

CTHRC1在器官纤维化中的研究进展

董宝儒¹, 谭云波², 金礼权², 苏子庭^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院普外一科, 云南 大理

收稿日期: 2023年1月1日; 录用日期: 2023年1月25日; 发布日期: 2023年2月3日

摘要

器官纤维化是慢性炎症性器官损伤引起的细胞异常修复, 导致正常组织被含有过量细胞外基质的瘢痕组织所代替的病理过程。纤维化疾病可以累及几乎全身所有器官, 器官纤维化疾病进展将导致器官功能障碍。流行病学调查发现, 在发达国家, 有45%的患者死于慢性纤维化疾病, 全球纤维化疾病发病率和相关医疗负担正逐年升高。三螺旋重复胶原蛋白1 (CTHRC1)是一种细胞外基质糖蛋白, 通常是表达在上皮-间质界面, 广泛参与生长发育、损伤修复、器官纤维化、肿瘤侵袭和转移过程。转化生长因子 β 能与CTHRC1相互作用, 通过激活成纤维细胞影响胶原表达和沉积, 参与器官纤维化过程。本文就CTHRC1与器官纤维化中的关系进行综述。

关键词

CTHRC1, 器官纤维化, TGF- β 信号通路, 上皮细胞间质转变

Research Progress of CTHRC1 in the Organ Fibrosis

Baoru Dong¹, Yunbo Tan², Liqun Jin², Ziting Su^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jan. 1st, 2023; accepted: Jan. 25th, 2023; published: Feb. 3rd, 2023

Abstract

Organ fibrosis is a pathological process in which chronic inflammatory organ injury causes abnormal cellular repair, resulting in the replacement of normal tissue with scar tissue containing

*通讯作者。

文章引用: 董宝儒, 谭云波, 金礼权, 苏子庭. CTHRC1 在器官纤维化中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1171-1176. DOI: 10.12677/acm.2023.132161

excess extracellular matrix (ECM). Fibrotic disease can involve almost all organs throughout the body, and progression of organ fibrotic disease will lead to organ dysfunction. Epidemiological surveys have found that 45% of patients in developed countries die from chronic fibrotic disease, and the global incidence of fibrotic disease and associated medical burden is increasing year by year. Collagen triple helix repeat containing-1 (CTHRC1) is an extracellular matrix glycoprotein that is normally expressed at the epithelial-mesenchymal interface and is widely involved in growth and development, injury repair, organ fibrosis, tumor invasion and metastasis processes. Transforming growth factor β (TGF- β) can interact with CTHRC1 to affect collagen expression and deposition through activation of fibroblasts and participate in the organ fibrosis process. This article provides a review of the relationship between CTHRC1 and organ fibrosis.

Keywords

CTHRC1, Organ Fibrosis, TGF- β Signaling Pathway, EMT

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. CTHRC1 的结构与生物学功能

CTHRC1 (Collagen triple helix repeat containing-1)是一种细胞外基质蛋白,最初在球囊损伤与正常大鼠动脉的差异表达序列筛选中发现,该基因位于染色体 8q22.3,CTHRC1 蛋白的构建包含一个用于细胞外分泌的 NH₂ 末端肽,以及一个 COOH 末端的球状结构域。CTHRC1 有四种不同的亚型,即全长(26 kDa)、变体 2 (12.3 kDa)、变体 3 (24.8 kDa)、变体 4 (16 kDa),分泌型、膜型 CTHRC1 主要以二聚体(56 kDa)和三聚体(84 kDa)的形式存在[1] [2] [3]。CTHRC1 表达部位与肌成纤维细胞(Myofibroblasts, MFs)集聚及胶原沉积的上皮-间质界面相关,广泛参与生长发育、损伤修复、器官纤维化、肿瘤侵袭和转移过程[2] [3] [4] [5] [6]。CTHRC1 已经被确定为癌症相关蛋白,CTHRC1 的高表达促进了肿瘤的发生和发展,包括胃癌、肝细胞癌、结直肠癌、食管鳞癌、非小细胞肺癌等[1]。CTHRC1 在肝纤维化、肺纤维化、心肌细胞纤维化、肠纤维化、瘢痕疙瘩、硬皮病等各种纤维化中已有较多研究。

2. CTHRC1 在器官纤维化中的作用

2.1. CTHRC1 与肺纤维化

肺纤维化是各种因素导致肺泡上皮细胞损伤、炎症细胞异常增殖引起的肺组织异常瘢痕增生的一种慢性进行性过程。肺纤维化影响着全世界数十万人,肺纤维化导致的肺部气体交换受损不仅严重降低了患者生存质量,而且肺纤维化进展的患者常在数年后死于呼吸衰竭,美国 FDA 批准用于肺纤维化治疗的药物仅仅有 Pirfenidone 和 Nintedanib 两种,但两种药物均不能达到治愈或逆转肺部纤维化进展,人类关于肺纤维化疾病的发病机制及治疗药物研究从未停下脚步。Pérez-Mies B 等人发现在重症 COVID-19 肺炎患者肺泡弥漫性损伤向纤维化转变过程中,CTHRC1 在肺泡损伤区域的表达升高[7]。在特发性肺纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)中,CTHRC1 蛋白抑制 Smad2/3 激活,限制胶原蛋白沉积和肺功能下降,减少了博来霉素诱导的肺纤维化中纤维化组织的形成[8]。肺纤维化疾病发病机制复杂,CTHRC1 在患者新形成的肺纤维化组织中表达上调及初步作用机制的阐述揭露了通过靶向该通路以治疗肺纤维化的巨大前景。

2.2. CTHRC1 与心肌纤维化

心肌梗死后, 心肌成纤维细胞引起的纤维化和瘢痕形成在一定程度上避免了心肌细胞缺血坏死区域发生心脏破裂, 但过度的心肌纤维化又导致心脏收缩功能障碍[9], 最终导致患者心力衰竭, 如何防治心脏组织过度纤维化以改善心肌缺血后心功能成为近年来关注热点。研究发现, CTHRC1 在小鼠心肌损伤区域和远离损伤区域成纤维细胞中表达有差异[9], 在小鼠、猪心肌梗死早期愈合模型中, CTHRC1 通过调节 TGF- β 和包括 SOX9 在内的不同转录因子促进心脏纤维化, 以达到瘢痕愈合, 但令研究者意外的是, 在心肌梗死较晚时期, 存在更高水平的 CTHRC1 表达, 同时他们发现高表达的 CTHRC1 与较差的心脏功能相关[10]。因此, CTHRC1 作为心脏疤痕愈合的新型调节剂, 其即参与心肌疤痕愈合, 又参与心肌不良愈合, 这其中的具体机制如何, 是否可以通过靶向 CTHRC1 的表达来控制心肌纤维化进展将为这类病人提供更加个性化的治疗。

2.3. CTHRC1 与肝纤维化

肝纤维化是慢性肝损伤如慢性病毒性肝炎、慢性胆道梗阻、慢性酒精性肝损伤、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝损伤引起肝脏细胞瘢痕愈合的一种慢性进行性过程, 该过程可在致病因素或药物影响下进展或消退, 肝纤维化如治疗不及时, 将继续进展为肝硬化甚至肝癌, 极大威胁人民健康, 近年来, 抑制肝星状细胞的活化导致肝细胞 ECM 过量堆积被认为是抗肝纤维化治疗的有效策略。在四氯化碳(CCl₄)或硫代乙酰胺(TAA)诱导肝损伤性肝纤维化模型中, 源自 HSC 的 CTHRC1 表达明显上调并通过激活 TGF- β 信号增强 HSC 的迁移或收缩能力, CTHRC1 基因敲除小鼠可使肝纤维化减轻, CTHRC1 的单克隆抗体亦可抑制用 CCl₄ 或 TAA 处理的 WT 小鼠的肝纤维化[11]。在原发性胆汁性胆管炎(Primary biliary cholangitis, PBC)引起的肝纤维化中, CTHRC1 表达升高比慢性乙型肝炎相关肝纤维化还要显著, 提示胆汁淤积对肝纤维化过程中 CTHRC1 表达有特异性诱导, 同时, PBC 患者血清 CTHRC1 水平与肝脏炎症程度和纤维化分期之间存在显著相关性, 因此可以作为评估肝纤维化及肝脏炎症程度的一种简单测量且无创的生物标志物[12]。此外, 肝脏 CTHRC1 的过度表达通过促进 p-Smad3 的降解减轻了小鼠模型中胆汁淤积引起的肝纤维化, 研究者认为 CTHRC1 是 TGF- β 信号转导的一种特异性抑制剂[13]。M1 巨噬细胞通过分泌大量促炎细胞因子(包括 TGF- β 1 和 PDGF)参与肝细胞损伤和纤维化的发生过程, 同时也参与胆汁淤积性损伤过程[14]。TGF- β 是负责活化 HSC 产生胶原的最重要的成纤维细胞因子, 也可由 MFs 和纤维细胞分泌, 且在 TGF- β 1 刺激下, 培养的纤维细胞可分化为 α SMA+/Desmin+ 的 MFs [15]。TGF- β 虽然可激活 HSC, 但因其作用广泛而不可通过阻断 TGF- β 以抗肝纤维化过程, CTHRC1 通过 TGF- β 信号促进 HSC 的激活、收缩和迁移, 因此, 通过靶向 CTHRC1 来抑制 TGF- β 信号和 HSC 激活以对抗肝纤维化, 同时避免直接阻断 TGF- β 带来的副作用, CTHRC1 可能是很有前景的抗肝纤维化靶点。

2.4. 其他

在皮肤瘢痕疙瘩中, 慢病毒转染使 CTHRC1 过表达可以使瘢痕疙瘩成纤维细胞迁移受到抑制、胶原蛋白 I 的表达水平降低, CTHRC1 可能通过抑制 TGF- β /Smad 通路和 YAP 核易位来参与瘢痕疙瘩的发病[16]。在血管损伤过程中, CTHRC1 可以通过 Smad2/Smad3 磷酸化的升高激活 TGF β 信号, 激活的 Smad2/3 与 Smad4 形成复合物并积聚在细胞核中, 导致血管重塑过程中 I 型胶原沉积增加[17]。

3. CTHRC1 与胆管上皮细胞 EMT 及其纤维化

肝移植术后缺血再灌注损伤引起的胆道并发症(BCs)是影响肝移植成功率的重要因素, 诸多并发症中, 肝移植术后缺血性胆道病变(Ischemic-type biliary lesions, ITBL)是最为棘手的问题, 其特点是在没有

肝动脉血栓的情况下,在胆管造影上出现肝内狭窄和扩张[18]。ITBL 病理变化过程涉及胆管 EMT 和炎症细胞等修复复合体,作为肝病进展的原因之一,目前还缺乏能够阻止这一过程的治疗方法[14] [19]。I 型 EMT 主要参与胚胎时期的器官发育,虽然该时期未涉及器官纤维化,但其与该时期的上皮细胞分化和移行相关,细胞通过 EMT 过程获得上皮细胞结构。例如胚胎时期导管板细胞产生了线性排列的小叶间胆管、赫林管的胆管细胞[20],这个过程有细胞间粘附分子如 E-cadherin 下调,伴随着波形蛋白表达上调,最终转变为成熟胆管上皮表型[21]。成熟的胆管上皮细胞(BEC)也会发生 EMT,胆总管结扎是建立胆管纤维化的可靠模型, Omenetti A 等人发现在大鼠纤维化胆管上皮有 EMT 相关标记物表达,表明 EMT 参与了该过程[22]。因受到所处微环境中促炎介质的影响, BEC 可由具有吸收和分泌功能的上皮细胞转化为能够分泌多种细胞因子、趋化因子、生长因子、血管生成因子的反应性胆管上皮细胞(Reactive cholangiocytes),受损上皮、间充质细胞和炎症浸润之间的相互作用最终促进胆管型纤维化的形成,而反应性胆管上皮细胞和间充质细胞之间的相互作用是疾病的驱动因素[14]。

目前,针对参与调控胆管上皮 EMT 及其纤维化的机制研究涉及众多信号分子及通路。Omenetti A 等人研究先天性胆道闭锁发现 EMT 参与其发病过程,同时研究该过程受 Hedgehog 信号通路调控[22]。而 Liu X 等人认为 Notch 信号通路的激活促进肝移植后胆管细胞增殖和 EMT 标志物的表达[23]。在胆管恶性肿瘤的研究中,Clapéron A 等人发现 EGFR 的激活可以诱导胆道细胞发生 EMT 而导致恶性肿瘤发生[24]。在胆管损伤模型中, Geng ZM 等人发现 TGF- β 1、 α -SMA 的高表达与成纤维细胞增殖活跃、细胞外基质过度沉积、胆管瘢痕挛缩密切相关[25]。炎症相关的 α v β 6 整合素在反应性胆管细胞表达,并可能通过激活潜伏的 TGF- β 1 促进纤维生成[26]。Inagaki Y 等人认为在胆管损伤后, BECEMT 间的信号通路会刺激间充质细胞,促进纤维和血管生成,这些通路也会刺激 BEC 导致胆管反应和胆管重塑,这些信号通路可分为细胞、生长因子和形态发生信号通路两大类,其中 TGF- β 信号通路在胆汁淤积性肝病中发挥重要作用,该过程中 TGF- β 1 和 TGF- β 2 主要由 BEC 产生[27]。

TGF- β 1 通过诱导 EMT 发生而促进胆管上皮纤维化,其信号通路分为 Smad 依赖性和非 Smad 依赖型。赵一霖等人综述了胆道闭锁引发肝纤维化过程中 TGF- β 1 诱导胆道 EMT 中各种分子机制,除 TGF- β 1/Smad 信号通路外,非 Smad 依赖型的通路还包括 TGF β 1/ERK 通路、TGF β 1/STAT3 信号通路[28]。TGF- β 1 涉及生物作用复杂,在直接抑制 TGF- β 1 靶向治疗胆道、肝纤维化进展不顺利的情况下,明确纤维化过程的具体机制并靶向抑制纤维化进展将成为下一步的研究重点。

综上所述,CTHRC1 在器官纤维化过程中存在双向作用,一方面,CTHRC1 通过抑制 Smad2/3 核转移以降低 I 型胶原的合成;另一方面,CTHRC1 通过调节 TGF- β 和或其他转录因子促进纤维化。两种作用可能在器官纤维化过程中动态变化,在纤维化早期促进纤维化形成以促进损伤愈合,适当的时机又反馈抑制该过程。在胆管形成及成熟胆管损伤过程中均发生胆管上皮细胞 EMT, II 型 EMT 导致胆管纤维化,该过程中的发生机制尚不统一,可能与被激活的反应性胆管上皮细胞的分泌功能相关,其中涉及 TGF- β 信号在胆管纤维化过程中的研究较多,CTHRC1 与器官纤维化关系密切,但 CTHRC1 与 TGF- β 信号通路在胆管纤维化过程中的具体机制仍然需要进一步研究。

4. 展望

CTHRC1 在器官纤维化过程中起到重要作用,在肺脏、肝脏、心脏纤维化疾病中已经有研究并已阐述其作用机制,而胆管纤维化常发生在胆管损伤及其他常见胆道疾病过程中,临床上对胆道纤维化及其引发的临床结局常常无法引起足够重视,也缺乏有效的方式避免甚至逆转这一过程。其在 BEC 纤维化过程中的研究相对匮乏,CTHRC1 可能通过 TGF- β 1/Smad 信号传导通路影响胆管 EMT 而进一步关系到胆道纤维化过程,明确其具体机制,能为将来预防和治疗胆管纤维化提供理论支撑。

基金项目

项目来源：云南省地方本科高校基础研究联合专项；项目编号：202001BA070001-070。

参考文献

- [1] Mei, D., Zhu, Y., Zhang, L., *et al.* (2020) The Role of CTHRC1 in Regulation of Multiple Signaling and Tumor Progression and Metastasis. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 9578701. <https://doi.org/10.1155/2020/9578701>
- [2] Pyagay, P., *et al.* (2005) Collagen Triple Helix Repeat Containing-1, a Novel Secreted Protein in Injured and Diseased Arteries, Inhibits Collagen Expression and Promotes Cell Migration. *Circulation Research*, **96**, 261-268. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000154262.07264.12>
- [3] Stohn, J.P., Perreault, N.G., Wang, Q., *et al.* (2012) CTHRC1, a Novel Circulating Hormone Regulating Metabolism. *PLOS ONE*, **10**, e47142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047142>
- [4] Qin, S., Zheng, J.H., Xia, Z.H., *et al.* (2019) CTHRC1 Promotes Wound Repair by Increasing M2 Macrophages via Regulating the TGF- β and Notch Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2019**, Article ID: 108594. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.055>
- [5] Han, Y., You, X., Xing, W., *et al.* (2018) Paracrine and Endocrine Actions of Bone—The Functions of Secretory Proteins from Osteoblasts, Osteocytes, and Osteoclasts. *Bone Research*, **6**, 16. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0019-6>
- [6] Durmus, T., LeClair, R.J., Park, K.S., *et al.* (2006) Expression Analysis of the Novel Gene Collagen Triple Helix Repeat Containing-1 (CTHRC1). *Gene Expression Patterns*, **6**, 935-940. <https://doi.org/10.1016/j.modgep.2006.03.008>
- [7] Pérez-Mies, B., Caniego-Casas, T., Bardi, T., *et al.* (2022) Progression to Lung Fibrosis in Severe COVID-19 Patients: A Morphological and Transcriptomic Study in Postmortem Samples. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **2022**, Article ID: 976759. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.976759>
- [8] Binks, A.P., Beyer, M., Miller, R., *et al.* (2017) CTHRC1 Lowers Pulmonary Collagen Associated with Bleomycin-Induced Fibrosis and Protects Lung Function. *Physiological Reports*, **5**, e13115. <https://doi.org/10.14814/phy2.13115>
- [9] Shah, H., Hacker, A., Langburt, D., *et al.* (1970) Myocardial Infarction Induces Cardiac Fibroblast Transformation within Injured and Noninjured Regions of the Mouse Heart. *Journal of Proteome Research*, **5**, 2867-2881. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.1c00098>
- [10] Ruiz-Villalba, A., Romero, J.P., Hernández, S.C., *et al.* (1970) Single-Cell RNA Sequencing Analysis Reveals a Crucial Role for CTHRC1 (Collagen Triple Helix Repeat Containing 1) Cardiac Fibroblasts after Myocardial Infarction. *Circulation*, **19**, 1831-1847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044557>
- [11] Li, J., Wang, Y., Ma, M., *et al.* (2019) Autocrine CTHRC1 Activates Hepatic Stellate Cells and Promotes Liver Fibrosis by Activating TGF- β Signaling. *EBioMedicine*, **40**, 43-55. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.009>
- [12] Li, Y.K., Li, Y.M., Li, Y., *et al.* (2019) CTHRC1 Expression in Primary Biliary Cholangitis. *Journal of Digestive Diseases*, **7**, 371-376. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12791>
- [13] Bian, Z., Miao, Q., Zhong, W., *et al.* (2015) Treatment of Cholestatic Fibrosis by Altering Gene Expression of CTHRC1: Implications for Autoimmune and Non-Autoimmune Liver Disease. *Journal of Autoimmunity*, **63**, 76-87. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.010>
- [14] Fabris, L. and Strazzabosco, M. (2011) Epithelial-Mesenchymal Interactions in Biliary Diseases. *Seminars in Liver Disease*, **1**, 11-32. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1272832>
- [15] Kisseleva, T., Uchinami, H., Feirt, N., *et al.* (2006) Bone Marrow-Derived Fibrocytes Participate in Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Journal of Hepatology*, **3**, 429-438. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.04.014>
- [16] Zhao, M.J., Chen, S.Y., Qu, X.Y., *et al.* (2018) Increased CTHRC1 Activates Normal Fibroblasts and Suppresses Keloid Fibroblasts by Inhibiting TGF- β /Smad Signal Pathway and Modulating YAP Subcellular Location. *Current Medical Science*, **5**, 894-902. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1959-1>
- [17] LeClair, R. and Lindner, V. (2007) The Role of Collagen Triple Helix Repeat Containing 1 in Injured Arteries, Collagen Expression, and Transforming Growth Factor Beta Signaling. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **6**, 202-205. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2007.05.004>
- [18] 陈耿, 周毅, 冯凯. 移植植物胆管病发病机制与防治策略的研究进展[J]. 中华普通外科杂志, 2019(8): 736-738.
- [19] Buis, C.I., Hoekstra, H., Verdonk, R.C., *et al.* (2006) Causes and Consequences of Ischemic-Type Biliary Lesions after Liver Transplantation. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **6**, 517-524. <https://doi.org/10.1007/s00534-005-1080-2>
- [20] Carpentier, R., Suñer, R.E., Van Hul, N., *et al.* (2011) Embryonic Ductal Plate Cells Give Rise to Cholangiocytes, Periportal Hepatocytes, and Adult Liver Progenitor Cells. *Gastroenterology*, **4**, 1432-1438.

-
- <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.049>
- [21] Haruna, Y., Saito, K., Spaulding, S., *et al.* (1996) Identification of Bipotential Progenitor Cells in Human Liver Development. *Hepatology*, **3**, 476-481. <https://doi.org/10.1002/hep.510230312>
- [22] Omenetti, A., Yang, L., Li, Y.X., *et al.* (2007) Hedgehog-Mediated Mesenchymal-Epithelial Interactions Modulate Hepatic Response to Bile Duct Ligation. *Laboratory Investigation*, **5**, 499-514. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700537>
- [23] Liu, X., Li, J., Xiong, J., *et al.* (2012) Notch-Dependent Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition Markers in Cholangiocytes after Liver Transplantation. *Hepatology Research*, **10**, 1024-1038. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2012.01011.x>
- [24] Clapéron, A., Guedj, N., Mergey, M., *et al.* (2012) Loss of EBP50 Stimulates EGFR Activity to Induce EMT Phenotypic Features in Biliary Cancer Cells. *Oncogene*, **11**, 1376-1388. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.334>
- [25] Geng, Z.M., Yao, Y.M., Liu, Q.G., *et al.* (2005) Mechanism of Benign Biliary Stricture: A Morphological and Immunohistochemical Study. *World Journal of Gastroenterology*, **2**, 293-295. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i2.293>
- [26] Popov, Y., Patsenker, E., Stickel, F., *et al.* (2008) Integrin alphavbeta6 Is a Marker of the Progression of Biliary and Portal Liver Fibrosis and a Novel Target for Antifibrotic Therapies. *Journal of Hepatology*, **3**, 453-464. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.021>
- [27] Inagaki, Y. and Okazaki, I. (2007) Emerging Insights into Transforming Growth Factor Beta Smad Signal in Hepatic Fibrogenesis. *Gut*, **2**, 284-292. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.088690>
- [28] 赵一霖, 王皓洁, 詹江华. 胆道闭锁 TGFβ1 诱导 EMT 相关通路研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(12): 1189-1193.