnt 信号的传导。

5 小结与展望

全球范围内 PF 的患病率逐年升高,然而其病因不明,涉及多种病理机制,仅通过对单一信号通路的研究难以完全解释 PF 的发病机制。Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 1/Smad 信号通路作为 PF 发生、发展的重要传导途径,二者共同促进 PF 病程的发展。因此深入研究 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β 1/Smad 信号通路之间的相互作用与串扰,有助于发现新的潜在治疗靶点,靶向某些特定分子可能有助于抑制 PF 的进展。

作者贡献度说明:

周云越:选题、文献检索及写作、论文修改;陈星彤、杨金彪、杨蕊红:文献检索;牛雯颖、肖洪彬:论文审校。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- 1 黄元,管艳云,蔡欣蕊,等.特发性肺纤维化发病机制的研究进展[J].中国医刊,2024,59(10):1054-1059.
Huang Y, Guan YY, Cai XR, et al. Research progress on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chin J Med, 2024, 59(10): 1054-1059.
- 2 Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Resp Res, 2021, 22(1): 197.
- 3 Yao C, Guan X, Carraro G, et al. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis[J]. Am J Resp Crit Care Med, 2021, 203(6): 707-717.
- 4 Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK[J]. Adv Ther, 2018, 35(5): 724-736.
- 5 Epstein Shochet G, Brook E, Bardenstein-Wald B, et al. TGF- β pathway activation by idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) fibroblast derived soluble factors is mediated by IL-6 trans-signaling [J]. Resp Res, 2020, 21(1): 56.
- 6 刘祉宁,桑晨.炎性因子引起器官纤维化及上皮-间充质转化机制的研究进展[J].生命科学, 2018, 30(8): 868-875.
Liu ZN, Sang C. Research progress on the mechanism of organ fibrosis and epithelial-mesenchymal transition caused by inflammatory factors [J]. Chin Bullet Life Sci, 2018, 30(8): 868-875.
- 7 陈锴,张蓝熙,田燕歌,等.慢性阻塞性肺疾病氧化应激机制及中医药治疗进展[J].中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4881-4885.
Chen K, Zhang LX, Tian YG, et al. Oxidative stress mechanism of chronic obstructive pulmonary disease and treatment progress of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(19): 4881-4885.
- 8 郭妹君,师敏婕,马耀,等.氧化应激在硫芥导致肺损伤中的作用研究进展[J].空军军医大学学报, 2024, 7: 1-11.
Guo SJ, Shi MJ, Ma Y, et al. Research progress on the role of oxidative stress in lung injury induced by sulfur mustard[J]. J Air Force Med Univ, 2024, 7: 1-11.
- 9 王怡然,张文静,张伟.中医药治疗特发性肺纤维化研究进展[J].实用中医内科杂志, 2024, 38(5): 31-35.
Wang YR, Zhang WJ, Zhang W. Research progress in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with traditional Chinese medicine [J]. J Pract Tradit Chin Int Med, 2024, 38(5): 31-35.
- 10 范日胜,刘锐,潘玲.内质网应激在肺纤维化中的作用机制的研究进展[J].中医药临床杂志, 2024, 36(4): 799-804.
Fan RS, Liu R, Pan L. Research progress on the mechanism of endoplasmic reticulum stress in pulmonary fibrosis [J]. Clin J Tradit Chin Med, 24, 36(4): 799-804.
- 11 Burman A, Tanjore H, Blackwell TS. Endoplasmic reticulum stress in pulmonary fibrosis [J]. Matrix Biol, 2018, 68-69: 355-365.

- 12 李世霞,张旭辉,李红梅,等.肺纤维化中内质网应激作用机制及中医药防治研究进展[J].陕西中医,2023,44(12):1819-1822,1826.
Li SX, Zhang XH, Li HM, et al. Research progress on the mechanism of endoplasmic reticulum stress in pulmonary fibrosis and the prevention and treatment of traditional Chinese medicine [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2023, 44(12): 1819-1822, 1826.
- 13 杜欣倩,崔烨.肺泡上皮细胞和巨噬细胞在特发性肺纤维化中的相互作用[J].微生物学免疫学进展,2023,51(5):61-67.
Du XQ, Cui Y. Interaction between alveolar epithelial cells and macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Prog Microbiol Immunol, 2023, 51(5): 61-67.
- 14 Cho SJ, Stout-Delgado HW. Aging and lung disease[J]. Annu Rev Physiol, 2020, 82: 433-459.
- 15 Burgess JK. Regulation of cellular senescence is independent from profibrotic fibroblast-deposited ECM [J]. Cells, 2021, 10(7): 1628.
- 16 Parimon T, Yao C, Stripp BR, et al. Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2269.
- 17 Goliwas KF, Deshane JS. Extracellular vesicles: Bidirectional accelerators of cellular senescence in fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 63(5): 547-548.
- 18 Wang Z, Wei D, Bin E, et al. Enhanced glycolysis-mediated energy production in alveolar stem cells is required for alveolar regeneration [J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(8): 1028-1042.
- 19 吴亚娜,刘东玲,宋忠阳,等.特发性肺纤维化中上皮-间质转化的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2023, 39(23): 3499-3503.
Wu YN, Liu DL, Song ZY, et al. Research status of epithelial-mesenchymal transition in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(23): 3499-3503.
- 20 F. León-Román, Valenzuela C, Molina-Molina M. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Med Clin (Barc), 2017, 389(10082): 1941-1952.
- 21 Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, et al. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis [J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 56-69.
- 22 邱晓霞,李逸朗,梁关凤,等.经典Wnt/ β -catenin/TCF7L2信号通路在1型糖尿病心肌病中的作用[J].中国药理学通报,2019,35(8):1104-1109.
Qiu XX, Li YL, Liang GF, et al. The role of canonical Wnt/ β -catenin/TCF7L2 signaling pathway in type 1 diabetic cardiomyopathy [J]. Chin Pharmacol Bull, 2019, 35(8): 1104-1109.
- 23 Kim NY, Mohan CD, Chinnathambi A, et al. Euphorbia-asteroid abrogates EGFR and Wnt/ β -catenin signaling in non-small-cell lung cancer cells to impart anticancer activity [J]. Molecules, 2022, 27(12): 3824.
- 24 顾嘉伟,牛耿明,柯重伟.经典Wnt信号通路中 β -catenin在细胞核内外分布的调控机制及潜在治疗靶点的研究进展[J].复旦学报(医学版),2022,49(2):300-308.
Gu JW, Niu GM, Ke ZW. Research progress on the mechanism regulating the cellular sublocalization of β -catenin and potential associated therapeutic targets in canonical Wnt signaling pathway [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2022, 49(2): 300-308.
- 25 李鑫,刘锐,蒙建华,等.Wnt/ β -catenin信号通路在肺纤维化中的作用及中医药调控研究进展[J].中医药临床杂志,2024,36(1):182-187.
Li X, Liu R, Meng JH, et al. The role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in pulmonary fibrosis and its regulation by traditional Chinese medicine [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2024, 36(1): 182-187.
- 26 孟丽红,张晓梅,周波波,等.养阴益气方对肺纤维化大鼠Wnt/ β -catenin信号通路的影响[J].世界中西医结合杂志,2023,18(1):68-73,84.
Meng LH, Zhang XM, Zhou BB, et al. Effect of yangyin yiqi formula on Wnt/ β -catenin signaling pathway in rats with bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. World J Integr Tradit West Med, 2023, 18(1): 68-73, 84.
- 27 Tu M, Wei T, Jia Y, et al. Molecular mechanisms of alveolar epithelial cell senescence and idiopathic pulmonary fibrosis: A narrative review [J]. J Thorac Dis, 2023, 15(1): 186-203.
- 28 Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β family: Context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(5): a021873.
- 29 尹连红,许丽娜,彭金咏.薯蓣皂苷对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化的保护作用研究[J].临床肺科杂志,2021,26(12):1804-1810.
Yin LH, Xu LN, Peng JY. Protective effect of dioscin on bleomycin induced pulmonary fibrosis in rats [J]. J Clin Pul Med, 2021, 26(12): 1804-1810.
- 30 Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. Chem Biol Interact, 2018, 292: 76-83.
- 31 杨萍芬,牛艳芬.TGF- β 1/Smad信号通路在组织纤维化中的研究进展[J].国际药理学研究杂志,2019,46(10):738-744.
Yang PF, Niu YF. Research progress of TGF- β 1/Smad

- signaling pathway in tissue fibrosis [J]. J Int Pharm Res, 2019, 46(10):738-744.
- 32 Wang Z, Zhao H. TMEM176B prevents and alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis *via* inhibiting transforming growth factor β -Smad signaling [J]. Heliyon, 2024, 10(15):e35444.
- 33 Kitagawa M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- β and the ubiquitin-proteasome pathway [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):6107.
- 34 Chen L, Yang T, Lu DW, et al. Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101:670-681.
- 35 Qian J, Niu M, Zhai X, et al. β -catenin pathway is required for TGF- β 1 inhibition of PPAR γ expression in cultured hepatic stellate cells [J]. Pharmacol Res, 2012, 66(3):219-225.
- 36 Guo X, Ramirez A, Waddell DS, et al. Axin and GSK3-control Smad3 protein stability and modulate TGF- signaling [J]. Genes Dev, 2008, 22(1):106-120.
- 37 Hua F, Zhou J, Liu J, et al. Glycogen synthase kinase-3 β negatively regulates TGF- β 1 and angiotensin II-mediated cellular activity through interaction with Smad3 [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 644(1-3):17-23.
- 38 Luo K. Signaling cross talk between TGF- β /Smad and other signaling pathways [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(1):a022137.
- 39 Zhou B, Liu Y, Kahn M, et al. Interactions between β -Catenin and transforming growth factor- β signaling pathways mediate epithelial-mesenchymal transition and are dependent on the transcriptional co-activator cAMP-response element-binding protein (CREB)-binding protein (CBP) [J]. J Biol Chem, 2012, 287(10):7026-7038.
- 40 Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, et al. Interactions between TGF- β 1, canonical Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ in radiation-induced fibrosis [J]. Oncotarget, 2017, 8(52):90579-90604.
- 41 Drenzo DM, Chaudhary MA, Shi X, et al. A crosstalk between TGF- β /Smad3 and Wnt/ β -Catenin pathways promotes vascular smooth muscle cell proliferation [J]. Cell Signal, 2016:498-505.
- 42 Praveen K, Gal LC, Michael B. Smurfs in protein homeostasis, signaling, and cancer [J]. Front Oncol, 2018, 8:295.

[本文编辑] 谭贝加 宋睿璞 朱 昊