

紫杉醇在纤维化疾病中应用的研究进展

罗 燕, 刘 斌*

西南医科大学附属医院 儿科, 四川 泸州 646000

摘 要: 纤维化是指机体受到各种因素刺激, 多种纤维化相关信号通路被激活并共同介导, 引起胶原蛋白、纤维连接蛋白、蛋白多糖、弹力蛋白等沉积导致靶器官和组织结构异常的过程。TGF- β_1 /Smads 是公认的在纤维化过程中起关键调控作用的信号通路。研究发现紫杉醇能通过抑制 TGF- β_1 /Smads 信号通路而发挥抗纤维化作用。主要对紫杉醇在多种纤维化疾病中应用的研究进展进行综述。

关键词: 紫杉醇; 纤维化; TGF- β_1 /Smads 信号通路

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)08-2572-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.068

Research progress on application of paclitaxel in fibrosis disease

LUO Yan, LIU Bin

Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Abstract: Fibrosis refers to the process in which the body is stimulated by various factors and various fibrosis-related signal pathways are activated and jointly mediated to cause the deposition of collagen, fibronectin, proteoglycan, elastin, and other proteins, resulting in the abnormal structure of target organs and tissues. TGF- β_1 /Smads is a recognized signaling pathway that plays a key regulatory role in the fibrosis process. Recent studies have shown that paclitaxel acts as an anti-fibrotic agent by inhibiting the TGF- β_1 /Smads signaling pathway. The recent research progress on application of paclitaxel in a variety of fibrosis disease are reviewed in this article.

Key words: paclitaxel; fibrosis; TGF- β_1 /Smads signaling pathway

纤维化疾病是对包括肝纤维化、肺纤维化、肾脏纤维化、胆囊纤维化、膀胱纤维化、肠道纤维化等在内的一系列疾病的总称^[1]。纤维化疾病是由机体内因素刺激多种错综复杂的纤维化相关信号通路共同介导, 引起胶原蛋白、纤维连接蛋白、蛋白多糖、弹力蛋白等细胞外基质过度沉积导致结构异常, 引起靶器官和组织功能严重受损的慢性过程则称为纤维化^[2]。纤维化可发生于全身多处器官组织, 造成机体功能受损, 严重危害机体健康^[3]。如出现肺纤维化, 则会引起限制性通气功能障碍, 严重影响气体交换, 最终因呼吸衰竭而死亡^[4]; 如出现肾脏纤维化, 则会引起肾小球功能受损, 肾实质塌陷, 晚期可出现肾脏萎缩, 完全丧失滤过功能, 导致肾衰^[5]; 如肝脏出现纤维化, 则会破坏肝细胞功能, 引起肝脏实质组织被纤维细胞包围, 发展到一定程度

则形成肝硬化, 晚期肝细胞完全坏死, 导致肝功能衰竭^[6]。由此可见, 纤维化疾病持续恶性进展, 对于患者及家庭来说是巨大灾难。目前临床上的抗纤维化药物种类较少, 且治疗效果仍欠佳, 有必要探索新的药物来对抗纤维化进程, 解除患者痛苦。

紫杉醇为一种天然的二萜生物碱, 最初来源于美国西部的红豆杉树皮提取物, 熔点为 216~217 °C, 具有高度亲脂性、低水溶性、较高的蛋白结合率等特性^[7]。紫杉醇能与靶细胞内的微管结构特异性结合, 促进微管蛋白聚合, 并阻碍其发生生理性拆卸, 引起有丝分裂纺锤体组装异常, 导致细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期和 G₂/M 期, 诱导细胞发生凋亡。因紫杉醇抗增殖、促凋亡特性, 它被广泛用于各种恶性肿瘤的化学治疗, 包括乳腺癌、晚期卵巢癌、非小细胞肺癌和卡波西肉瘤等^[8]。紫杉醇作

收稿日期: 2019-03-18

作者简介: 罗 燕, 硕士, 研究方向为心血管。E-mail: 15808300440@163.com

*通信作者 刘 斌, 研究方向为儿童心血管。E-mail: lblyfy@126.com

为化疗药物,若应用剂量过大容易给机体正常细胞带来损伤,所以对于该药物的最大耐受剂量研究很重要。在研究过程中发现高剂量紫杉醇会使微管过度稳定,导致有丝分裂停止,最终引起细胞死亡;相反,紫杉醇的剂量远低于最大耐受剂量时,可改变微管动力学而不引起细胞周期阻滞^[9];另外,紫杉醇的作用靶点是微管,而该结构是真核细胞共有的,并非肿瘤细胞特有,所以低浓度紫杉醇进入了非肿瘤疾病的研究中,目前已初步发现紫杉醇在肺动脉高压、血管性疾病、神经损伤、炎症性疾病中具有一定的治疗作用^[10],具体作用及机制有待更加深入的研究。

近年来,大量文献报道低浓度紫杉醇具有抗纤维化作用,该作用主要通过抑制 TGF- β_1 /Smads 信号通路的激活而实现的^[11],目前已在肝纤维化、肺纤维化、肾间质纤维化、青光眼术后瘢痕形成、胆囊纤维化等疾病模型中得到证实^[12-13]。本文主要对低浓度紫杉醇在多种纤维化疾病中应用的研究进展进行综述。

1 肾纤维化

肾纤维化的主要特征是细胞外基质在肾脏组织结构内大量沉积,是多种急慢性肾脏病变的共同病理学基础^[14],外基质主要由胶原蛋白、纤维连接蛋白、蛋白多糖、弹力蛋白等构成^[15],其中胶原蛋白占了总量的80%以上,因此多数关于纤维化疾病的研究均以胶原蛋白表达水平作为外基质产量的主要衡量指标。生理状态下,健康机体通过调控金属蛋白酶(MMPs)及其组织抑制剂(TIMPs)的表达来维持细胞外基质合成与降解之间的动态平衡;某些信号通路如 TGF- β_1 /Smads 的异常激活会引起 MMPs/TIMPs 失衡,当 TIMPs 效应处于优势状态,则会引起细胞外基质合成远远大于其降解,外基质的异常积聚状态即为基质沉积^[16]。目前已有许多研究表明 TGF- β_1 信号通路在肾纤维化的进展过程中扮演重要的角色^[17]。而紫杉醇能稳定微管来调控 TGF- β_1 /Smads 信号通路进而逆转该进程。Zhang 等^[13]在构建单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠模型中肾小管间质纤维化研究中发现紫杉醇能显著抑制 Smad2 和 Smad3 磷酸化,并减少整合素连接激酶、I、III 型胶原、纤维连接蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白的表达,从而达到抗肾纤维化的作用。Jung 等^[18]探讨小剂量紫杉醇稳定微管对肾纤维化相关信号通路的影响时发现,紫杉醇抑制 TGF- β_1 后可进一步调控下游

PAI-1 信号转导,包括 Smads 和丝裂原活化蛋白激酶,改善肾纤维化。此外, Sun 等^[19]发现可以通过紫杉醇来阻止 TGF- β_1 在肾小管间质纤维化中的作用,且紫杉醇对肾纤维化的逆转作用与抑制 TGF- β_1 诱导的 microRNA 相关。可见,紫杉醇对肾纤维化的逆转作用多与 TGF- β_1 相关,但具体机制仍需进一步探讨。

2 肺纤维化

肺纤维化是由肺部长期慢性炎症、组织异常修复、纤维细胞异常积聚以及胶原沉积在肺部,破坏正常组织所引起的^[20]。肺纤维化过程所涉及的通路较复杂,且探讨紫杉醇在肺纤维化中作用的相关研究较少,目前主要以研究 TGF- β_1 信号通路为主。王红岗等^[21]在用博来霉素构建的大鼠肺纤维化模型中发现,紫杉醇能显著降低 I 型前胶原蛋白和 III 型前胶原蛋白的表达,从而说明紫杉醇对于肺纤维化的逆转作用同样可能是通过下调 TGF- β_1 信号通路的活化而实现的。Wang 等^[11]用 TGF- β_1 建立肺纤维化细胞模型,紫杉醇亦可通过下调 TGF- β_1 下游的分子产物 vimentin、Smad3 和 p-Smad3 的表达水平从而中断纤维化的进程。TGF- β_1 受到各种因素刺激发生活化后,与细胞膜上的 II 型 TGF- β 受体(T β R_{II})相结合,接着发生 I 型 TGF- β 受体(T β R_I)募集反应并与 T β R_{II} 共同构成受体复合物, T β R_I 在 T β R_{II} 的诱导下发生磷酸化并被激发其丝/苏氨酸活性,磷酸化的 T β R_I 可与 Smad2、3 蛋白上的相应受体紧密结合,使 Smad2、3 蛋白发生磷酸化^[22], p-Smad2、p-Smad3 与 Smad4 结合构成 Smads 复合体,该复合体进入胞核,与靶基因 DNA 序列相结合,启动转录程序,增加外基质前转录本的丰度,上调细胞外基质的表达^[23]。而低浓度紫杉醇可能通过与微管的特异性结合,干扰 Smads 信号通路的活化,从而抑制了纤维化进程。因紫杉醇本身还具备毒性作用,亦有相关文献报道了紫杉醇诱发致死性肺纤维化的案例^[24]。因此运用紫杉醇治疗肺纤维化疾病还需大量的动物实验来验证其安全性。

3 肝纤维化

肝纤维化的常见病因有肝炎病毒慢性感染、饮酒过度、自身免疫性疾病、各种药物造成的肝损伤等,肝纤维化是各种慢性肝病发展到后期的必经阶段^[25]。肝纤维化的关键过程在于肝星状细胞的激活及细胞外基质过度沉积^[26]。研究表明肝星状细胞的激活与 TGF- β_1 信号通路的活化有关,而紫杉醇可抑

制 TGF- β_1 进而抑制 I 型前胶原蛋白和 III 型前胶原蛋白的表达。边虹铮等^[27]在用牛血清白蛋白构建的免疫性肝纤维化大鼠模型组中亦发现,与模型组相比,用紫杉醇干预的实验组 α -SMA 和 TGF- β_1 的表达率显著降低,说明紫杉醇可能通过干预 TGF- β_1 相关信号通路的激活来抑制免疫性肝纤维化。刘洋^[28]亦通过 TGF- β_1 构建大鼠肝纤维化模型,再用紫杉醇干预该模型,检测到 T β R I、p-Smad 及纤溶酶原活物抑制因子-1 (PAL-1) 等的表达水平明显下调,说明紫杉醇对肝纤维化具有逆转作用,该作用可能与抑制 TGF- β_1 信号通路活性密切相关。TGF- β_1 /Smads 在纤维化进程中至关重要,而 Smads 为该通路中的关键蛋白,其在亚细胞的分布情况对于 TGF- β_1 信号的传递具有重要意义^[29],Gong 等^[30]提出细胞质中的 Smad3 蛋白和 β_2 微管蛋白是以结合的形式存在,而这种形式可使细胞质中的 Smad3 蛋白与 T β R I 隔离开来,导致 Smad3 蛋白无法进行核转移。Löwe 等^[31]也已证实紫杉醇的结合点正是 β 微管蛋白上的亚基,紫杉醇与 β 微管蛋白结合后,可促进 β 微管蛋白与 α 微管蛋白聚合形成二聚体形式的微管,并抑制微管的生理性拆解,使更多 Smad2、Smad3 蛋白结合到微管上,从而导致 Smads 受体与 T β R I 处于隔离状态^[32],Smads 蛋白无法发生磷酸化反应,则 Smads 通路无法激活,这样就大大削弱了 TGF- β_1 的信号传递。从上述报道可知,紫杉醇抑制肝纤维化的进程亦与抑制 TGF- β_1 活性有关,以 TGF- β_1 为研究靶点探讨紫杉醇对肝纤维化的治疗作用仍具有重要意义。

4 胆管纤维化

胆管纤维化常见病因为胆道感染、胆道异物刺激、成年人医源性胆管狭窄等^[33]。由于胆道属于纤维细胞构成的弹性管道,在创伤、异物、感染等刺激后原有的纤维细胞增生活跃,继而转变为成纤维细胞、肌成纤维细胞,分泌大量胶原纤维,导致胆管瘢痕性狭窄^[34]。因紫杉醇能通过干预 TGF- β_1 信号通路而对胶原蛋白的表达起到抑制作用,因此有部分学者探讨了紫杉醇抵抗胆管纤维化的作用。Lan 等^[35]提出 TGF- β_1 不仅能通过刺激细胞外基质产生和抑制其降解来介导靶器官纤维化,而且还能通过诱导靶细胞发生上皮间质转化 (EMT) 来加重纤维化。赵礼金^[36]用脂多糖 (LPS) 刺激胆管细胞,发现激活后的 TGF- β_1 信号通路是胆管细胞发生上皮-间叶转化的重要通路,其进一步研究发现紫杉

醇能下调 TGF- β_1 及 Smads 的转录水平,阻止胆管上皮-间叶转化过程,从而达到逆转纤维化的目的^[37]。王曙亮等^[38]在尝试运用紫杉醇-壳聚糖缓释膜抗胆管瘢痕纤维化的实验中,发现紫杉醇在时间截点为 48 h,浓度为 0.06 g/mL 时效果最佳,此研究将紫杉醇用药方式进行改良并取得较好的效果,具有重要实用价值。

5 其他

紫杉醇与纤维化疾病相关研究较多,除上述疾病外,亦有关于其他疾病的报道。王博等^[39]在研究膀胱出口梗阻的相关机制中发现,TGF β_1 /Smads 信号通路激活与膀胱纤维化导致的膀胱梗阻密切相关,而低剂量的紫杉醇可抑制 TGF β_1 /Smads 信号通路的纤维化,从而改善患者尿潴留的情况。Brahn 首先在报告中提出紫杉醇在大鼠模型中能完全抑制胶原诱导性关节炎 (CIA),并对于关节炎的消退具有明显促进作用。另外,Brahn 等^[40]观察到紫杉醇对胶原诱导性关节炎中的滑膜炎和新生血管具有抑制显著的作用。Zhao 等^[41]也在胶原蛋白诱导的关节炎大鼠模型中进行研究,通过影像学、病理学和血清学的方法证实 PTX 在 CIA 的治疗中是有效的,并且提出该作用可能与抑制血清 anti-CII 抗体,TNF- α 和 VEGF 的表达有关。

6 结语

在肝脏纤维化、肾脏纤维化、肺纤维化、胶原诱导性关节炎等多种纤维化疾病模型中,低浓度紫杉醇已被证实具有抗纤维化作用,目前普遍认为该作用可能是通过抑制 TGF β_1 /Smads 信号通路的活化而实现的。但纤维化进程是由多条错综复杂的信号通路共同介导的,且微管也参与多种信号通路的传导过程,紫杉醇能特异性结合微管,从而发挥抗纤维化作用,是否也与多条信号通路的干预过程有关,还需更加全面、深入的机制研究。另外,低浓度紫杉醇发挥抗纤维化作用,具体的有效剂量、安全剂量等问题,还需进一步探讨其相关药理机制。

参考文献

- [1] 熊维宁,聂静,孙瑞娟,等. 脏器纤维化: 一个重要的病理生理过程 [J]. 中国科学基金, 2015(3): 172-177.
- [2] 龚文颖,徐金龙. 细胞外基质与组织纤维化研究进展 [J]. 国际口腔医学杂志, 1996, 23(4): 231-235.
- [3] 龚文颖,曾林祥. Wnt 信号通路和纤维化疾病关系的研究进展 [J]. 天津医药, 2013, 41(9): 935-936.
- [4] 蔡柏嵩. 特发性肺纤维化诊断的新进展 [J]. 中华内科

- 杂志, 2000, 39(8): 569-571.
- [5] 向莉, 杨敏, 李旻, 等. 慢性肾病患者肾功能指标与肾小球硬化及肾间质纤维化关系研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(23): 135-136.
- [6] 刘丽云. 肝硬化患者肝组织中 IGFBP1 与 TGF- β 1/Smad 信号通路的相关性研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2009.
- [7] Ledwith K, Ogburn R, Cox J, et al. Taxol: efficacy against oral squamous cell carcinoma [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2013, 13(4): 509-521.
- [8] Markman M, Mekhail T M. Paclitaxel in cancer therapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2002, 3(6): 755-766.
- [9] Sengottuvel V, Leibinger M, Pfreimer M, et al. Taxol Facilitates Axon Regeneration in the Mature CNS [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(7): 2688-2699.
- [10] 吴珊珊, 刘平先, 刘斌. 紫杉醇在非肿瘤性疾病中应用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1796-1800.
- [11] Wang C, Song X, Li Y, et al. Low-dose paclitaxel ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing TGF- β 1/Smad3 pathway via miR-140 upregulation [J]. *PloS One*, 2013, 8(8): e70725.
- [12] Zhou J, Zhong D W, Wang Q W, et al. Paclitaxel ameliorates fibrosis in hepatic stellate cells via inhibition of TGF- β /Smad activity [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(26): 3330-3334.
- [13] Zhang D, Sun L, Xian W, et al. Low-dose paclitaxel ameliorates renal fibrosis in rat UUO model by inhibition of TGF- β /Smad activity [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(3): 436-447.
- [14] 张磊磊. 肾络通调控 Smad-7 抑制梗阻性肾病实验大鼠 TGF- β 1 表达的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.
- [15] 孙元水. 胃癌中肝素酶和血管内皮生长因子-C 的表达及其临床意义 [D]. 杭州: 浙江大学, 2004.
- [16] 温进坤, 韩梅. 基质金属蛋白酶与血管壁细胞外基质重建 [J]. 生命的化学, 2002, 22(5): 461-463.
- [17] 张佩青, 刘娜, 王丽彦. BMP-7/Smads/TGF- β 1 信号转导通路及肾间质纤维化 [J]. 医学综述, 2008, 14(1): 13-15.
- [18] Jung E S, Lee J, Heo N J, et al. Low-dose paclitaxel ameliorates renal fibrosis by suppressing transforming growth factor- β 1-induced plasminogen activator inhibitor-1 signaling [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(7): 574-582.
- [19] Sun L, Zhang D, Liu F, et al. Low-dose paclitaxel ameliorates fibrosis in the remnant kidney model by down-regulating miR-192 [J]. *J Pathol*, 2011, 225(3): 364-377.
- [20] 刘倩, 何振华, 张秀峰. 碱性成纤维细胞生长因子在肺纤维化形成机制中的作用 [J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(12): 88-91.
- [21] 王红岗, 鲁明霞. 红豆杉提取物紫杉醇对博来霉素致大鼠肺纤维化的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(4): 275-276.
- [22] 赵晓平. TGF- β 1 对 MCF-7 趋化因子受体 CXCR4、CCR7 表达的影响 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- [23] Gao F, Chambon P, Tellides G, et al. Disruption of TGF- β signaling in smooth muscle cell prevents flow-induced vascular remodeling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(1): 245-250.
- [24] Ostoros G, Pretz A, Fillinger J, et al. Fatal pulmonary fibrosis induced by paclitaxel: a case report and review of the literature [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 16(S1): 391-393.
- [25] 郭津生. 肝纤维化的概念早期诊断和治疗 [J]. 肝博士, 2016(3): 31-34.
- [26] 叶轲, 白宁, 周乐杜, 等. 紫杉醇对大鼠肝纤维化的抑制作用及机制研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(9): 77-83.
- [27] 边虹铮, 刘丽芳. 紫杉醇对牛血清白蛋白诱导大鼠肝纤维化的抑制作用及机制 [J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(8): 1014-1021.
- [28] 刘洋. 低剂量紫杉醇对肝纤维化的作用机制的初步探讨 [D]. 长沙: 湘雅二医院, 2012.
- [29] Chen X, Xu L. Specific nucleoporin requirement for Smad nuclear translocation [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(16): 4022-4034.
- [30] Gong K, Xing D, Li P, et al. cGMP inhibits TGF- β signaling by sequestering Smad3 with cytosolic β -tubulin in pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(10): 1794-1803.
- [31] Löwe J, Li H, Downing K H, et al. Refined structure of α β -tubulin at 3.5 Å resolution [J]. *J Mol Biol*, 2001, 313(5): 1045-1057.
- [32] Dong C, Li Z, Alvarez R Jr, et al. Microtubule binding to Smads may regulate TGF β activity [J]. *Mol Cell*, 2000, 5(1): 27-34.
- [33] 高国宝. 医源性胆道损伤 8 例临床分析 [J]. 中国厂矿医学, 2007, 20(4): 391-392.
- [34] 耿智敏, 刘青光, 潘承恩, 等. 肌成纤维细胞在胆道愈合过程中的表达及意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2001, 18(3): 205-206.
- [35] Lan H Y. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanisms in proximal tubule cells [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003, 12(1): 25-29.
- [36] 赵礼金. LPS 诱导胆管上皮细胞上皮-间叶样表型转

- 化及其分子机制初步探讨 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2010.
- [37] 赵礼金, 杨日高, 程 龙, 等. 肝内胆管上皮细胞上皮 - 间叶转化的实验研究 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(3): 214-219.
- [38] 王曙亮, 王少江, 李永刚. 紫杉醇 - 壳聚糖缓释膜通过抑制 TGF β /Smad 信号通路抵抗良性胆管瘢痕纤维化 [J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(1): 15-18.
- [39] 王 博, 姜晓晓, 彭云鹏, 等. 膀胱出口部分梗阻中转化生长因子 β 1/Smads 信号通路的激活及低剂量紫杉醇的干预作用 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19(10): 678-682.
- [40] Brahn E, Tang C, Banquerigo M L. Regression of collagen-induced arthritis with taxol, a microtubule stabilizer [J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(6): 839-845.
- [41] Zhao Y, Chang Z F, Li R, *et al*. Paclitaxel suppresses collagen-induced arthritis: a reevaluation [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 5044.