

基于内脏器官纤维化信号通路探讨关节囊纤维化发生机制

王可欣¹ 蔡斌^{1,2} 陆沈吉^{3,4} 张玉鑫^{3,4}

¹上海体育学院运动科学学院,上海 200438; ²海南西部中心医院康复医学科,海南 571799;

³上海交通大学医学院附属第九人民医院康复医学科,上海 200011; ⁴上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院,上海 200011

通信作者:蔡斌,E-mail:shrehab@163.com

【摘要】 关节囊纤维化是关节损伤/手术后关节挛缩形成的主要原因,其发病机制尚不清楚。确定的分子信号序列和细胞应答机制决定纤维化形成过程。目前,纤维化领域相关研究更多且更深入的集中于肝、肺、肾等内脏器官,涉及 TGF- β 1/Smads、Wnt/ β -catenin、YAP/TAZ 等多条信号通路。本文对内脏器官纤维化信号通路研究进行综述,以期探究关节囊纤维化、关节挛缩的形成机制提供理论依据。

【关键词】 纤维化; 关节挛缩; 关节囊; 信号通路; 内脏器官

基金项目:海南省科学技术厅(821MS148);上海市科学技术委员会(22ZR1437600);上海市黄浦区卫生健康系统科研项目(HLQ202104)

Funding: Department of Science and Technology of Hainan Province(821MS148); Shanghai Municipal Commission of Science and Technology(22ZR1437600); Shanghai Huangpu District Health System Scientific Research Project(HLQ202104)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.06.023

近年来,运动活跃人群不断增加,由此引发的运动损伤或手术比例也不断增高。关节损伤或手术后的主要并发症为关节挛缩^[1],常导致关节活动受限,严重影响患者的生活质量及社会生产力。目前,关节囊纤维化被认为是诱导关节挛缩形成的主要原因^[2]。多项动物实验研究表明,关节囊纤维化相关病理改变主要发生于关节囊滑膜层^[2-3]。关节创伤后,血凝块填充关节间隙,在炎症反应的激发下,关节囊会发生包括肌成纤维细胞数量增加、细胞外基质成分(extracellular matrix, ECM)过度沉积、胶原纤维增生排列紊乱、转化生长因子- β (transformation growth factor- β , TGF- β)细胞因子表达增加等一系列纤维化变化。在这种变化过程中,血凝块逐渐被含有肉芽组织的胶原和成纤维细胞所取代^[3],导致关节囊滑膜层褶皱变浅、关节囊面积增厚及关节后方间隙区域处的广泛粘连,从而造成关节源性挛缩的进一步进展。

纤维化过程不仅存在于关节中,更广泛存在于肝、肺、肾等内脏器官中。尽管二者的细胞损伤与组织情况各异,但纤维化由确定的分子信号序列和细胞应答机制决定^[4]。通过梳理伤口愈合反应、纤维化组织重塑等生物反应过程的发生机制,可为找寻与纤维化有关的细胞因子从而进一步探究与其相关的分子信号通路及级联反应提供可能。因此,本文针对目前已有研究,对肝、肺、肾等内脏器官纤维化信号通路进行综述,以期探究关节囊纤维化、关节挛缩的形成机制提供思路。

纤维化

纤维化是一种修复性或反应性的过程,其主要特征是有过多的纤维结缔组织、ECM成分在受损或发炎的组织中积聚^[4]。活化的肌成纤维细胞作为关键细胞介质,通过产生和分泌包括胶原在内的ECM成分来发挥其生物学作用^[5]。虽然胶原形成

和沉积是伤口愈合反应中不可或缺的一步,且通常是可逆的,但如果组织损伤严重或有反复损伤,细胞因子的失调、组织稳态的丧失会使正常组织修复过程演变为渐进的不可逆性纤维化反应,从而可以导致几乎所有组织和器官的进行性结构重塑及功能障碍^[6]。

正常的伤口愈合反应中,受损的上皮和/或内皮细胞在早期释放炎症介质,引发抗纤溶凝血级联反应^[7],触发血栓和临时ECM形成,促进暴露于ECM成分中的血小板凝聚发挥止血作用。与此同时,成纤维细胞及上皮和/或内皮细胞产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),MMPs破坏基底膜,使炎症细胞更为容易的被招募到损伤部位。随后,上皮和/或内皮细胞向损伤部位中心迁移,淋巴细胞被激活,开始分泌具有促纤维化作用的细胞因子和生长因子,如TGF- β 、白细胞介素13(interleukin-13, IL-13)和血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)等^[8-9],这些细胞因子可以反过来进一步激活巨噬细胞和成纤维细胞。活化的成纤维细胞沿纤维蛋白晶格迁移到伤口处时,转化为表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)具有促进伤口收缩能力的成纤维细胞。最后,上皮和/或内皮细胞不断分裂并在基底层上迁移,以再生受损组织,使伤口边缘不断向中心移动,从而实现屏障关闭和功能恢复,完成整个伤口愈合过程^[10]。如图1所示。

然而,当有持续或反复损伤出现时,伤口愈合反应本身会变得失调,形成一种由巨噬细胞和免疫细胞浸润的慢性炎症环境。在这种细胞环境中,细胞因子和生长因子被大量释放,其中与纤维化过程相关的主要效应子——TGF- β 家族成员、Wingless/Int(Wnt)蛋白家族成员等通过对转录激活因子的胞浆/核调控来引发下游信号通路,导致靶基因表达上调,进一步促进

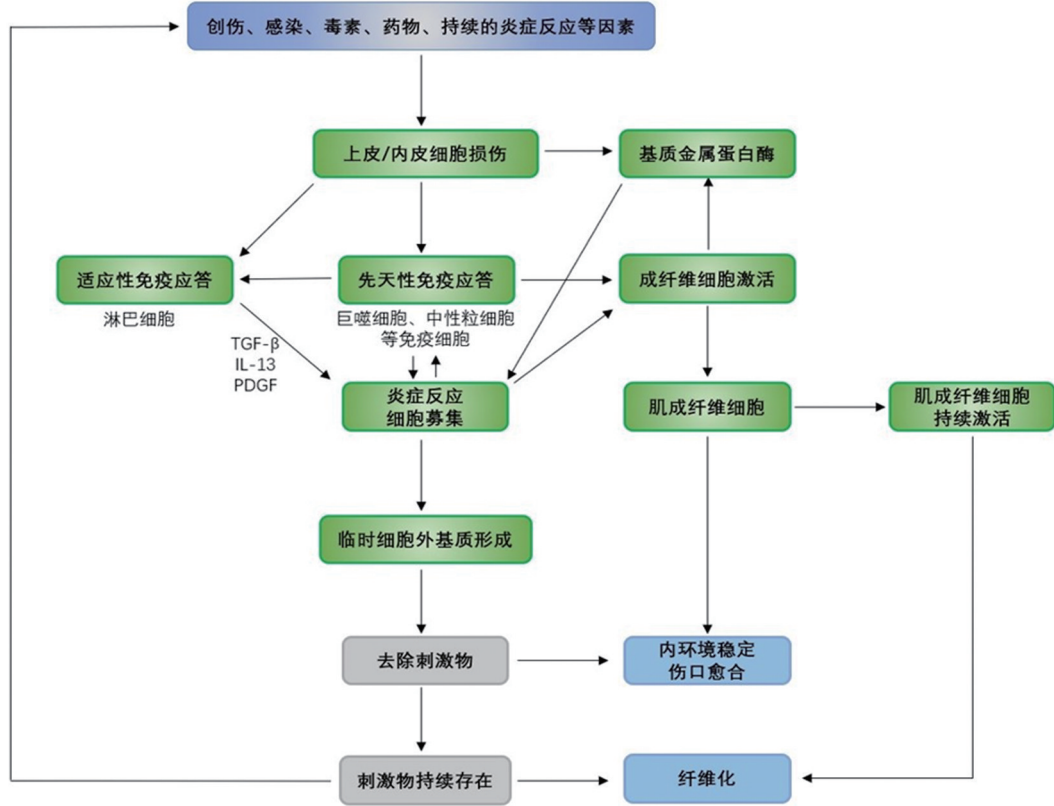


图 1 正常伤口愈合反应

肌成纤维细胞分化和 ECM 成分的产生和分泌^[11]。随着过多 ECM 成分形成和沉积,基质结构发生变化并变硬。充当 ECM 张力感受器的 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein,YAP)/具有 PDZ 结合基序的辅助转录激活因子(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif,TAZ)在成纤维细胞中被激活,促进包括结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)和纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)在内的促生长介质和细胞外基质蛋白产生^[12],这又会导致组织僵硬,从而建立起成纤维细胞活化和组织纤维化的前向循环。此外,与炎症相关的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPKs)/细胞外蛋白调节激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)信号通路、k 基因结合核因(nuclear factor-k-gene binding,NF-kB)信号通路等也会参与其中。如图 2 所示,这些信号转导途径的一部分汇聚成一个复杂的网络,共同调节纤维化过程^[4,6,10]。

图 2 中,Dvl 示散乱蛋白(dishevelled,Dvl);CBP 示 C-Src 蛋白酪氨酸激酶(C-Src tyrosine kinase,Csk)结合蛋白(CSK-binding protein,CBP);TF 示转录因子(transcription factors,TF);COL1A2 示 I 型 α2 型胶原蛋白链(collagen type I alpha 2 chain,COL1A2);SARA 示 Smad 受体激活锚蛋白(Smad anchor for receptor activation,SARA);Shc 示原癌基因 Src 同源区 2 结构域蛋白 c(Src homology domain 2 containing protein,Shc);GRB2 示生长因子受体结合蛋白 2(growth factor receptor bound protein 2,GRB2);Smurf 1/2 示 Smad 泛素化调节因子(Smad ubiquitylation regulatory factor 1/2,Smurf 1/2);SOS 示编码鸟苷释放蛋白

的基因 sos 的产物(son of sevenless homolog,SOS)蛋白;Ras 示大鼠肉瘤(rat sarcoma,Ras)蛋白;Talin 示整合素激活因子 Talin 蛋白;FAK 示局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK);Paxillin 示桩蛋白;vinculin 示黏着斑蛋白;RUNX 示 Runt 相关转录因子(Runt related transcription factor,RUNX);TEAD 示 TEA 转录因子(TEA domain transcription factor,TEAD)。

TGF-β1/Smads 信号通路

TGF-β 超家族是维持胚胎发育和组织稳态的重要成分^[13],可调节包括细胞增殖、分化、凋亡、炎症反应、免疫反应等在内的多种生物过程^[14]。TGF-β1 是 TGF-β 超家族中含量最丰富的亚型,同时也是参与纤维形成过程的主要细胞因子^[15]。Smad 蛋白是细胞内重要的 TGF-β 信号转导和调节分子,可将 TGF-β 信号由细胞表面转导入细胞核内^[16]。Smad 家族成员按其功能可分为三类:第一类是能与丝氨酸/苏氨酸受体形成二聚体复合物的受体调节型 Smad(receptor regulate Smads,R-Smad),包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8;第二类是可以作为辅助因子与活化的 R-Smad 结合,形成异三聚体复合物后转运到细胞核中的共同通路型 Smad(common Smads,Co-Smad),其中只包含 Smad4;第三类是通过干扰 Smad 之间及 Smad 和受体之间的相互作用来阻碍 TGF-β 超家族信号传导的抑制型 Smad(inhibitory Smads,I-Smads),包括 Smad6 和 Smad7^[17]。TGF-β1 通过 Smad 依赖通路诱导 ECM 生成以促进纤维化形成的经典途径已被证明在肝^[16]、肺^[18]、肾^[19]等内脏器官的纤维化过程中均发挥着至关重要的作用。

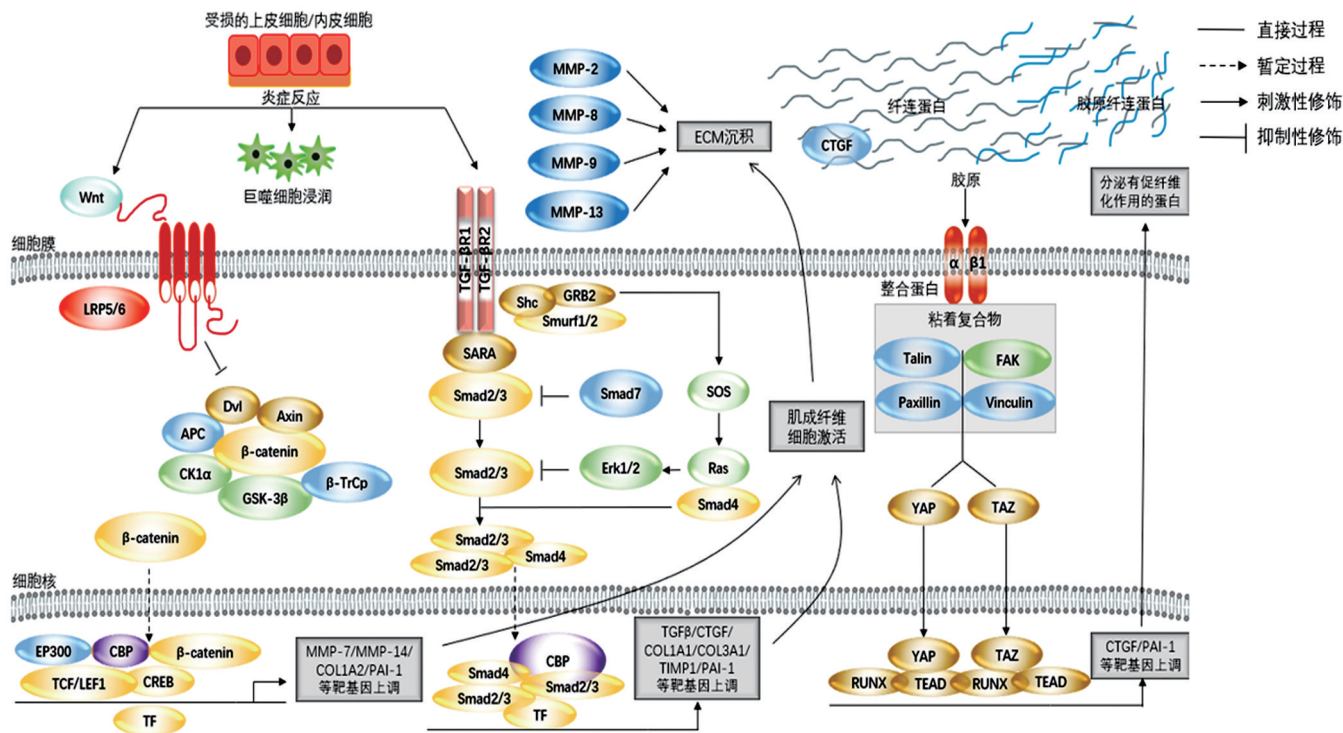


图2 纤维化过程概述

在 TGF-β1/Smads 信号通路中,配体 TGF-β1 与 I 型/II 型受体(transforming growth factor receptor-βtype I/II, TGF-βR I/II)相结合,激活 R-Smads (在此通路中通常是 Smad2 和 Smad3)。活化的 Smad2 和 Smad3 与 Smad4 形成三聚体复合物,转运到细胞核中,在核内 Smad 复合物与各种脱氧核糖核酸辅助因子结合,共同对靶基因进行转录调控^[20]。在此过程中,I-Smads 主要是 Smad7 可以通过与 R-Smads 竞争和 I 型受体的相互作用或抑制核 Smad 复合体的转录活性来抑制 R-Smads 激活和信号的正常传播^[21]。R-Smads 与 I-Smads 比例失衡可能会导致 TGF-β1/Smads 信号环路激活不受抑制,从而导致靶基因过度表达,进一步促进肌成纤维细胞分化和 ECM 成分的产生和分泌,促进纤维化形成过程。

在肝纤维化背景下,Smad3/Smad4 为促纤维化成分,Smad2/Smad7 为保护性成分^[16],Smad3 可能在大鼠肝纤维化的形成过程中发挥主导作用^[22]。在博来霉素诱导的肺纤维化背景下,大鼠肺组织中 Smad7 表达显著且逐步下降,致使 TGF-β1/Smads 信号通路的负反馈调节能力下降,引发肺纤维化发生发展^[18]。在肾纤维化背景下,Smad3 作为关键介质,可与靶基因启动子上的 Smad 结合元件直接结合来增强靶基因转录^[19],Smad2 在其中起保护性作用,对 Smad3 的促纤维化功能产生负面影响^[23]。由此可见,TGF-β1/Smads 信号通路虽在肝^[16]、肺^[18]、肾^[19]等内脏器官的纤维化过程中均发挥重要作用,但其中起到关键调节功能的下游 Smad 蛋白类型不尽相同。

目前,通常制备创伤后关节挛缩的动物模型来进行关节囊纤维化的相关研究,TGF-β1 已被证实创伤后挛缩的大鼠肩^[24]、肘^[25]、膝^[26]纤维化关节囊中均显著上调,但对于下游 Smad 蛋白的表达变化却少见有深入报道。Xue 等^[24]的一项利用 TGF-β1 诱导建立大鼠体外纤维化模型以探究 Smad4 基因沉

默对大鼠肩关节纤维化影响的研究中表明,Smad4 是大鼠肩关节囊纤维化形成过程中发挥重要作用的调节因子,Smad4 沉默可显著抑制大鼠肩关节滑膜组织中的 MMP 活性,抑制 Smad2/Smad3 磷酸化及随后的胞质至核移位,阻断 TGF-β1/Smads 信号通路激活,抑制肩关节囊纤维化进程。但对于 Smad4 在其它关节囊纤维化进程中的作用,以及 Smad2、Smad3、Smad7 等其它下游蛋白在关节纤维化疾病中的职能还有待进一步探索。

Wnt/β-catenin 信号通路及其与 TGF-β1/Smads 信号通路的串扰

Wnt 蛋白是一类分泌型的脂质修饰糖蛋白,分为经典类(如 Wnt1、Wnt3a、Wnt8、Wnt10b)和非经典类(如 Wnt4、Wnt5a、Wnt11),分别通过经典或非经典途径参与信号调节过程,与成人组织内稳态、干细胞功能及癌症、纤维化等慢性疾病的发展密切相关^[27]。其中经典的 Wnt 信号通路已被证明在肝^[28]、肺^[29]、肾^[30]等内脏器官的纤维化过程中被激活。

β-连环蛋白(β-catenin)是经典 Wnt 信号通路中的关键细胞介质。在 Wnt 信号未被激活时,内源性 Wnt 拮抗剂浓度超过 Wnt 配体浓度,由糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)、轴蛋白抑制蛋白(axis inhibition protein, Axin)、酪蛋白激酶 1α(casein kinase 1α, CK1α)以及结肠腺瘤样息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)组成的所谓“破坏复合物”在 β-catenin 的 N 末端残基处磷酸化胞浆 β-连环蛋白,导致其泛素介导的蛋白酶体降解,使 β-catenin 浓度维持在较低水平^[30]。因此关于机制,Wnt/β-catenin 途径在许多正常的未被刺激的成年细胞中是无活性的^[31]。一旦组织损伤,Wnt 信号通路激活,Wnt 配体会与细胞表面卷曲蛋白(frizzled, Fz)受体结合^[32],Fz

受体与低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP 5/6) 共受体共同作用,使 GSK-3 β 失活并分解“破坏复合物”,抑制 β -catenin 降解^[30]。稳定的非磷酸化 β -catenin 在细胞质中积累并转运到细胞核,与 T 细胞因子 (T-cell factor, TCF)/淋巴增强因子-1 (lymphoid enhancer factor, LEF-1)、一些共同因子如腺病毒早期病毒 E1A (adenovirus early region 1, E1A) 结合蛋白 p300 (E1A binding protein p300, EP300)、环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 等一起调节靶基因转录^[33]。靶基因表达上调会进一步促进肌成纤维细胞的分化和 ECM 成分的产生和分泌,促进纤维化形成过程。

Lietman 等^[34]的一项实验性小鼠骨关节炎研究发现,对小鼠行内侧半月板韧带横切术后 10 周, β -catenin 在膝关节特别是滑膜中显著上调。Wnt/ β -catenin 信号通路在鼠滑膜成纤维细胞及骨关节炎衍生的人滑膜成纤维细胞中均被高度激活,使用治疗性 Wnt 抑制剂可通过促进软骨细胞的抗分解作用及滑膜成纤维细胞的抗纤维化作用来降低创伤性骨关节炎模型的疾病严重程度。Carthy 等^[35]研究还发现,经典 Wnt/ β -catenin 信号通路及 TGF- β 1/Smads 信号通路之间存在相互串扰,Wnt3a 可通过 β -catenin 依赖模式上调 TGF- β 1/Smad2 的表达,促进肌成纤维细胞进一步分化。无论是内脏还是关节纤维化疾病中,肌成纤维细胞均为至关重要的调节因子。因此,虽目前少有单纯针对创伤后关节挛缩中 Wnt/ β -catenin 信号通路的相关研究,但后期进一步探究其作用机制对正确理解创伤后关节囊纤维化的发生机制具有重要意义。

YAP/TAZ 信号传导及其与 TGF- β 、Wnt 信号通路的协同作用

YAP 和 TAZ 是 Hippo 肿瘤抑制通路的核心成分,在维持组织器官稳态、发育和再生中发挥重要的生物学作用。YAP/TAZ 通路可被多种上游信号激活或抑制。此外,ECM 刚度、细胞附着或脱离、细胞张力等细胞外机械刺激也是 YAP/TAZ 的有效调节剂。在刚性 ECM 拉伸的细胞中,YAP/TAZ 主要位于细胞核且转录活性升高^[36]。因此,人体肝^[37]、肺^[38]、肾^[39]等内脏器官纤维化组织中 YAP/TAZ 核染色增高的现象可表明其通过充当细胞微环境结构和机械特征变化的传感器来调节纤维化进程。当 ECM 过多沉积致使基质硬度增加时,成纤维细胞中的 YAP/TAZ 被机械性激活,促进包括 CTGF 和 PAI-1 在内的促生长介质和细胞外基质蛋白的产生^[12],进而导致组织僵硬,建立起成纤维细胞活化和组织纤维化的前向循环。

越来越多的证据表明,YAP/TAZ 与 TGF- β 、Wnt 等信号通路间存在着复杂的相互串扰,共同支配肌成纤维细胞表型的激活和维持,协同调节纤维化进程^[40]。在 TGF- β 1/Smads 信号通路中,Smad2/3 和 Smad4 形成的三聚体复合物的核质穿梭受 TAZ 和 Smad2/3 之间相互作用的影响^[41]。在缺少 TAZ 的情况下,Smad 复合物无法在细胞核中积聚,且 TGF- β 介导的转录会在胚胎干细胞中被破坏^[12]。在 Wnt/ β -catenin 信号通路中,YAP/TAZ 的活性可被 Wnt 信号调节。因磷酸化的 β -catenin 是 TAZ 转化为促进 TAZ 降解^[42]的转导重复相容蛋白 (β -transducin repeat-containing protein, β -TrCP) 的重要呈递因子,Wnt 信号

通过稳定 β -catenin 来促进 TAZ 的核积聚和转录活性的增强。

在系统性硬化症引发的皮肤、肺、心脏、胃肠道及其他器官的纤维化背景下,YAP/TAZ 信号通路被部分机械性激活^[43]。目前,虽少有单纯针对创伤后关节挛缩中 YAP/TAZ 信号通路的相关研究,但鉴于广泛内脏器官纤维化组织中 YAP/TAZ 核染色增高的现象及信号通路间相互串扰的事实,YAP/TAZ 通过 ECM 张力感应机制参与调节关节囊纤维化存在可能。具体作用及机制有待后续进一步研究。

综上所述,纤维化是涉及包括 TGF- β 、Wnt、YAP/TAZ 等多条信号通路在内的复杂生物学过程。参考内脏器官纤维化的分子信号序列和细胞应答机制,结合关节囊纤维化中 TGF- β 、 α -SMA、肌成纤维细胞数量增加等反应特点,可为进一步探究关节囊纤维化形成过程、找寻串联信号通路中的关键细胞因子、靶向调控纤维化反应提供理论依据和切实可能。

参 考 文 献

- [1] Filh GM, Galvão MV. Post-traumatic stiffness of the elbow [J]. Rev Bras Ortop, 2015, 45 (4): 347-354. DOI: 10.1016/S2255-4971 (15) 30380-3.
- [2] Zhou Y, Zhang QB, Zhong HZ, et al. Rabbit model of extending knee joint contracture: progression of joint motion restriction and subsequent joint capsule changes after immobilization [J]. J Knee Surg, 2020, 33 (1): 15-21. DOI: 10.1055/s-0038-1676502.
- [3] Kaneguchi A, Ozawa J, Minamimoto K, et al. Formation process of joint contracture after anterior cruciate ligament reconstruction in rats [J]. J Orthop Res, 2021, 39 (5): 1082-1092. DOI: 10.1002/jor.24800.
- [4] Ralf W, Sabine W, Frank T. Organ and tissue fibrosis: molecular signals, cellular mechanisms and translational implications [J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 2-15. DOI: 10.1016/j.mam.2018.06.003.
- [5] Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6 (5): 392-401. DOI: 10.1038/nrc1877.
- [6] Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation [J]. Sci Transl Med, 2014, 6 (265): 265sr6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337.
- [7] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease [J]. Nat Med, 2012, 18 (7): 1028-1040. DOI: 10.1038/nm.2807.
- [8] Li MO, Wan YY, Sanjabi S, et al. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses [J]. Annu Rev Immunol, 2006, 24: 99-146. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090737.
- [9] Wynn TA. IL-13 effector functions [J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21: 425-456. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142.
- [10] Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis [J]. J Pathol, 2008, 214 (2): 199-210. DOI: 10.1002/path.2277.
- [11] Bram P, Bank RA, Miriam B. Signaling in fibrosis: TGF- β , WNT, and YAP/TAZ Converge [J]. Front Med, 2015, 2: 59. DOI: 10.3389/fmed.2015.00059.
- [12] Noguchi S, Saito A, Nagase T. YAP/TAZ signaling as a molecular link between fibrosis and cancer [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (11): 3674. DOI: 10.3390/ijms19113674.
- [13] Wu MY, Hill CS. Tgf-beta superfamily signaling in embryonic development and homeostasis [J]. Dev Cell, 2009, 16 (3): 329-343. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.02.012.

- [14] Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(23): 2783-2810. DOI:10.1101/gad.1350705.
- [15] 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(7): 1-12. DOI:10.1155/2016/8319283.
- [16] Xu F, Liu C, Zhou D, et al. TGF- β /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64(3): 157-167. DOI:10.1369/0022155415627681.
- [17] Blank U, Karlsson S. The role of Smad signaling in hematopoiesis and translational hematology[J]. *Leukemia*, 2011, 25(9): 1379-1388. DOI:10.1038/leu.2011.95.
- [18] Venkatesan N, Pini L, Ludwig MS. Changes in Smad expression and subcellular localization in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287(6): L1342-L1347. DOI:10.1152/ajplung.00035.2004.
- [19] Ma TT, Meng XM. TGF- β /Smad and renal fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 347-364. DOI:10.1007/978-981-13-8871-2_16.
- [20] Xie F, Zhang Z, Dam HV, et al. Regulation of TGF- β superfamily signaling by SMAD mono-ubiquitination[J]. *Cells*, 2014, 3(4): 981-993. DOI:10.3390/cells3040981.
- [21] Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β signaling[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 487. DOI:10.3390/biom10030487.
- [22] Zhang L, Liu C, Meng XM, et al. Smad2 protects against TGF- β 1/Smad3-mediated collagen synthesis in human hepatic stellate cells during hepatic fibrosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 400(1-2): 17-28. DOI:10.1007/s11010-014-2258-1.
- [23] Meng XM, Huang XR, Chung AC, et al. Smad2 protects against TGF- β 1/Smad3-mediated renal fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(9): 1477-1487. DOI:10.1681/ASN.2009121244.
- [24] Xue M, Gong S, Dai J, et al. The treatment of fibrosis of joint synovium and frozen shoulder by Smad4 gene silencing in rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158093. DOI:10.1371/journal.pone.0158093.
- [25] Hildebrand KA, Zhang M, Hart DA. Myofibroblast upregulators are elevated in joint capsules in posttraumatic contractures[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 456: 85-91. DOI:10.1097/BLO.0b013e3180312c01.
- [26] Kaneguchi A, Ozawa J, Kawamata S, et al. Development of arthrogenic joint contracture as a result of pathological changes in remobilized rat knees[J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(7): 1414-1423. DOI:10.1002/jor.23419.
- [27] Burgy O, Königshoff M. The WNT signaling pathways in wound healing and fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2018, 69: 67-80. DOI:10.1016/j.matbio.2018.03.017.
- [28] Wang JN, Li L, Li LY, et al. Emerging role and therapeutic implication of Wnt signaling pathways in liver fibrosis[J]. *Gene*, 2018, 674: 57-69. DOI:10.1016/j.gene.2018.06.053.
- [29] Cao H, Wang C, Chen X, et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling suppresses myofibroblast differentiation of lung resident mesenchymal stem cells and pulmonary fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13644. DOI:10.1038/s41598-018-28968-9.
- [30] Zuo Y, Liu Y. New insights into the role and mechanism of Wnt/ β -catenin signalling in kidney fibrosis[J]. *Nephrology*, 2018, 23(1): 38-43. DOI:10.1111/nep.13472.
- [31] Nusse R. Cell signalling: disarming Wnt[J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 163-164. DOI:10.1038/nature.14208.
- [32] Van Amerongen R, Mikels A, Nusse R. Alternative Wnt signaling is initiated by distinct receptors[J]. *Sci Signal*, 2008, 1(35): re9. DOI:10.1126/scisignal.135re9.
- [33] Bram P, Bank RA, Miriam B. Signaling in fibrosis: TGF- β , WNT, and YAP/TAZ converge[J]. *Front Med*, 2015, 2: 59. DOI:10.3389/fmed.2015.00059.
- [34] Lietman C, Wu B, Lechner S, et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(3): e96308. DOI:10.1172/jci.insight.96308.
- [35] Carthy JM, Garmaroudi FS, Luo Z, et al. Wnt3a induces myofibroblast differentiation by upregulating TGF- β signaling through SMAD2 in a β -catenin-dependent manner[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19809. DOI:10.1371/journal.pone.0019809.
- [36] Noguchi S, Saito A, Nagase T. YAP/TAZ signaling as a molecular link between fibrosis and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3674. DOI:10.3390/ijms19113674.
- [37] Mannaerts I, Leite SB, Verhulst S, et al. The hippo pathway effector YAP controls mouse hepatic stellate cell activation[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 679-688. DOI:10.1016/j.jhep.2015.04.011.
- [38] Noguchi S, Saito A, Mikami Y, et al. TAZ contributes to pulmonary fibrosis by activating profibrotic functions of lung fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42595. DOI:10.1038/srep42595.
- [39] Szeto SG, Narimatsu M, Lu M, et al. YAP/TAZ are mechanoregulators of TGF- β -Smad signaling and renal fibrogenesis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(10): 3117-3128. DOI:10.1681/ASN.2015050499.
- [40] Bram P, Bank RA, Miriam B. Signaling in fibrosis: TGF- β , WNT, and YAP/TAZ converge[J]. *Front Med*, 2015, 2: 59. DOI:10.3389/fmed.2015.00059.
- [41] Varelas X, Sakuma R, Samavarchi-Tehrani P, et al. TAZ controls Smad nucleocytoplasmic shuttling and regulates human embryonic stem-cell self-renewal[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(7): 837-848. DOI:10.1038/ncb1748.
- [42] Azzolin L, Zanconato F, Bresolin S, et al. Role of TAZ as mediator of Wnt signaling[J]. *Cell*, 2012, 151(7): 1443-1456. DOI:10.1016/j.cell.2012.11.027.
- [43] Korman B. Evolving insights into the cellular and molecular pathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Transl Res*, 2019, 209: 77-89. DOI:10.1016/j.trsl.2019.02.010.

(修回日期:2022-04-12)

(本文编辑:汪 玲)