

HGF 与 TGF- β 1 的平衡在慢性鼻窦炎组织重塑中的作用

沙敏, 李勇, 李静

南京医科大学附属杭州医院(杭州市第一人民医院)耳鼻咽喉科, 浙江 杭州 310006

摘要:慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)常常表现为鼻腔及鼻窦黏膜长达3个月以上的慢性持续性炎症,是耳鼻咽喉头颈外科常见的健康问题。其患病率高,经过规范化药物治疗后的复发及手术治疗后的并发症使其临床疗效未令人满意。长期慢性炎症的刺激下,CRS组织重塑是不可避免的结果,并最终导致了黏膜组织结构及功能的改变。组织结构改变往往难以逆转,给疾病治疗增加难度,与此同时导致疾病进一步慢性化及难治化。CRS组织重塑的机制至今尚未完全明确,被认为是多因素共同调控产生的结果。细胞因子在慢性鼻窦炎炎症及重塑过程中起关键作用。目前很多细胞因子被证实与CRS组织重塑存在密切相关性,其中转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)研究最火热,其被公认为致纤维化最强的因子,参与调控多器官组织重塑。TGF- β 1已被证实慢性鼻窦炎炎症及重塑机制中起着不可或缺的作用。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)通过与其受体c-Met结合在多个细胞及组织中发挥各种生物学效应,已被证实能影响TGF- β 1的表达以及具有抗纤维化作用,HGF/TGF- β 1的平衡在CRS组织重塑中有着关键的调节作用。本文综述了2个因子及其平衡在CRS组织重塑机制中所起作用 and 现有研究成果。

关键词:慢性鼻窦炎;重塑;TGF- β 1;HGF

中图分类号: R765.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)04-0663-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.04.037

The balance of HGF and TGF- β 1 in the remodeling of chronic rhinosinusitis SHA Min, LI Yong, LI Jing. Department of Otorhinolaryngology, the First Hospital of Hangzhou, Hangzhou, Zhejiang 310006, China

Abstract: Chronic rhinosinusitis (CRS) often presents as the inflammation of the nose cavity and the mucous membrane lining of the sinuses for up to three months. Meanwhile CRS is a common health problem of otorhinolaryngology-head and neck surgery, it has a high prevalence rate that leads the treatment unsatisfactory for most of patients in the clinical efficacy with the effects of the recurrence of the drug treatment and the complications after surgical treatment. Due to the long-term chronic inflammation stimulation, the remodeling of CRS is an inevitable result and eventually leads to the changes in mucosal structure and function. The changes of mucosal structure is hard to be irreversible, thus this increases the difficulty of the treatment, at the same time leads to chronic and refractory of disease further. The remodeling of CRS has not yet been clearly defined in the studies of the medical community, which is considered to be a result of the combination of various factors. Cytokines play vital role in the process of inflammation and remodeling processes in CRS, so far multiple cytokines have been found to be closely related to the remodeling of CRS, one of cytokines with the hottest study is called as Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), that is commonly recognized as the strongest factor in the fibrosis, involved in the regulation of remodeling processes of multiple organ tissue. TGF- β 1 has been demonstrated as an indispensable role in remodeling processes in CRS, and Hepatocyte growth factor (HGF) exerts various biological effects in multiple cells and tissues by binding to its receptor c-Met. TGF- β 1 has been demonstrated as a crucial regulatory factor in this process in CRS as well. Furthermore, (HGF) can affect the expression of TGF- β 1 and play a role in anti-fibrosis. The balance of HGF and TGF- β 1 plays a key role in regulating in CRS. This review aims to summarize the current findings on the mechanisms of two factors in CRS, so as to state the role of TGF- β 1 and HGF in the regulation of remodeling.

Key words: Chronic rhinosinusitis; Remodeling; TGF- β 1; HGF

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是耳鼻咽喉头颈外科常见的疾病之一,是鼻腔及鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,多与鼻炎同时存在,其发病率高达10%~15%^[1]。慢性鼻窦炎显著影响着人们的生活质量,其治疗是个漫长的过程,昂贵的医疗费和术后鼻腔粘连及复发很大程度上影响着疾病痊愈和预后,造成每年社会和医疗资源的大量消耗,患者承担着较大的

经济支出压力。为了尽可能降低CRS发病率以及提高临床疗效,CRS发病机制成为研究的热点。学者们进行大量实验研究从不同层面探索慢性鼻窦炎的发病机制及了解临床治疗预后差异性的原因,以便制定治疗慢性鼻窦炎更彻底全面甚至达到根治的治疗方案,但迄今为止CRS的发病机制仍不完全明确,CRS被认为是多基因调控、多种致病因素参与、多种信号途径调节的结果。组织重塑存在于所有器官损伤修复的动态过程中。同样,在鼻窦黏膜损伤修复的过程中也存在组织重塑,转化生长因子- β 1(transforming growth factor-

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目非平台计划一般项目(2016147573)

通信作者:李静, E-mail: lijingzjg@163.com

beta1, TGF- β 1) 在 CRS 组织重塑过程中所起的作用逐渐被认知, 而肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 已有实验证明具有拮抗 TGF- β 1 及抗纤维化作用, 因而本文旨在综述 HGF 与 TGF- β 1 在 CRS 发病中的作用及相互关系。

1 CRS 重塑的研究现状

CRS 目前是以组织重塑为特点被大家所认知, 重塑包括器官结构和细胞外基质沉积物的改变^[2]。目前炎症和结构改变之间的关系仍是一个开放的具有争议性的话题。长期炎症刺激后, 重塑是不可避免的结果。气道重塑是一个复杂的气道炎症过程, 其结果导致了结构及功能的改变。近些年研究发现, 慢性鼻窦炎疾病发展与组织重塑是同步进行的, 而不单纯表现为鼻窦黏膜的炎症反应。关于不同因子在上气道重塑各个时期所起的不同作用已成为了学者们研究的热点, 其中有些因子已经得到相关实验结果的证实。近二十年来, 对 CRS 组织重塑与相关细胞因子间相关性的研究逐渐升温, Watelet JB 等^[3] 主要阐述了以下几个方面与组织重塑相关: 不同生物调节剂调控途径; 上皮细胞通过改变自身结构等多种变化将许多抗氧化剂和脂质介质分子转化为细胞激素或者生长因子的途径影响内环境从而参与组织重塑; 一些先天性免疫复合物也影响着上皮的超微结构。此外, 有学者认为吸烟和病毒感染也作用于气道重塑^[4]。

CRS 根据形态主要分为不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) 和伴鼻息肉的慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 两大类。从组织学特点来看, CRSwNP 表现为白蛋白沉积引起的严重水肿 (edema) 和假性囊肿的形成, 而 CRSsNP 则以鼻黏膜和基底膜内过多胶原 (collagen) 沉积引起纤维化 (fibrosis) 为特点。CRSsNP 和 CRSwNP 两个类型的重塑途径是不同的, 且两者之间的不同主要是由不同类型的炎症反应所区别控制^[5-7]。Kato A^[8] 认为 CRSsNP 的组织重塑由 TGF- β 信号通路调控, 而 CRSwNP 则由 II 型炎症反应调控, 根据炎症因子的不同, CRSwNP 可进一步被分为两个表现型。临床上大于 50% 的 CRS 患者合并有哮喘, 鼻窦炎能诱发并加重哮喘^[9]。Ponikau JU 等^[10] 报道 CRSsNP 和哮喘具有相似的组织病理学特征, 包括嗜酸性粒细胞浸润 (eosinophil infiltration) 和气道重塑, 表现为显著的上皮脱落和基膜增厚, 而 Pawankar R 等^[11] 报道 CRSwNP 黏膜上皮存在鳞状化生, 而未见上皮脱落。总的来说, CRSsNP 和 CRSwNP 表现为不同炎症细胞浸润以及重塑形式, CRSsNP 中的主要病理改变为中性粒细胞浸润 (neutrophil infiltration)、基底膜增厚、胶原沉积致纤维化、杯状细胞增生等, 而 CRSwNP

主要表现为嗜酸性粒细胞浸润、水肿反应、胶原沉积减少、假性囊肿形成、上皮及周围血管炎症细胞浸润^[12-13]。

2 TGF- β 1 参与 CRS 重塑的研究现状

转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 超家族由 33 个以上的成员构成, 都有相似的折叠结构和多方面调节细胞生长分化的功能。TGF- β 家族在哺乳类动物体内有 3 个不同亚型, TGF- β 1 是最普遍的亚型, 具有一系列的细胞功能。TGF- β 1 是具有重要免疫调控功能和促纤维化形成特点的多效性多功能性生长因子^[2,14]。一方面, TGF- β 1 具有调控免疫应答和发挥出强大抗炎反应的功能, TGF- β 1 通过趋化并快速募集巨噬细胞、单核细胞和其他炎症细胞等从而发挥显著的抗炎和抑制免疫的功能。另一方面, TGF- β 1 在组织重塑中发挥着重要的作用^[15-16]。纤维变性可被看作是一系列细胞外基质发生的变化随着时间推移产生的最终结果。TGF- β 1 参与纤维化形成, 在多个器官疾病纤维化的发病机制中占有主要角色, 是目前公认的致纤维化最强因子。活化的 TGF- β 1 能促使肾小管上皮细胞^[17]、肝星状细胞^[18]、心肌细胞^[19] 以及肺泡上皮细胞^[20] 等多种细胞发生转分化 (transdifferentiation), 促进其生成大量纤连蛋白和 I、III 型胶原蛋白, 同时抑制胶原酶释放, 影响基质蛋白降解, 使细胞外基质合成与降解失衡, 最终发生心^[21]、肝^[22-23]、肾^[24]、肺^[25-26] 等多器官纤维化。此外在肺部纤维化疾病中, TGF- β 1 被认定为上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的感应总开关^[27]。EMT 的特征变化既有细胞形态、功能及行为的改变, 又有与分化过程相关的分子标志物的表达改变。换言之, EMT 可被认为是黏膜中纤维母细胞和肌纤维母细胞增加的过程。涉及 TGF- β 1 和 EMT 的损伤修复过程一旦被打乱可能会导致纤维化的发生, 相反 TGF- β 1 抑制剂能够抑制 EMT^[28]。虽有文献报道 EMT 在 CRS 发病机制中可能发挥作用^[29], 但目前对 EMT 在上呼吸道纤维化及 TGF- β 1/EMT 之间相互作用的机制了解还是甚少, 这个领域有待进一步探索发现。

TGF- β 1 在上呼吸道炎症性疾病的组织重塑中也起着关键性作用^[2]。有研究表明^[6,30], 与对照组比较, 在 CRSwNP 筛窦和下鼻甲黏膜样本中 IL-5、ECP 增高, 而在 CRSsNP 筛窦和鼻腔黏膜样本中 INF- γ 增高。同时, CRSwNP 中 FoxP3 表达不足和 T 调控细胞 (regulatory cell) 数量缺少却没有在 CRSsNP 中体现, 这可能导致 CRSwNP 中更严重的炎症细胞浸润。CRSwNP 中 T 调控细胞和其他炎症因子的失调与 TGF- β 1 表达下降和 TGF- β 1 特定细胞内通路活动减少是同步的。相反, CRSsNP 中 T 调控细胞数量和迁移能力并没有明显减

少和降低,因而黏膜的炎症反应不是很重^[6,13,30]。在 CRSsNP 患者组织中,TGF- β 1 浓度、TGF- β 1 受体 I 和 III 的表达以及激活的 pSmad 2 阳性细胞数都明显升高^[7],说明 TGF- β 1 信号通路在 CRSsNP 中显著激活,从而导致胶原蛋白在细胞外基质中沉积、基底膜增厚等病理改变。而在 CRSwNP 中则相反,TGF- β 1 的表达明显低于对照组,且 TGF- β 1 受体 II 和 III 的表达以及激活的 pSmad 2 阳性细胞数都明显下降^[4-5],因而组织缺少胶原等纤维化因子,呈现以水肿为主的病理改变。如图 1^[2]所示,TGF- β 1 表达的不平衡在不同炎症类型 CRS 的发病机制中起着很重要的作用,并能够预示不同的炎症及病理类型。

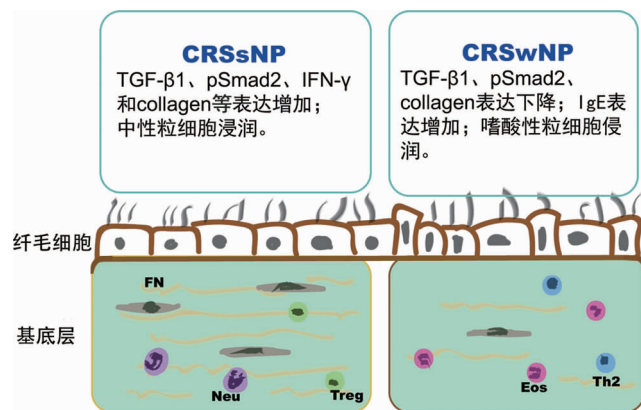


图1 CRSsNP 和 CRSwNP 中呈现不同的炎症细胞浸润及重塑形式

3 HGF 与 TGF- β 1 失衡在组织重塑中的作用

1984 年 Nakamura T 等^[31]第一次从鼠血小板中分离出一种有效的肝细胞有丝分裂原并命名其为肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF),随后 HGF 在其他组织器官中陆续被发现。目前 HGF 被认为是多效性的细胞因子,通过与其受体 c-met 结合发挥生物学作用,具有促进多种细胞及组织包括上皮组织、肝、肾、肺、肠道细胞等有丝分裂的作用,且具有细胞保护作用,可以调节细胞生长、运动,促进各种细胞形态发生,可促进血管再生、损伤修复、抗纤维化等作用^[32]。近年来针对预防和治疗肝^[33]、肾、肺、心等组织纤维化的研究发现,HGF 通过抑制多种类型组织的成纤维细胞激活从而抑制 TGF- β 1 表达,具有明显的抗纤维化作用^[34-37]。Liu YH^[38]总结了 HGF 与 TGF- β 1 在慢性肾病发病过程中的作用,HGF/TGF- β 1 比值的失衡在肾脏纤维化的发病中起着关键的作用。

在下呼吸道疾病中,Gazdhar A 等^[39]研究发现,在肺纤维化患者中间充质细胞来源的 HGF 明显升高,通过动物模型研究发现,过表达 HGF 有明显的抗纤维化作用,结果进一步表明 HGF 在纤维化疾病中会反射性增高并发挥抗纤维化的作用。在 CRS 中,有学者用半定量反转录聚合酶链反应和蛋白印迹等实验检测技术

发现与正常的鼻甲黏膜相比,鼻息肉组织中 HGF 和 c-Met 的表达增高,且鼻息肉中高表达的 c-Met/HGF 有促进上皮细胞和黏膜下腺体细胞增殖的作用。另有研究同样表明 Met/HGF 在鼻息肉的发病机理中发挥着生物学效应,同时 Met/HGF 复合体的编码蛋白在 CRSwNP 患者的鼻窦黏膜组织中的表达是上调的。从基因组学的角度来看 c-Met 信号通路在 CRSwNP 发病机制中有着千丝万缕的联系。人类呼吸道虽分为上下气道,但两者结构具有高度相似性,免疫特性也有共同性。因此,以上研究强烈提示 HGF 在 CRS 中发挥抗纤维化作用。

虽然越来越多的研究探索慢性鼻窦炎组织重塑的相关机制,但其仍然没有像炎症类型一样得到足够的重视。更深入的了解和探究组织重塑的特征及机制对于临床上 CRS 正确而有效的治疗意义重大。目前虽没有研究明确阐述 TGF- β 1 与 HGF 在 CRS 中相互作用的机制,但是通过两者在其他组织疾病中失调机制来看,HGF/TGF- β 1 很大可能在 CRS 重塑过程中扮演着必不可少的角色,这块领域需要进一步深入探讨。在笔者的前期研究结果中发现过表达 HGF 能够明显减轻鼻窦黏膜愈合过程中胶原的沉积以及降低组织中 TGF- β 1 的浓度。由此推测,HGF/TGF- β 1 的失衡会导致组织重塑发生异常,并在 CRSsNP 和 CRSwNP 的不同的发病机制中发挥关键作用^[40]。

综上所述,从慢性鼻窦炎组织学角度阐述了慢性鼻窦炎不同分型的形态学特点,着重强调了两个生物因子的平衡在 CRS 重塑过程中所起的作用。TGF- β 1 在慢性鼻窦炎疾病发展过程中发挥着促纤维化的作用,而 HGF 在下呼吸道疾病中发挥着显著的抗纤维化作用,同时 HGF 能够抑制 TGF- β 1 的表达。由于有 HGF 在鼻息肉组织中高表达、减少纤维胶原沉积、促发组织的水肿反应等研究结果强烈提示 HGF 在鼻息肉的发病过程中发挥重要作用,推测 HGF/TGF- β 1 之间纤维化与抗纤维化平衡在一定程度上影响着 CRSsNP 和 CRSwNP 不同的病理类型。因此,研究 TGF- β 1 与 HGF 之间的平衡在不同类型 CRS 患者组织重塑中的作用以及 HGF/TGF- β 1 之间的平衡与临床相关评分及预后情况的相关性,为今后研究的重要方向。

参考文献

- [1] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 [J]. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1-12.
- [2] Yang YC, Zhang N, Van Crombruggen K, et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling [J]. *Allergy*, 2012, 67(10): 1193-1202.
- [3] Watelet JB, Dogne JM, Mullier F. Remodeling and Repair in Rhinosinusitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15(6): 34.
- [4] Yamin M, Holbrook EH, Gray ST, et al. Profibrotic transforming growth

- factor beta 1 and activin A are increased in nasal polyp tissue and induced in nasal polyp epithelium by cigarette smoke and Toll-like receptor 3 ligation [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(7): 573-582.
- [5] Wang M, Ye T, Liang N, et al. Differing roles for TGF-beta/Smad signaling in osteitis in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(5): e152-e159.
- [6] Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns [J]. *Allergy*, 2013, 68(1): 101-109.
- [7] Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(1): 49-57.
- [8] Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis [J]. *Allergol Int*, 2015, 64(2): 121-130.
- [9] Frieri M. Asthma linked with rhinosinusitis: An extensive review [J]. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2014, 5(1): e41-e49.
- [10] Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(5): 877-882.
- [11] Pawankar R, Nonaka M. Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2007, 7(3): 202-208.
- [12] Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, et al. Pathogenesis of nasal polyps [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(2): 328-346.
- [13] Wang X, Zhao C, Ji W, et al. Relationship of TLR2, TLR4 and tissue remodeling in chronic rhinosinusitis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1199-1212.
- [14] Khan Z, Marshall JF. The role of integrins in TGFbeta activation in the tumour stroma [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 657-673.
- [15] Tran DQ. TGF-beta: the sword, the wand, and the shield of FOXP3 (+) regulatory T cells [J]. *J Mol Cell Biol*, 2012, 4(1): 29-37.
- [16] Balsalobre L, Pezato R, Perez-Novo C, et al. Epithelium and stroma from nasal polyp mucosa exhibits inverse expression of TGF-beta1 as compared with healthy nasal mucosa [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 42(1): 29.
- [17] Wang W, Wang X, Chun J, et al. Inflammasome-independent NLRP3 augments TGF-beta signaling in kidney epithelium [J]. *J Immunol*, 2013, 190(3): 1239-1249.
- [18] Shah R, Reyes-Gordillo K, Arellanes-Robledo J, et al. TGF-beta1 up-regulates the expression of PDGF-beta receptor mRNA and induces a delayed PI3K-, AKT-, and p70 (S6K) -dependent proliferative response in activated hepatic stellate cells [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(11): 1838-1848.
- [19] Villar AV, Garcia R, Llano M, et al. BAMBI (BMP and activin membrane-bound inhibitor) protects the murine heart from pressure-overload biomechanical stress by restraining TGF-beta signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(2): 323-335.
- [20] Roach KM, Feghali-Bostwick CA, Amrani Y, et al. Lipoxin A4 Attenuates Constitutive and TGF-beta1-Dependent Profibrotic Activity in Human Lung Myofibroblasts [J]. *J Immunol*, 2015, 195(6): 2852-2860.
- [21] Song W, Wang X. The role of TGF-beta1 and LRG1 in cardiac remodeling and heart failure [J]. *Biophys Rev*, 2015, 7: 91-104.
- [22] Jia D, Duan F, Peng P, et al. Up-regulation of RACK1 by TGF-beta1 promotes hepatic fibrosis in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60115.
- [23] 杨莉. 血清 TGF-beta1、BMP-7 水平与肝纤维化的关系及其临床意义 [J]. *浙江临床医学*, 2011, 13(12): 1331-1334.
- [24] Li J, Ren J, Liu X, et al. Rictor/mTORC2 signaling mediates TGFbeta1-induced fibroblast activation and kidney fibrosis [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(3): 515-527.
- [25] Liu J, Wang Y, Pan Q, et al. Wnt/beta-catenin pathway forms a negative feedback loop during TGF-beta1 induced human normal skin fibroblast-to-myofibroblast transition [J]. *J Dermatol Sci*, 2012, 65(1): 38-49.
- [26] 黎愉, 张建全, 李宇, 等. 转化生长因子-beta1 与系统性硬化病-肺纤维化相关性的实验研究 [J]. *广西医学*, 2014, 36(4): 420-423.
- [27] Song S, Zhang M, Yi Z, et al. The role of PDGF-B/TGF-beta1/neprilysin network in regulating endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary artery remodeling [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(10): 1489-1501.
- [28] Chapman HA. Epithelial responses to lung injury: role of the extracellular matrix [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, 9(3): 89-95.
- [29] Könnecke M, Burmeister M, Pries R, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in Chronic Rhinosinusitis: Differences Revealed Between Epithelial Cells from Nasal Polyps and Inferior Turbinates [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016. doi:10.1007/s00005-016-0409-7.
- [30] Sejima T, Holtappels G, Kikuchi H, et al. Cytokine profiles in Japanese patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Allergol Int*, 2012, 61(1): 115-122.
- [31] Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 122(3): 1450-1459.
- [32] Zeng W, Ju R, Mao M. Therapeutic potential of hepatocyte growth factor against cerebral ischemia (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 283-288.
- [33] 陶霖, 姜海行, 覃山羽, 等. 骨髓间充质干细胞移植抗大鼠肝纤维化的作用及机制 [J]. *广西医学*, 2014, 36(2): 141-145.
- [34] Chakraborty S, Chopra P, Hak A, et al. Hepatocyte growth factor is an attractive target for the treatment of pulmonary fibrosis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(4): 499-515.
- [35] Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(3): 289-300.
- [36] Ogaly HA, Eltablawy NA, El-Behairy AM, et al. Hepatocyte Growth Factor Mediates the Antifibrogenic Action of Ocimum bacilicum Essential Oil against CCl4-Induced Liver Fibrosis in Rats [J]. *Molecules*, 2015, 20(8): 13518-13535.
- [37] Yi X, Li X, Zhou Y, et al. Hepatocyte growth factor regulates the TGF-beta1-induced proliferation, differentiation and secretory function of cardiac fibroblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(2): 381-390.
- [38] Liu YH. Hepatocyte growth factor in kidney fibrosis: therapeutic potential and mechanisms of action [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287(1): F7-F16.
- [39] Gazdhar A, Susuri N, Hostettler K, et al. HGF Expressing Stem Cells in Usual Interstitial Pneumonia Originate from the Bone Marrow and Are Antifibrotic [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65453.
- [40] Li J, Zheng CQ, Li Y, et al. Hepatocyte Growth Factor Gene-Modified Mesenchymal Stem Cells Augment Sinonasal Wound Healing [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(15): 1817-1830.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2016-03-28