

·综述·

DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2016.04.015

# 正畸牙移动中的潜在新角色:牙周膜肌成纤维细胞

项自超, 何依若, 王鸿哲, 白 丁\*

(四川大学 华西口腔医学院, 中国四川 成都 610041)

**摘要:** 肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFb)是一种具有出色的应力敏感性和基质合成功能的细胞, 在纤维性疾病和瘢痕挛缩中发挥重要作用。在口腔医学领域, MFb 同样存在于牙周膜中, 且在牙移动过程中显著增多并可能发挥一定作用。现对 MFb 的特征、功能及分化来源进行介绍, 并在此基础上综述肌成纤维细胞发挥功能的生物学基础和应力刺激下可能影响其分化形成的相关信号通路及串话, 分析 MFb 在传递正畸力、促进牙周组织改建中的潜在作用及牙移动过程中可能影响牙周膜肌成纤维细胞分化形成的机制, 以期探索牙周膜肌成纤维细胞的功能、研究正畸牙移动提供新思路。

**关键词:** 牙移动; 肌成纤维细胞; 牙周膜; 细胞分化; 信号通路; 口腔正畸学

**中图分类号:** R783.5

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1007-7847(2016)04-0371-06

## A Potential New Star in Orthodontic Tooth Movement: Myofibroblasts in Periodontal Ligament

XIANG Zi-chao, HE Yi-ruo, WANG Hong-zhe, BAI Ding\*

(West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

**Abstract:** Myofibroblasts, which have excellent stress sensitivity and matrix synthesis, play an important role in fibrotic diseases and scar contracture. This type of fibroblasts also exists in periodontal ligament and shows a significant increase during tooth movement, which probably performs vital functions in periodontal tissue remodeling. Here, the features, functions, sources of differentiation of myofibroblasts were introduced, and the biological basis for myofibroblast functions, and signaling pathways and their crosstalk related to mechanical stimulation, were summarized. Based on those characteristics, it showed that myofibroblasts may play a role in orthodontic force transmission and periodontal tissue remodeling, and that tooth movement may influence the differentiation of myofibroblasts in periodontal ligament. It is expected that new thoughts could be brought to the studies on functional mechanism of myofibroblasts and orthodontic tooth movement.

**Key words:** tooth movement; myofibroblasts (MFb); periodontal ligament; differentiation; signaling pathway; orthodontics

(*Life Science Research*, 2016, 20(4): 371~376)

正畸牙移动是在正畸力刺激下牙-牙槽骨复合体发生信号转导、细胞反应和组织改建的过程<sup>[1]</sup>。在此过程中, 牙周膜发挥了重要作用: 牙周膜中束状胶原纤维承受应力, 并连接骨组织中胶原支架, 将应力传递至骨组织; 而牙周膜中相关细胞将发生细胞骨架重组和分泌合成功能改变, 并通过连

接细胞内外的纤维网络及旁分泌作用, 改变牙周膜组织细胞外基质的应力微环境, 影响周围细胞的分化和功能, 从而最终影响牙周组织的改建<sup>[1, 2]</sup>。由此可见, 牙周膜细胞是牙移动中接收应力刺激、启动组织改建的主要角色。然而牙周膜中有多种细胞, 具体何种细胞在其中起主导作用尚不清楚。

收稿日期: 2016-01-18; 修回日期: 2016-05-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81571009)

作者简介: 项自超 (1991-), 女, 安徽黄山人, 硕士研究生, 主要从事正畸牙移动相关机制基础研究, E-mail: Xiang\_zichao@126.com; \* 通讯作者: 白丁(1964-), 男, 四川成都人, 四川大学华西口腔医学院教授, 正畸学系主任, 博士, 主要从事正畸牙移动力学信号传导机制及组织改建相关机制基础研究, 正畸治疗相关临床研究, Tel: 028-85501474, E-mail: baiding@scu.edu.cn。

近年来,肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFb)在纤维化相关疾病中成为热点,多项研究证实了其对力学刺激敏感,能产生收缩力并具有强大的基质改建能力<sup>[3,4]</sup>。有研究发现牙周膜中的MFb在牙移动过程中增多并与应力相关<sup>[5,6]</sup>,提示该细胞可能在牙移动组织改建的机械信号传导和整合中起到重要作用。本文以此为契机,归纳近年观点和研究,综述了MFb发挥功能的生物学基础及应力刺激下与其分化形成相关的信号通路,分析牙周膜中MFb在牙移动中的潜在作用及可能影响其分化形成的机制,以期探索牙周膜MFb的功能、研究正畸牙移动提供新思路。

## 1 肌成纤维细胞概述

### 1.1 肌成纤维细胞特征、功能及分化来源

MFb最早被发现于瘢痕组织中,随后被报道存在于高张力、代谢活跃的多种器官组织中<sup>[7-9]</sup>。肌成纤维细胞呈梭形或星状,其组织学表型包括高表达的 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、波形蛋白、非平滑肌肌球蛋白和纤维连接蛋白,镜下可见丰富的粗面内质网、高尔基体及应力纤维。单纯检测某一种特征蛋白(如 $\alpha$ -SMA)并不能作为成熟MFb的确定方法<sup>[10]</sup>,但特征蛋白的显著表达与镜下结构能够反映其特性和功能。MFb的鉴定尚无标准,目前国内外大部分研究普遍将高表达具有收缩功能的富含 $\alpha$ -SMA的应力纤维作为其特异性表型<sup>[7, 10-14]</sup>。

MFb是一种对力学刺激高度敏感的细胞,感受应力后细胞收缩,能联动细胞外基质调控胞外应力环境,并具有强大的基质合成和旁分泌功能,在促进细胞外基质重建的同时产生多种旁分泌信号,影响邻近细胞的分化和功能<sup>[4]</sup>。上述特性使MFb与多种疾病的发生发展有关。在瘢痕挛缩、组织器官纤维化等疾病中,MFb的形成和功能成熟被认为是肉芽组织收缩和纤维化病理机制的重要环节<sup>[3,8]</sup>。另外,在癌症研究中,细胞外基质纤维化不仅是伴随症状,还会促进邻近细胞的间充质-上皮转化,被认为是癌症的可能促进因子之一<sup>[11, 15]</sup>。在心血管疾病中,MFb还与主动脉瓣钙化有关<sup>[16]</sup>。

目前已被大多数学者公认的是,MFb可以由间充质干细胞和成纤维细胞分化而来<sup>[17-19]</sup>。而多项研究表明MFb可能有多种来源:上皮源性细胞也可作为其前体细胞,如上皮-内皮细胞、毛细血管外膜细胞等,该过程涉及上皮-间充质转化<sup>[17, 20]</sup>,

并与细胞骨架蛋白、胞质肌动蛋白及血浆反应因子等有关<sup>[21]</sup>。此外,骨髓来源的循环结缔组织细胞(白细胞亚群CD34<sup>+</sup>细胞)在皮肤修复和过敏性哮喘中也可分化为MFb<sup>[22]</sup>。

### 1.2 正畸力加载下牙周膜中肌成纤维细胞增多

早在1974年,Beertsen等<sup>[23]</sup>在研究大鼠切牙的牙周膜成纤维细胞精细结构时就发现了部分细胞具有类似MFb的结构特征。近年来,有学者在大鼠牙移动模型中发现,对比于仅受咬合力的牙周膜,加载正畸力的牙周膜张力侧和压力侧均出现增多的MFb,且增多趋势与正畸力值有关;此外,体外培养人牙周膜细胞发现,应力刺激下牙周膜细胞分化为MFb,且随力值的增加含有 $\alpha$ -SMA的应力纤维染色强度也增加<sup>[5,6]</sup>。这些结果提示,应力刺激下牙周膜细胞可以向MFb分化。通常认为正畸牙移动过程中的牙周组织改建会明显加快,将此现象与牙周膜中增多的MFb及其特性联系起来,可以推测MFb在牙移动过程中可能发挥有潜在的作用<sup>[24]</sup>。

## 2 肌成纤维细胞感受传导应力及改变细胞外环境的生物学基础

如上所述,牙周膜中伴随正畸牙移动而增多的MFb对力学刺激高度敏感,能联动细胞外基质并具有强大的合成分泌功能。若要进一步探讨其在牙移动过程中的潜在作用,有必要了解MFb在应力刺激下发挥功能的可能机制。

### 2.1 感受与传递应力

应力刺激下,MFb发生了怎样的改变从而传递应力信号?目前对该机制的解释尚处于探索阶段,可以明确的是MFb细胞膜上的多种分子复合体介导了应力刺激在细胞内外的传递。以黏着斑<sup>[25]</sup>为例,该区聚集着包含整合素在内的多种相关蛋白,内与细胞骨架相连,外与邻近细胞以及细胞外基质产生广泛的纤维交联<sup>[1, 14]</sup>,为感受及传递应力提供了结构基础。

### 2.2 收缩与维持应力

与平滑肌细胞短暂而快速的收缩不同,MFb产生的细胞收缩更为持久<sup>[26]</sup>,但其收缩机制尚未完全阐明。目前认为MFb收缩功能的基础在于其含 $\alpha$ -SMA的应力纤维<sup>[9, 27]</sup>,收缩功能的发挥与细胞外基质环境有显著相关性<sup>[14, 28]</sup>。MFb中高表达 $\alpha$ -SMA的肌动蛋白微丝(F-actin)与肌球蛋白(myosin)结合后形成功能性应力纤维,从而发挥功能。Myosin

的轻链具有 ATP 酶活性,与微丝结合后在后者的促进下水解 ATP 供能,细丝相对滑动,应力纤维由此产生收缩力(纤维滑动学说)。Myosin 轻链的酶活性与钙离子浓度和 Rho-Rho 激酶 (Rock) 有关,而 MFb 的收缩力与 Rho-Rock 的关系更为密切。Rho 隶属于 GTP 酶蛋白家族,是一种小分子 GTP 结合蛋白;Rock 隶属于丝氨酸蛋白激酶家族,是 Rho 下游效应分子。此二者主要通过抑制轻链磷酸水解酶的作用使轻链长期处于磷酸化状态,使应力纤维的收缩更加持久,因而 MFb 不仅产生收缩力,还能维持稳定的应力微环境<sup>[9]</sup>。

### 2.3 基质改建与旁分泌功能

MFb 能够改变细胞外基质环境并影响周围细胞的分化与功能。体外培养 MFb 发现,在细胞因子、生长因子等表达增加的同时,细胞外基质中胶原纤维、纤维连结蛋白和基质金属蛋白酶抑制物也随之增多<sup>[12]</sup>,而转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$  等信号分子不仅表达升高,还出现明显的核内聚集<sup>[29]</sup>。此外,有研究发现,癌症中出现的 MFb 还可诱导周围组织细胞发生间充质-上皮转化<sup>[11, 15]</sup>。

## 3 可能介导牙周膜肌成纤维细胞形成的应力相关信号通路

随着 MFb 在组织纤维化中的病理功能逐渐受到重视,其分化形成机制也逐渐成为研究热点。目前认为能够调控 MFb 分化的因子有很多<sup>[12]</sup>,其中研究最为广泛的是 TGF- $\beta$ 。在正畸牙移动中,应力刺激是值得关注的影响因素,与应力有关的信号分子都可能参与了牙周膜中 MFb 的形成。以下对可能影响牙周膜中 MFb 形成的应力相关信号通路做简述,以期为进一步研究其形成机制提供思路。

### 3.1 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路

TGF- $\beta$  是一类包含骨形态发生蛋白在内的蛋白质家族,与干细胞的多向潜能性有关。TGF- $\beta$  与潜在相关多肽(latency associated peptide, LAP)、潜在结合蛋白(latent TGF- $\beta$  binding protein, LTBP)等形成超大潜在复合体(large latent complex, LLC),LLC 与细胞外基质中其他成分(如:纤维连接蛋白)相连,作为其应力相关性的可能结构基础<sup>[30]</sup>。应力条件下,LLC 复合体与整合素结合释放 TGF- $\beta$ ,启动信号传递,在 I 型受体的参与下,与下游关键效应分子 Smad 蛋白形成复合体,入核调控目标

基因的表达<sup>[31-35]</sup>。

TGF- $\beta$  与应力相关并可影响细胞存活。体外加载应力后,细胞表达 TGF- $\beta$  呈增加趋势<sup>[36, 37]</sup>,同时受 TGF- $\beta$  调控的细胞因子增加;而应力的突然丧失将引起 TGF- $\beta$  的过量释放,过高浓度的 TGF- $\beta$  会打破细胞外基质稳态,导致细胞死亡<sup>[36]</sup>。

多项研究证实 TGF- $\beta$  能够诱导 MFb 分化<sup>[8, 12, 38, 39]</sup>,但是在正畸牙移动中两者的联系暂缺乏证据。孟耀等<sup>[40]</sup>发现,给予外源性 TGF- $\beta$  可诱导牙周膜细胞向 MFb 分化;同时单独给予应力加载诱导 MFb 分化过程中,检测到细胞培养液中 TGF- $\beta$  分泌增加,表明机械应力刺激协同 TGF- $\beta$  可诱导牙周膜细胞向 MFb 分化,其表型特征与力学刺激强度可能存在相关性。

### 3.2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt/ $\beta$ -catenin 通路很早就被人们发现在生长发育、组织稳定等多项领域发挥重要作用,其下级信号分子  $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)在通路激活后发生核内转运,并在胞核中与 T 细胞因子/淋巴增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)及其他转录因子一同调控目标基因转录。

Wnt/ $\beta$ -catenin 与应力显著相关,常在成骨/破骨调控的相关研究中被提及,表现为应力刺激能够通过包括下调 Wnt 拮抗分子在内的多种方式<sup>[38]</sup>,促进  $\beta$ -catenin 入核,显著影响间充质干细胞的成骨向分化<sup>[41]</sup>。此外, Wnt 作为细胞分化相关信号通路,还能使成熟细胞去分化,并在适当的基质环境中诱导成熟的脂肪细胞迅速而明显地表达  $\alpha$ -SMA,表现出 MFb 的分化倾向<sup>[42]</sup>。虽然 Wnt/ $\beta$ -catenin 很可能参与了应力刺激下牙周膜 MFb 的分化,但二者之间的直接关系却暂无报道。

### 3.3 Hippo-YAP/TAZ 信号通路

Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP)/具有 PDZ 结合模体的转录共激活因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)是 Hippo 通路的转录激活因子,在间充质及上皮来源的多种细胞中广泛表达,对生长发育、组织再生、肿瘤发生发展等具有显著影响<sup>[43]</sup>。Hippo 通路中大肿瘤抑制物 (large tumour suppressors, LATs) 激酶的激活将导致 YAP/TAZ 磷酸化,继而与多种活性物质结合被锚定于胞质中,或被 14-3-3 降解蛋白捕获发生多重泛素化和酶解<sup>[44, 45]</sup>,阻碍信号传导入核。

YAP/TAZ 与机械应力刺激密切相关<sup>[46]</sup>,且可能



比 Hippo 通路更加重要。胞外应力缺失将抑制 YAP/TAZ 的核内转运,重新加载应力后,细胞明显出现 YAP/TAZ 的再激活。当细胞处于高应力环境时,增加 LATs 激酶活性能显著抑制 YAP/TAZ 的核内转运,然而在低应力环境中下调 LATs 激酶却不能使 YAP/TAZ 转运增加<sup>[43, 47]</sup>。上述研究结果提示,机械应力刺激是维持 YAP/TAZ 活性的必要条件,可协调或拮抗 Hippo 通路的化学信号,共同调控 YAP/TAZ 的信号传递<sup>[43, 44, 47]</sup>。

近年来,有研究报道 YAP/TAZ 与应力下 MFb 的分化形成之间存在相关性。纤维性疾病中大量 MFb 形成往往伴随有上调的 YAP/TAZ 及核内聚集;而下调 YAP/TAZ 后,即使应力刺激仍然存在,体内及体外实验均发现 MFb 相关蛋白(如  $\alpha$ -SMA)表达减少,提示应力刺激很有可能通过 YAP/TAZ 介导了 MFb 的形成<sup>[48, 49]</sup>。

### 3.4 TGF- $\beta$ 、Wnt、YAP/TAZ 应力相关信号通路间存在交互串话

Wnt 与 TGF- $\beta$ /Smad 通路间的相互作用已被多项研究证实。体外培养成纤维细胞发现, Wnt3a 刺激下, TGF- $\beta$  浓度升高且促进了 Smad 的信号传递<sup>[50]</sup>; TGF- $\beta$  抑制 DKK1 从而维持 Wnt 通路活性<sup>[51]</sup>, 而 Wnt 通路被 DKK1 抑制后, TGF- $\beta$  的表达随之减少, TGF- $\beta$  诱导的纤维化进程也随之减慢<sup>[52]</sup>。这些协同作用暗示, TGF- $\beta$  诱导 MFb 分化的过程中很可能同时有 Wnt 通路的参与。而 Wnt 与 TGF- $\beta$  一样都能使核内 TCF/LEF 活性增高从而促进  $\alpha$ -SMA 的表达<sup>[53]</sup>为这一猜想提供了支持。

近年,各种应力相关信号通路间存在串话的观点越来越被人们接受。从分子水平也许可以解释为各通路的信号分子及调节信号分子活性的相关因子间存在相互作用,在传递信号的过程中相互协调或拮抗,共同组成了复杂的信号传递网:

1)胞质内信号分子的存在与降解。YAP/TAZ 与  $\beta$ -catenin 降解复合体的形成有关。应力条件下 YAP/TAZ 的磷酸化受到抑制,影响复合体的形成,从而促进  $\beta$ -catenin 核内转运;同理,该复合体也参与了 YAP/TAZ 的胞质锚定,  $\beta$ -catenin 转运增多的同时伴随着 YAP/TAZ 的信号传递<sup>[54]</sup>。此外, TGF- $\beta$  能使  $\beta$ -catenin 降解复合物的支架蛋白 Axin 与泛素化酶形成复合体,促进 Smad 拮抗分子 Smad7 的降解,放大 TGF- $\beta$  信号<sup>[55]</sup>;而 Axin 的耗尽则会引起 TGF- $\beta$  下游相关基因表达减少<sup>[56]</sup>。

2)核浆穿梭。Smad 入核与 YAP/TAZ 表达水

平和活化程度显著相关<sup>[57]</sup>。YAP/TAZ 在胞质中促进 TGF- $\beta$  I 型受体与 Smad7 结合,增强 Smad7 对 Smad2/3 的负调控作用,抑制入核 Smad 复合体的形成和核内转移<sup>[47]</sup>;当机械应力促使 YAP/TAZ 核内转运时,胞质中 YAP/TAZ 浓度和活化程度降低, Smad2/3 的核内转移增加,从而放大 TGF- $\beta$ /Smad 信号。此外, 14-3-3 蛋白参与 YAP 的降解,亦可抑制  $\beta$ -catenin 入核<sup>[44, 45]</sup>。

3)入核后调控目标基因表达。各信号分子入核后,与 DNA 相关区域结合并调控目标基因表达。在此阶段, Smad3 与 YAP 有可能形成复合体,共同调控某些基因的表达<sup>[58]</sup>。间充质细胞中经 TGF- $\beta$  诱导后表达量增加的指标,在 YAP 下调时,部分指标如基质金属蛋白酶、纤连蛋白和胶原等未受到影响,但一些指标如结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 表达下降,提示 YAP 可能与 TGF- $\beta$  调控的目标基因(如 CTGF)有交集<sup>[58, 59]</sup>。

## 4 意义与展望

正畸治疗实为力学与生物学的科学和艺术。正畸力的大小、方向及不同组合方式等都将对牙周组织的改建产生不同作用,从而得到不同类型的牙移动。正畸治疗正是通过力的作用,利用不同牙移动方式的特点,控制牙齿按计划合适而稳定地排列在新的位置。在这一过程中,如何理想地控制支抗,如何调控牙齿移动的速度,如何避免治疗中牙周组织损害和治疗后复发等正畸治疗中的常见问题,均涉及力和牙移动间的生物力学关系,也是正畸学者们一直探索的问题。

应力引起牙移动的过程中,牙周组织的改建是其中重要的生物力学效应;力学信号在牙周膜中的接收、整合、转导是正畸力影响牙周改建的中间环节;牙周膜细胞表型和功能的改变是力学信号得以传递和整合的关键步骤。经牙周膜传导的应力信号改变了牙周组织细胞的胞外应力环境,转化为化学信号后影响牙周组织细胞的代谢合成功能,同时调控细胞募集和分化,调节骨吸收和骨沉积,从而影响牙移动的速度和类型。应力敏感的 MFb 在应力传导、维持以及周围基质改建中的强大功能使之有可能成为此过程中的新亮点,但仍有待于更多研究证实。

细胞中应力相关通路分子众多,其间存在的串话网络庞大而复杂,且在不同来源的细胞中可

能有所差异。信号通路激活后,信号分子各司其职或交互串话,将胞外基质的力学信号转换为生物信号,共同调控着细胞的形成和功能。在牙移动过程中,牙周膜细胞极有可能经由这种信号转导而分化形成 MFb,进而在牙移动中发挥作用。此外,应力相关信号分子、基质环境、MFb 的形成三者间的联系并非单向,表现在 MFb 的收缩功能亦能使胞外基质环境发生改变,从而调节信号分子活性,与自身的形成组成正反馈。这意味着 MFb 分化形成所涉及的机制重要却复杂,尚需多领域共同探索。

牙周膜细胞整合转化应力刺激的分子机制尚不明瞭,而肌成纤维细胞以其应力敏感性、对细胞内外应力环境的联动能力和强大的基质改建功能,成为该机制研究的可能关注点之一。比如:牙移动中肌成纤维细胞在牙周膜中如何分化出现?调控应力相关信号通路是否能够调节其分化和功能?肌成纤维细胞改变细胞外基质应力微环境后,又将如何影响牙周组织的改建?总之,研究肌成纤维细胞在正畸牙移动过程中的出现和作用,将有助于深入了解应力引起牙周组织改建的机制,有助于建立对牙移动生物学过程的完整认知,对有效控制牙移动、提高牙周组织改建水平、增加矫治后稳定性具有重要意义。

## 参考文献(References):

- [1] KRISHNAN V, DAVIDOVITCH Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force[J]. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2006, 129(4): 469.e1-469.e32.
- [2] HAZAN-MOLINA H, REZNICK A Z, KAUFMAN H, *et al*. Periodontal cytokines profile under orthodontic force and extracorporeal shock wave stimuli in a rat model[J]. *Journal of Periodontal Research*, 2015, 50(3): 389-396.
- [3] KWAN P, HORI K, DING J, *et al*. Scar and contracture: biological principles[J]. *Hand Clinics*, 2009, 25(4): 511-528.
- [4] KLINGBERG F, HINZ B, WHITE E S. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis[J]. *The Journal of Pathology*, 2013, 229(2): 298-309.
- [5] XU H, HAN X L, MENG Y, *et al*. Favorable effect of myofibroblasts on collagen synthesis and osteocalcin production in the periodontal ligament[J]. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2014, 145(4): 469-479.
- [6] MENG Y, HAN X L, HUANG L, *et al*. Orthodontic mechanical tension effects on the myofibroblast expression of alpha-smooth muscle actin[J]. *The Angle Orthodontist*, 2010, 80(5): 912-918.
- [7] BAUR P S, LARSON D L, STACEY T R. The observation of myofibroblasts in hypertrophic scars[J]. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 1975, 141(1): 22-26.
- [8] LEBLEU V S, TADURI G, O'CONNELL J, *et al*. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(8): 1047-1053.
- [9] TOMASEK J J, GABBIANI G, HINZ B, *et al*. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002, 3(5): 349-363.
- [10] EYDEN B. The myofibroblast: phenotypic characterization as a prerequisite to understanding its functions in translational medicine[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2008, 12(1): 22-37.
- [11] OTRANTO M, SARRAZY V, BONTE F, *et al*. The role of the myofibroblast in tumor stroma remodeling[J]. *Cell Adhesion & Migration*, 2012, 6(3): 203-219.
- [12] HINZ B, PHAN S H, THANNICKAL V J, *et al*. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling[J]. *The American Journal of Pathology*, 2012, 180(4): 1340-1355.
- [13] VAN DE WATER L, VARNEY S, TOMASEK J J. Mechanoregulation of the myofibroblast in wound contraction, scarring, and fibrosis: opportunities for new therapeutic intervention[J]. *Advances in Wound Care*, 2013, 2(4): 122-141.
- [14] HINZ B. The myofibroblast: paradigm for a mechanically active cell[J]. *Journal of Biomechanics*, 2010, 43(1): 146-155.
- [15] XIAO L, KIM D J, DAVIS C L, *et al*. Tumor endothelial cells with distinct patterns of TGF $\beta$ -driven endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cancer Research*, 2015, 75(7): 1244-1254.
- [16] CHEN J, RYZHOVA L M, SEWELL-LOFTIN M K, *et al*. Notch1 mutation leads to valvular calcification through enhanced myofibroblast mechanotransduction[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2015, 35(7): 1597-1605.
- [17] KIMURA H, OKUBO N, CHOSA N, *et al*. EGF positively regulates the proliferation and migration, and negatively regulates the myofibroblast differentiation of periodontal ligament-derived endothelial progenitor cells through MEK/ERK- and JNK-dependent signals[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2013, 32(4): 899-914.
- [18] KIM J, BRAUN T. Targeting the cellular origin of organ fibrosis[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(1): 3-4.
- [19] TALELE N P, FRADETTE J, DAVIES J E, *et al*. Expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin determines the fate of mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2015, 4(6): 1016-1030.
- [20] HUMPHREYS B D, LIN S L, KOBAYASHI A, *et al*. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis[J]. *The American Journal of Pathology*, 2010, 176(1): 85-97.
- [21] LECHUGA S, BARANWAL S, LI C, *et al*. Loss of  $\gamma$ -cytoplasmic actin triggers myofibroblast transition of human epithelial cells[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2014, 25(20): 3133-3146.
- [22] SCHMIDT M, SUN G, STACEY M A, *et al*. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma[J]. *Journal of Immunology*, 2003, 171(1): 380-389.
- [23] BEERTSEN W, EVERTS V, VAN DEN HOOFF A. Fine structure of fibroblasts in the periodontal ligament of the rat incisor and their possible role in tooth eruption[J]. *Archives of Oral Biology*, 1974, 19(12): 1087-1098.
- [24] HENNEMAN S, BILDT M M, DEGROOT J, *et al*. Relaxin stimulates MMP-2 and  $\alpha$ -smooth muscle actin expression by human periodontal ligament cells[J]. *Archives of Oral Biology*, 2008, 53(2): 161-167.
- [25] BURRIDGE K, CHRZANOWSKA-WODNICKA M. Focal adhesions, contractility, and signaling[J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 1996, 12: 463-518.
- [26] FOLLONIER CASTELLA L, GABBIANI G, MCCULLOCH C A, *et al*. Regulation of myofibroblast activities: calcium pulls some strings behind the scene[J]. *Experimental Cell Research*, 2010, 316(15): 2390-2401.
- [27] GOFFIN J M, PITTET P, CSUCS G, *et al*. Focal adhesion size controls tension-dependent recruitment of  $\alpha$ -smooth muscle actin to stress fibers[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2006, 172(2): 259-268.
- [28] WELLS R G. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior[J]. *Hepatology*, 2008, 47(4): 1394-1400.
- [29] MORI Y, CHEN S J, VARGA J. Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2003, 48(7): 1964-1978.
- [30] HYNES R O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils[J]. *Science*, 2009, 326(5957): 1216-1219.
- [31] WIPFF P J, HINZ B. Integrins and the activation of latent transforming growth factor  $\beta$ 1—an intimate relationship[J]. *European Journal of Cell Biology*, 2008, 87(8-9): 601-615.
- [32] SHI M L, ZHU J H, WANG R, *et al*. Latent TGF- $\beta$  structure and activation[J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 343-349.
- [33] WORTHINGTON J J, KLEMENTOWICZ J E, TRAVIS M A.

- TGF $\beta$ : a sleeping giant awoken by integrins[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2011, 36(1): 47–54.
- [34] WRANA J L, ATTISANO L, WIESER R, *et al.* Mechanism of activation of the TGF- $\beta$  receptor[J]. Nature, 1994, 370(6488): 341–347.
- [35] MASSAGUE J. TGF- $\beta$  signal transduction[J]. Annual Review of Biochemistry, 1998, 67: 753–791.
- [36] MAEDA T, SAKABE T, SUNAGA A, *et al.* Conversion of mechanical force into TGF- $\beta$ -mediated biochemical signals[J]. Current Biology, 2011, 21(11): 933–941.
- [37] GUO F, CARTER D E, LEASK A. Mechanical tension increases CCN2/CTGF expression and proliferation in gingival fibroblasts via a TGF $\beta$ -dependent mechanism[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19756.
- [38] LU F, OGAWA R, NGUYEN D T, *et al.* Microdeformation of three-dimensional cultured fibroblasts induces gene expression and morphological changes[J]. Annals of Plastic Surgery, 2011, 66(3): 296–300.
- [39] HINZ B. It has to be the  $\alpha$ v: myofibroblast integrins activate latent TGF- $\beta$ 1[J]. Nature Medicine, 2013, 19(12): 1567–1568.
- [40] 孟耀, 刘曼, 白丁. 牙周膜肌成纤维细胞的体外培养及其标志物的表达时效[J]. 国际口腔医学杂志(MENG Yao, LIU Man, BAI Ding. Culture of human periodontal myofibroblast and time-dependent effect of cell markers *in vitro*[J]. International Journal of Stomatology), 2015, 42(3): 285–289.
- [41] SEN B, XIE Z, CASE N, *et al.* Mechanical signal influence on mesenchymal stem cell fate is enhanced by incorporation of refractory periods into the loading regimen[J]. Journal of Biomechanics, 2011, 44(4): 593–599.
- [42] GUSTAFSON B, SMITH U. Activation of canonical wingless-type MMTV integration site family (Wnt) signaling in mature adipocytes increases  $\beta$ -catenin levels and leads to cell dedifferentiation and insulin resistance[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(18): 14031–14041.
- [43] DUPONT S, MORSUT L, ARAGONA M, *et al.* Role of YAP/TAZ in mechanotransduction[J]. Nature, 2011, 474(7350): 179–183.
- [44] AZZOLIN L, ZANCONATO F, BRESOLIN S, *et al.* Role of TAZ as mediator of Wnt signaling[J]. Cell, 2012, 151(7): 1443–1456.
- [45] PARK H W, KIM Y C, YU B, *et al.* Alternative Wnt signaling activates YAP/TAZ[J]. Cell, 2015, 162(4): 780–794.
- [46] ARAGONA M, PANCIERA T, MANFRIN A, *et al.* A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors[J]. Cell, 2013, 154(5): 1047–1059.
- [47] PICCOLO S, DUPONT S, CORDENONSI M. The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond[J]. Physiological Reviews, 2014, 94(4): 1287–1312.
- [48] LIU F, LAGARES D, CHOI K M, *et al.* Mechanosignaling through YAP and TAZ drives fibroblast activation and fibrosis[J]. American Journal of Physiology–Lung Cellular and Molecular Physiology, 2015, 308(4): L344–L357.
- [49] MANNAERTS I, LEITE S B, VERHULST S, *et al.* The Hippo pathway effector YAP controls mouse hepatic stellate cell activation[J]. Journal of Hepatology, 2015, 63(3): 679–688.
- [50] CARTHY J M, GARMAROUDI F S, LUO Z, *et al.* Wnt3a induces myofibroblast differentiation by upregulating TGF- $\beta$  signaling through SMAD2 in a  $\beta$ -catenin-dependent manner[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19809.
- [51] AKHMETSHINA A, PALUMBO K, DEES C, *et al.* Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- $\beta$ -mediated fibrosis[J]. Nature Communications, 2012, 3: 735.
- [52] LAM A P, HERAZO-MAYA J D, SENNELLO J A, *et al.* Wnt coreceptor Lrp5 is a driver of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2014, 190(2): 185–195.
- [53] LABBE E, LOCK L, LETAMENDIA A, *et al.* Transcriptional cooperation between the transforming growth factor- $\beta$  and Wnt pathways in mammary and intestinal tumorigenesis[J]. Cancer Research, 2007, 67(1): 75–84.
- [54] AZZOLIN L, PANCIERA T, SOLIGO S, *et al.* YAP/TAZ incorporation in the  $\beta$ -catenin destruction complex orchestrates the Wnt response[J]. Cell, 2014, 158(1): 157–170.
- [55] LIU W, RUI H L, WANG J F, *et al.* Axin is a scaffold protein in TGF- $\beta$  signaling that promotes degradation of Smad7 by Arkadia[J]. The EMBO Journal, 2006, 25(8): 1646–1658.
- [56] FURUHASHI M, YAGI K, YAMAMOTO H, *et al.* Axin facilitates Smad3 activation in the transforming growth factor  $\beta$  signaling pathway[J]. Molecular and Cellular Biology, 2001, 21(15): 5132–5141.
- [57] VARELAS X, SAKUMA R, SAMAVARCHI-TEHRANI P, *et al.* TAZ controls Smad nucleocytoplasmic shuttling and regulates human embryonic stem-cell self-renewal[J]. Nature Cell Biology, 2008, 10(7): 837–848.
- [58] HIEMER S E, SZYMANIAK A D, VARELAS X. The transcriptional regulators TAZ and YAP direct transforming growth factor  $\beta$ -induced tumorigenic phenotypes in breast cancer cells[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2014, 289(19): 13461–13474.
- [59] FUJII M, NAKANISHI H, TOYODA T, *et al.* Convergent signaling in the regulation of connective tissue growth factor in malignant mesothelioma: TGF $\beta$  signaling and defects in the Hippo signaling cascade[J]. Cell Cycle, 2012, 11(18): 3373–3379.

(上接第 370 页)

- [59] HE C Y, ZHU H P, LI H L, *et al.* Dissociation of Bcl-2–Beclin1 complex by activated AMPK enhances cardiac autophagy and protects against cardiomyocyte apoptosis in diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(4): 1270–1281.
- [60] GOZUACIK D, KIMCHI A. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism[J]. Oncogene, 2004, 23(16): 2891–2906.
- [61] DU Y, JI X K. Bcl-2 down-regulation by small interfering RNA induces Beclin1-dependent autophagy in human SGC-7901 cells[J]. Cell Biology International, 2014, 38(10): 1155–1162.
- [62] ZHANG M Y, GOU W F, ZHAO S, *et al.* Beclin 1 expression is closely linked to colorectal carcinogenesis and distant metastasis of colorectal carcinoma[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(8): 14372–14385.
- [63] KONERI K, GOI T, HIRONO Y, *et al.* Beclin 1 gene inhibits tumor growth in colon cancer cell lines[J]. Anticancer Research, 2007, 27(3B): 1453–1457.
- [64] KELLERER M, LAMMERS R, FRITSCHKE A, *et al.* Insulin inhibits leptin receptor signalling in HEK293 cells at the level of janus kinase-2: a potential mechanism for hyperinsulinaemia-associated leptin resistance[J]. Diabetologia, 2001, 44(9): 1125–1132.
- [65] HARDWICK J C, VAN DEN BRINK G R, OFFERHAUS G J, *et al.* Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells[J]. Gastroenterology, 2001, 121(1): 79–90.
- [66] BONI-SCHNETZLER M, EHSES J A, FAULENBACH M, *et al.* Insulinitis in type 2 diabetes[J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2008, 10(suppl. 4): 201–204.
- [67] ZHANG Q L, ZANG S F. Correlation of T lymphocyte subsets with blood glucose level and the first-phase insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2012, 34(3): 254–257.
- [68] EL-SALHY M, MAZZAWI T, GUNDERSEN D, *et al.* The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review)[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2013, 31(2): 275–282.
- [69] AHMADI A, MOBASHERI M, HASHEMI-NAZARI S S, *et al.* Prevalence of hypertension and type 2 diabetes mellitus in patients with colorectal cancer and their median survival time: a cohort study[J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2014, 19(9): 850–854.
- [70] HABIB S L, ROJNA M. Diabetes and risk of cancer[J]. ISRN Oncology, 2013, 2013: 583786.
- [71] RAUFMAN J P, DAWSON P A, RAO A, *et al.* Slc10a2-null mice uncover colon cancer-promoting actions of endogenous fecal bile acids[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(10): 1193–1200.
- [72] VIGNERI P, FRASCA F, SCIACCA L, *et al.* Diabetes and cancer[J]. Endocrine-Related Cancer, 2009, 16(4): 1103–1123.
- [73] KRONE C A, ELY J T. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy[J]. Integrative Cancer Therapies, 2005, 4(1): 25–31.