·综述·

TGF-β1 与腱病关系的研究进展

高奉[1,2], 李春宝[1], 周敬滨[1,2], 申学振[1], 胡波[1,3], 鹿鸣[1], 刘雨丰[1], 张柏青[1], 方业汉[1], 刘玉杰[1]
(1. 解放军总医院骨科, 北京　100853; 2. 国家体育总局运动医学研究所, 北京　100061; 3. 北京朝阳中西医结合急诊抢救中心, 北京　100022)

【摘要】 腱病是常见的软组织疾病, 但其发病机制尚未阐明并缺乏有效治疗手段。组织纤维化改变是其最主要的病理学特点之一。转化生长因子 β1(transforming growth factor-beta1, TGF-β1)是参与纤维化的重要因子, 它在腱病组织中的表达并不一致, 仍存在争议。但绝大多数研究显示 TGF-β1 有异常表达, 且以升高为主, 表明 TGF-β1 在腱病发病过程中起重要作用。在肌腱的损伤和修复过程中, TGF-β1 增高的时间点并不一致, 其在肌腱修复中发挥作用的时间目前尚无定论。因 TGF-β1 在肌腱腱病和肌腱修复这两个看似相反的过程中都有异常表达, 所以推测它并非一种单向调节的因子, 而是具有多效性的。目前研究认为 TGF-β1 的作用途径是 TGF-β1 与受体相结合, 将信号传入细胞, 现在发现其受体有 3 种。TGF-β1 在细胞内信号传导的经典通路主要是通过激活 Smad 通路进行的, 同时也存在一些非经典通路。TGF-β1 可以打破细胞外基质的平衡, 这可能是造成腱病的一个途径, 但其对细胞外基质的调控是复杂且多样的, 需要深入研究。现有研究显示, 阻断 TGF-β1 的下游通路对改善腱病的作用不佳, 因此可以尝试对 TGF-β1 产生的上游机制进行研究, 从寻找 TGF-β1 产生源头出发, 或许可以找到更好的抑制腱病发生发展的新靶点。

【关键词】 肌腱病； 转化生长因子 β1； 综述文献
中图分类号: R686.1
DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.04.017　**开放科学(资源服务)标识码(OSID)**:

Progress on relationship between transforming growth factor-beta1 and tendinopathy

GAO Feng, LI Chun-bao, ZHOU Jing-bin, SHEN Xue-zhen, HU Bo, LU Ming, LIU Yu-feng, ZHANG Bai-qing, FANG Ye-han, and LIU Yu-jie. *Department of Orthopaedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing* 100853, *China*

ABSTRACT As a common soft tissue disease, the mechanism of tendinopathy has not been clarified and is lack of effective treatment method. Change of tissue fibrosis is the one of the main pathological features. Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), which is one of the important factor, participated in fibrosis. Inconsonant expressions of TGF-β1 could be found in tendinopathy. The studies are still controversial, but the vast majority of studies had showed that TGF-β1 was abnormal, and it is given priority to increase, which means that TGF-β1 plays an important role in the process of tendinopathy. In the process of tendon injuries and repairs, the time of TGF-β1 increasing is inconsistent. The time for TGF-β1 plays a significant role has not been determined. TGF-β1 has abnormal expressions in both tendinopathy and tendon repairs, which are two opposite processes. Thus, it may not be a one-way adjustment factor, but has a pleiotropic. Recent studies showed that TGF-β1 was considered as binding to receptor and transferring signal into the cell. Now there are three different receptors are found. The classical pathway of TGF-β1 in intracellular signal transduction is mainly through activation of Smad pathway. In the same time, there are also some non-classical pathways. TGF-β1 could break balance of extracellular matrix, which may be a reason to cause tendinopathy. But the regulations of TGF-β1 on the extracellular matrix are complex and diverse, further studies are required. Existing researches showed that the performance of treatments on tendinopathy is unsatisfied by blocking TGF-β1 downstream pathway. Therefore, it is a good way to study` the upstream mechanism of produce TGF-β1. It may be an effective method to find new targets to inhibit the development of tendinopathy better by finding the original source of TGF-β1.

KEYWORDS Tendinopathy; Transforming growth factor beta1; Review literature

转化生长因子-β(transforming growth factor-beta, TGF-β)家族是一组对血管发生、细胞调节、凋亡诱导、胚胎发育、创伤愈合及瘢痕形成起关键作用的功能蛋白[1]。20 世纪 70 年代末, 有学者第 1 次将 TGF-β 家族的多肽分离出来。至今为止, 共发现 5 种 TGF-β 亚型, 其中有 3 种亚型存在于人体中, 分别为 TGF-β1、TGF-β2 和 TGF-β3, 在大多数组织中几乎都存在这些亚型。编码 TGF-β1、TGF-β2 和 TGF-β3 位的基因分别位于染色体 19 的长链(19q13.1)、染色体 1 的长链(1q41)和染色体 14 的长链(14q24)[2-4]。TGF-β 家族的多肽结构相似性很

通讯作者: 刘玉杰　E-mail: 13701356381@163.com
Corresponding author: LIU Yu-jie　E-mail: 13701356381@163.com

高，其中 TGF-β1 和 TGF-β2 中 71.4%的氨基酸具有同源性，TGF-β1、TGF-β2 分别与 TGF-β3 有 76%和 80%的同源性[5]。TGF-β1 为人体中最常见的亚型，在 3 种亚型中占 90%以上，且活性最强[6]。TGF-β1 是由 2 个多肽链通过二硫键连接的复合物，总分子量为 25 kDa[7]，可由多种细胞分泌和合成[8]。TGF-β1 是促进组织纤维化的关键细胞因子[9-10]。大量研究发现，TGF-β 与机体多种脏器的纤维化疾病和皮肤瘢痕形成等致病因素密切相关[10-12]。由此可以推测，在肌腱纤维化过程中 TGF-β1 可能也起着重要作用。由于腱病最显著的病理学特点之一正是肌腱组织的纤维化改变，因此，在腱病发病机制的研究中，应将 TGF-β1 作为研究重点。本文就 TGF-β1 与腱病关系进行综述，以期为进一步了解腱病的发病机制提供参考。

1　TGF-β1 在肌腱损伤与修复中的表达

1.1　TGF-β1 在腱病组织中的表达

目前有研究表明，在腱病组织中，TGF-β1 的表达并不一致，仍存在争议。J 等[13]选择了 30 例慢性跟腱疼痛的患者，在纳入研究之前 6 个月内不允许使用非甾体抗炎药或皮质类固醇注射。在超声引导下于跟腱病变区域取活检，并在同一跟腱病变区域近端 4 cm 处再次取活检作为正常对照，随后进行 PCR 检测，结果显示与正常区域跟腱组织相比，跟腱病区域组织中 TGF-β1 表达显著升高。Fu 等[14]对比髌腱腱病组织和正常髌腱组织中 TGF-β1 的表达情况，选取了 11 例经保守治疗无效的髌腱腱病患者进行手术治疗，并取得腱病组织；12 例采用自体髌腱行前交叉韧带重建手术且无髌腱腱病史的患者，在术中获得的正常髌腱组织作为对照组；将获取的组织进行免疫组化检测、Western-blot 检测、细胞培养及免疫细胞化学检测等。免疫组化和 Western-blot 检测均表明髌腱腱病患者组织中 TGF-β1 的表达明显高于对照组，免疫细胞化学检测显示 TGF-β1 在腱病的成纤维细胞中的表达与在正常肌腱组织成纤维细胞中相似，但腱病细胞在培养基中培养所分泌的 TGF-β1 显著高于正常肌腱成纤维细胞，认为腱病组织成纤维细胞具有独特的激活 TGF-β1 分泌的机制，应更进一步对 TGF-β1 活化调控进行研究，来明确 TGF-β1 在腱病中充当的角色。除了 TGF-β1 在损伤肌腱中高表达的报道外，也存在 TGF-β1 降低的研究报道。Goodier 等[15]对人体撕裂的肩袖组织、正常腘绳肌腱、腱病肩袖组织和正常肩袖组织中的 TGF-β 的进行检测，结果显示在病变组织中 TGF-β1、TGF-β 受体 1（TGF-βR1）和 TGF-β 受体 2（TGF-βR2）蛋白的表达较正常组织显著减少，病变组织中 TGF-βR1 的 mRNA 水平显著低于正常组织，然而 TGF-βR2 则较正常组织高认为病变组织中这种 TGF-β 通路的下调可能是限制疾病相关纤维化的一种保护性反应，TGF-β 通路可能在维持肌腱稳态中扮演着重要的角色。也有研究显示，TGF-β1 在腱病组织中表达并无异常，Fenwick 等[16]对 TGF-β1 的 3 种亚型和 2 种受体在跟腱腱病中的作用进行研究，发现在细胞外基质中并没有 TGF-β1 的表达。虽然不同研究中结果有所不同，但绝大多数研究显示 TGF-β1 有异常表达，且以升高为主，这说明 TGF-β1 在腱病发病过程中起重要作用，这种结果的差异或许跟检测发生在疾病的不同阶段有关，仍需要进行更多更深入的相关研究来证实。

1.2　TGF-β1 在肌腱修复中的表达

在肌腱的损伤和修复过程中，TGF-β1 增高的时间点并不一致。Dahlgren 等[17]将胶原酶注射到马前肢的趾浅屈肌腱中来诱导肌腱损伤，对 14 匹马进行了 24 周的观察，发现 TGF-β1 在修复阶段开始的第 1 周即达到峰值。Würgler-Hauri 等[18]对 20 只 SD 大鼠进行造模，切断其双侧的冈上肌腱，并在造模后的第 1、2、4、8、16 周对冈上肌腱的修复情况进行观察，结果显示在第 1~2 周 TGF-β1 开始升高，一直保持到第 8 周，8 周后无法测出。王淑春等[19]将 60 只成年新西兰兔的左前中趾屈趾深肌腱切断并采用标准 Kessler 缝合法进行手术修复，同一只兔的右前肢正常肌腱和腱鞘作为对照，分别于术后第 1、7、14、21、28 及 56 天获取肌腱及腱鞘进行观察，结果显示在术后第 1 天 TGF-β1 的表达增加，14~21 d 达高峰，直至第 56 天仍保持在较高的水平，对照组也存在 TGF-β1 的表达，但水平较低。Heisterbach 等[20]将大鼠跟腱切断并进行手术缝合，结果显示 TGF-β1 的表达在术后第 8 周显著增高。TGF-β1 在肌腱损伤及修复过程中，变化的时间点不同可能与肌腱损伤的类型、实验动物的种类以及肌腱修复的方式不同有关。TGF-β1 在肌腱修复中发挥作用的时间目前尚无定论，应作为日后的研究的一个重要方向。

机械负荷引起的肌腱疲劳性损伤中 TGF-β1 表达增加。有研究表明健康男性进行运动后，跟腱中 TGF-β 表达水平升高[21]。Heinemeier 等[22]在受试者进行不同类型的运动 4 d 以后，于末次训练后 24 h 对跟腱 TGF-β1 进行检测，发现其 mRNA 水平显著升高，而且这种升高与胶原表达的上调一致。有学者[23]取人髌腱成纤维细胞进行体外培养，并进行循环拉伸试验，发现在外源性添加抗 TGF-β1 抗体或对 TGF-β1 进行基因沉默后 Ⅰ 型胶原纤维产生减

少，凋亡蛋白酶活性减弱，表明在腱病发展的过程中 TGF-β1 可能参与促进Ⅰ型胶原纤维的生成和细胞凋亡。

到目前为止，共有 5 项研究[13-15,24-25]显示与人类正常肌腱组织相比，在慢性肌腱病和肌腱断裂的组织中 TGF-β1 表达异常。有 9 项动物实验[17-20,26-30]结果显示，与健康对照组相比，肌腱损伤或过度使用性损伤模型中，肌腱的 TGF-β1 表达增加并随时间变化，但是不同的动物模型间上调模式并不一致。通过这些研究报道可以看出，尽管研究的结果并不完全一致，但大多数研究显示出 TGF-β1 在肌腱损伤和修复中升高。由于 TGF-β1 在肌腱腱病和肌腱修复这两个看似相反的过程中都有异常表达，所以推测它并非一种单向调节的因子，而是具有多效性的。也曾有学者提出 TGF-β1 有正反两方面作用，既可使肌腱中胶原表达上调从而促进肌腱再生，也可破坏细胞外基质的平衡性，产生瘢痕和粘连，导致肌腱纤维化[31-32]。从目前的研究情况可以看出，TGF-β1 在肌腱各种类型损伤和修复中起着重要作用，因此，想要深入研究腱病的发病机制，应当把 TGF-β1 作为一条重要的线索。

2　TGF-β1 在腱病发生发展中的作用途径

2.1　TGF-β1 的受体

TGF-β1 从细胞外基质（excetral cellular matrix, ECM）中释放出来后，与受体异四聚体复合物相结合，将信号传入细胞。异四聚体包括 2 个Ⅰ类（TβRⅠ、TGFBR1）受体亚单位和 2 个Ⅱ类（TβRⅡ、TGF-BR 2）受体亚单位[33]。这 2 种受体均为跨膜糖蛋白，可穿越细胞膜，胞外部分有配体结合部，胞内部分包含丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性域。TβRⅠ的编码基因位于染色体 9 的长链上（9q22），由 503 个氨基酸残基所构成，总分子量为 53 kDa[34]。TβRⅡ的编码基因位于染色体 3 的短链（3p22）上，由 567 个氨基酸残基所构成，总分子量为 75 kDa[35]。除了这 2 种受体外，还有 1 种位于细胞膜上的Ⅲ类受体（TβRⅢ、TGFBR3、betaglycan），它是高度糖基化的蛋白聚糖，总分子量在 250~350 kDa 之间[36]。TβRⅢ虽然不含有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性域，但它具有共受体功能，可将 TGF-β 呈递给含有 TβRⅠ和 TβRⅡ亚单位的复合体，在细胞外隙间接地对其活性进行修饰，是一类非典型的可以传递信号的受体[37]。

2.2　TGF-β1 的信号传导通路

TGF-β1 在细胞内信号传导的经典通路主要是通过激活 Smad 通路进行的[38-39]。目前发现的 Smad 蛋白可以分为 3 类，分别是受体调节 Smads 蛋白（R-Smad），其中包括 Smad 1、Smad 2、Smad 3、Smad 5 和 Smad 8；共介质 Smad 蛋白（Co-Smad）哺乳动物中只存在 Smad 4；抑制 Smads 蛋白（Ⅰ-Smad）包括 Smad 6、Smad 7[40]。R-Smad 是Ⅰ型受体激酶底物，具有通路特异性，其中 Smad 1、Smad 5、Smad 8 被骨形成蛋白Ⅰ型受体所激活，而 Smad 2、Smad 3 被 TGF-β 和活化素Ⅰ型受体所激活。Co-Smad 通过与 R-Smads 结合形成异源复合体，随后转移进核内参与信号的传递。I-Smad 以不同的方式抑制 Smads 的信号转导功能。经典 TGF-β/Smad 通路的传导过程是：TGF-β 与 TβRⅡ结合，将其磷酸化激活后，形成复合物，再激活 TβRⅠ从而形成 TβRⅡ-TGF-β- TβRⅠ三聚体复合物。TβRⅠ活化后使胞质内 R-Smads（Smad 2 和 Smad 3）磷酸化，然后与 Co-Smad（Smad 4）形成寡聚体。该寡聚体转移至核内，并调控靶基因的转录，实现信号的传导[41-42]。除了通过 TGF-β/Smad 经典通路进行信号传导，TGF-β 受体复合物还可以通过一些非经典通路传导信号，比如 JNK、MAPK、p38、AKT/PKB、PI3K 通路、小 GTP 结合蛋白（Ras、RhoA、Rac 1、CDC 42 和 mTOR）、蛋白酪氨酸激酶（PTK 2、Src 和 Abl）、NF-κB 通路和 Wnt/β-catenin 通路[43-50]。由此可见，TGF-β1 信号通路较为复杂，在腱病中对 TGF-β1 信号通路的研究较少，需要更多这方面的研究来证实。

2.3　TGF-β1 对细胞外基质的影响

TGF-β1 通过打破细胞外基质的平衡，从而影响肌腱的修复，这可能是造成腱病的一个途径。有研究表明 TGF-β1 可以通过抑制蛋白多糖表达使肌腱细胞外基质紊乱[51]。有学者分别以 1、10、100 ng/ml 浓度的 TGF-β1 对培养中的屈肌腱细胞进行处理，结果显示蛋白多糖和基质金属蛋白酶-16（matrix metalloproteinase-16, MMP-16）出现剂量依赖性的表达下调，而胶原Ⅴ、胶原Ⅻ、双糖链蛋白聚糖（biglycan）、纤溶酶原激活物抑制剂-1（plasminogen activator inhibitor, PAI-1）等则出现剂量依赖性的表达升高，认为 TGF-β1 打破了细胞外基质的平衡，从而导致肌腱粘连及瘢痕形成[31]。Farhat 等[52]提出 TGF-β1 产生了抑制纤溶酶（plasmin）和基质金属蛋白酶-2（MMP-2）生成的 PAI-1。Riessen 等[53]认为 TGF-β1 激活了 COMP/TSP-5 基因的表达，该基因起粘连作用，从而导致肌腱粘连。Campbell 等[54]报道 TGF-β1 会加强成纤维细胞的收缩程度，该细胞与瘢痕组织形成是密切相关的，从而引起肌腱中的瘢痕形成。虽然这些研究从某些角度解释了 TGF-β1 对细胞外基质的影响，但还远远不能完整地说明其作用。TGF-β1 对细胞外基质的调控是复杂且多样的，需要深入研究。

3 TGF-β1 导致腱病的可能机制

TGF-β1 参与细胞外基质的合成及组织修复的过程，它的激活和力学刺激可以增加成纤维细胞胶原基因的表达，同时还会诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞分化[55-57]。TGF-β1 也受到来自纤维化组织或损伤组织内部机械力的影响。TGF-β1 会从纤维化组织或损伤组织中以隐性的形式释放。在修复和瘢痕形成的过程中,TGF-β1 与结合蛋白一起结合到细胞外基质蛋白上，为隐性 TGF-β1 的激活提供了一个平台。肌成纤维细胞的收缩所产生的机械力或来自基质的机械应力会施加到肌成纤维细胞表达的整联蛋白上,而整联蛋白可与隐性相关肽结合,从而激活 TGF-β1,并使其结合到细胞膜受体上。这种相互促进作用会使肌成纤维细胞持续激活，产生大量的细胞外基质[58],并使得组织收缩力和机械力增加,而这两种力又通过正反馈进一步增加了肌成纤维细胞的收缩力和基质合成活力,最终造成基质沉积,使组织的自我修复失败，导致正常肌腱组织发生纤维化改变,引起疼痛不适、活动受限等临床症状 。TGF-β1 还可以通过蛋白激酶 B 的活化来刺激肌成纤维细胞的生成,阻碍其凋亡过程。由于肌成纤维细胞正常凋亡受到影响从而持续的存在，最终导致了许多纤维化疾病的发生。但这些机制研究大多是关于其他纤维化疾病的，真正涉及肌腱的很少，所以目前 TGF-β1 导致腱病的作用机制多是借鉴其导致其他纤维化疾病的机制而提出的推测。针对性的对 TGF-β1 在腱病发生发展中的作用机制进行研究,是日后的工作重点。

鉴于 TGF-β1 在腱病发病中的重要作用，有些研究干扰或阻断 TGF-β1/Smad 信号通路下游关键环节,包括反义-TGF-β 基因、敲除 Smad 3、抑制成纤维细胞活化、阻断 α-SMA 生成等,期望能够发挥治疗作用[59-60],然而结果显示这些方法仅能部分抑制或阻断 TGF-β1 相关信号通路的表达和作用,对抑制腱病的发生与发展作用有限。因此,进一步探讨 TGF-β1 产生的上游机制,从寻找 TGF-β1 产生源头出发，或许可以找到阻断 TGF-β1 信号通路的新靶点,更好地抑制腱病的发生与发展。人体 TGF-β1 来源广泛,可由多种细胞等产生,在细胞分化活跃的组织及骨折和伤口愈合附近表达水平较高，但腱病中 TGF-β1 的来源并不清楚。Kragsnaes 等[61]和 Dean 等[62]的最新研究显示在跟腱炎、髌腱炎、肩袖慢性损伤等多种腱病病变组织中均发现巨噬细胞(Mφ)浸润显著增加，在这些腱病组织中 TGF-β1 也呈高表达。Karin 等[63]也提出 Mφ 等炎症细胞在炎症微环境下对哺乳动物的组织修复和再生具有重要作用,并指出该作用一直以来被严重忽视。因此,可以推测腱病中的 TGF-β1 有可能来源于 Mφ,这也是下一步研究的重点。

4 小结与展望

TGF-β1 与腱病的关系密切，在肌腱的损伤和修复过程中发挥着重要作用，但其在腱病发病中的具体作用尚未阐明，应有针对性地对 TGF-β1 在腱病发病中的作用机制进行研究。TGF-β1 并非单向调节因子，它既可以通过刺激胶原的合成参与肌腱修复,又可以导致肌腱纤维化,这是一个复杂的调控过程,可能存在一个“度”的问题,如何能调控好这个“度”,使 TGF-β1 只发挥对肌腱修复的作用,而不引起纤维化,这将会是未来研究的热点。因阻断 TGF-β1 的下游通路对改善腱病的作用不佳,因此可以尝试对 TGF-β1 产生的上游机制进行研究，从寻找 TGF-β1 产生源头出发，或许可以找到更好地抑制腱病发生发展的新靶点。相信通过对 TGF-β1 在腱病中作用的不断研究，人们对腱病的发病机制会有更深入的认识。

参考文献

[1] Javelaud D,Mauviel A. Mammalian transforming growth factor-betas:Smad signaling and physio-pathological roles[J]. Int J Biochem Cell Biol,2004,36(7):1161-1165.

[2] ten Dijke P,Geurts van Kessel AH,Foulkes JG,et al. Transforming growth factor type beta 3 maps to human chromosome 14,region q23-q24[J]. Oncogene,1988,3(6):721-724.

[3] Fujii D,Brissenden JE,Derynck R,et al. Transforming growth factor beta gene maps to human chromosome 19 long arm and to mouse chromosome 7[J]. Somat Cell Mol Genet,1986,12(3):281-288.

[4] Barton DE,Foellmer BE,Du J,et al. Chromosomal mapping of genes for transforming growth factors beta 2 and beta 3 in man and mouse:dispersion of TGF-beta gene family[J]. Oncogene Res,1988,3(4):323-331.

[5] Yue J,Mulder KM. Transforming growth factor-beta signal transduction in epithelial cells[J]. Pharmacol Ther,2001,91(1):1-34.

[6] Gordon KJ,Blobe GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease[J]. Biochim Biophys Acta,2008,1782(4):197-228.

[7] Cornelini R,Rubini C,Fioroni M,et al. Transforming growth factor-beta 1 expression in the peri-implant soft tissues of healthy and failing dental implants[J]. J Periodontol,2003,74(4):446-450.

[8] Annes JP,Munger JS,Rifkin DB. Making sense of latent TGFbeta activation[J]. J Cell Sci,2003,116(Pt 2):217-224.

[9] He W,Dai C. Key fibrogenic signaling[J]. Curr Pathobiol Rep,2015,3(2):183-192.

[10] 王荣国,周卫,章永东. TGF-β 促纤维化机制及中药干预的研究进展[J]. 中国骨伤,2008,02):161-163.
WANG RG,ZHOU W,ZHANG YD. Study on the progr ess of the mechanism of TGF βin the scar r ing and the effect of TCM[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma,2008,21(2):161-163. Chinese with abstract in English.

[11] Pierma B,Bank RA,Boersema M. Signaling in fibrosis:TGF-beta,

WNT，and YAP/TAZ converge［J］. Front Med（Lausanne），2015，2：59.

［12］ Lehtonen ST，Veijola A，Karvonen H，et al. Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis［J］. Respir Res，2016，17：14.

［13］ J P，U F，K Q，et al. Local biochemical and morphological differences in human Achilles tendinopathy：a case control study［J］. BMC Musculoskelet Disord，2012，13：53.

［14］ Fu SC，Wang W，Pau HM，et al. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in patellar tendinosis［J］. Clin Orthop Relat Res，2002，（400）：174–183.

［15］ Goodier HC，Carr AJ，Snelling SJ，et al. Comparison of transforming growth factor beta expression in healthy and diseased human tendon［J］. Arthritis Res Ther，2016，18：48.

［16］ Fenwick SA，Curry V，Harrall RL，et al. Expression of transforming growth factor-beta isoforms and their receptors in chronic tendinosis［J］. J Anat，2001，199（Pt 3）：231–240.

［17］ Dahlgren LA，Mohammed HO，Nixon AJ. Temporal expression of growth factors and matrix molecules in healing tendon lesions［J］. J Orthop Res，2005，23（1）：84–92.

［18］ Würgler-Hauri CC，Dourte LM，Baradet TC，et al. Temporal expression of 8 growth factors in tendon-to-bone healing in a rat supraspinatus model［J］. J Shoulder Elbow Surg，2007，16（5 Suppl）：S198–203.

［19］ 王淑春，韩迎秋，夏长所. 肌腱愈合过程中转化生长因子 β1 基因表达的变化［J］. 中国组织工程研究与临床康复，2008，12（7）：1372–1375.
WANG SC，HAN YQ，XIA CS. Gene expression of transforming growth factor beta-1 in tendon healing［J］. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu，2008，12（7）：1372–1375. Chinese.

［20］ Heisterbach PE，Todorov A，Flückiger R，et al. Effect of BMP-12，TGF-beta1 and autologous conditioned serum on growth factor expression in Achilles tendon healing［J］. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc，2012，20（10）：1907–1914.

［21］ Heinemeier K，Langberg H，Olesen JL，et al. Role of TGF-beta1 in relation to exercise-induced type I collagen synthesis in human tendinous tissue［J］. J Appl Physiol（1985），2003，95（6）：2390–2397.

［22］ Heinemeier KM，Olesen JL，Haddad F，et al. Expression of collagen and related growth factors in rat tendon and skeletal muscle in response to specific contraction types［J］. J Physiol，2007，582（Pt 3）：1303–1316.

［23］ Jiang C，Shao L，Wang Q，et al. Repetitive mechanical stretching modulates transforming growth factor-beta induced collagen synthesis and apoptosis in human patellar tendon fibroblasts［J］. Biochem Cell Biol，2012，90（5）：667–674.

［24］ de Mos M，Koevoet W，van Schie HT，et al. In vitro model to study chondrogenic differentiation in tendinopathy［J］. Am J Sports Med，2009，37（6）：1214–1222.

［25］ Pingel J，Fredberg U，Mikkelsen LR，et al. No inflammatory gene-expression response to acute exercise in human Achilles tendinopathy［J］. Eur J Appl Physiol，2013，113（8）：2101–2109.

［26］ Zhang K，Asai S，Hast MW，et al. Tendon mineralization is progressive and associated with deterioration of tendon biomechanical properties，and requires BMP-Smad signaling in the mouse Achilles tendon injury model［J］. Matrix Biol，2016，52–54：315–324.

［27］ Berglund M，Reno C，Hart DA，et al. Patterns of mRNA expression for matrix molecules and growth factors in flexor tendon injury：differences in the regulation between tendon and tendon sheath［J］. J Hand Surg Am，2006，31（8）：1279–1287.

［28］ Otoshi K，Kikuchi S，Ohi G et al. The process of tendon regeneration in an achilles tendon resection rat model as a model for hamstring regeneration after harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction［J］. Arthroscopy，2011，27（2）：218–227.

［29］ Chang J，Most D，Stelnicki E，et al. Gene expression of transforming growth factor beta-1 in rabbit zone Ⅱ flexor tendon wound healing：evidence for dual mechanisms of repair［J］. Plast Reconstr Surg，1997，100（4）：937–944.

［30］ Gao HG，Fisher PW，Lambi AG，et al. Increased serum and musculotendinous fibrogenic proteins following persistent low-grade inflammation in a rat model of long-term upper extremity overuse［J］. PLoS One，2013，8（8）：e71875.

［31］ Farhat YM，Al-Maliki AA，Chen T，et al. Gene expression analysis of the pleiotropic effects of TGF-beta1 in an in vitro model of flexor tendon healing［J］. PLoS One，2012，7（12）：e51411.

［32］ 史晓伟，周学兰. TGF-β1 多效性与肌腱修复研究进展［J］. 中国运动医学杂志，2016，35（6）：588–593.
SHI XW，ZHOU XL. Research progress of TGF-beta 1 multipotency and tendon repair［J］. Zhongguo Yun Dong Yi Xue Za Zhi，2016，35（6）：588–593. Chinese.

［33］ Hinck AP，O'Connor-McCourt MD. Structures of TGF-beta receptor complexes：implications for function and therapeutic intervention using ligand traps［J］. Curr Pharm Biotechnol，2011，12（12）：2081–2098.

［34］ Shapira KE，Gross A，Ehrlich M et al. Coated pit-mediated endocytosis of the type Ⅰ transforming growth factor-beta（TGF-beta）receptor depends on a di-leucine family signal and is not required for signaling［J］. J Biol Chem，2012，287（32）：26876–26889.

［35］ Liu H，Wang X，Wang C，et al. Molecular cloning，in vitro expression and bioactivity of rabbit transforming growth factor-beta receptor type Ⅱ（rTGF-betaR Ⅱ）［J］. Vet Immunol Immunopathol，2011，140（1-2）：55–62.

［36］ Bernabeu C，Lopez-Novoa JM，Quintanilla M. The emerging role of TGF-beta superfamily coreceptors in cancer［J］. Biochim Biophys Acta，2009，1792（10）：954–973.

［37］ Esparza-Lopez J，Montiel JL，Vilchis-landeros MM，et al. Ligand binding and functional properties of betaglycan，a co-receptor of the transforming growth factor-beta superfamily. Specialized binding regions for transforming growth factor-beta and inhibin A［J］. J Biol Chem，2001，276（18）：14588–14596.

［38］ Massague J. TGFbeta signalling in context［J］. Nat Rev Mol Cell Biol，2012，13（10）：616–630.

［39］ Weiss A，Attisano L. The TGFbeta superfamily signaling pathway［J］. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol，2013，2（1）：47–63.

［40］ Moustakas A，Heldin CH. The regulation of TGFbeta signal transduction［J］. Development，2009，136（22）：3699–3714.

［41］ Jones JA，Spinale FG，Ikonomidis JS. Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development：a paradox in pathogenesis［J］. J Vasc Res，2009，46（2）：119–137.

［42］ Schnaper HW，Hayashida T，Hubchak SC，et al. TGF-beta signal transduction and mesangial cell fibrogenesis［J］. Am J Physiol Re-

nal Physiol, 2003, 284(2): F243–252.

[43] Moustakas A, Heldin CH. Non-Smad TGF-beta signals[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 16): 3573–3584.

[44] Bakin AV, Rinehart C, Tomlinson AK, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGF beta-mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration[J]. J Cell Sci, 2002, 115(Pt 15): 3193–3206.

[45] Gingery A, Bradley EW, Pederson L, et al. TGF-beta coordinately activates TAK1/MEK/AKT/NFkB and SMAD pathways to promote osteoclast survival[J]. Exp Cell Res, 2008, 314(15): 2725–2738.

[46] Chapnick DA, Warner L, Bernet J, et al. Partners in crime: the TGF beta and MAPK pathways in cancer progression[J]. Cell Biosci, 2011, 1: 42.

[47] Cha Y, Kim DK, Hyun J, et al. TCEA3 binds to TGF-beta receptor I and induces Smad-independent, JNK-dependent apoptosis in ovarian cancer cells[J]. Cell Signal, 2013, 25(5): 1245–1251.

[48] Lamouille S, Connolly E, Smyth JW, et al. TGF–beta–induced activation of mTOR complex 2 drives epithelial-mesenchymal transition and cell invasion[J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 5): 1259–1273.

[49] Zhu J, Nguyen D, Ouyang H, et al. Inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway suppresses the expression of extracellular matrix induced by CTGF or TGF–beta in ARPE–19[J]. Int J Ophthalmol, 2013, 6(1): 8–14.

[50] Wang H, Xu T, Jiang Y, et al. The challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas[J]. Neoplasia, 2015, 17(3): 239–255.

[51] Fu SC, Wong YP, Cheuk YC, et al. TGF-beta1 reverses the effects of matrix anchorage on the gene expression of decorin and procollagen type Ⅰ in tendon fibroblasts[J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, (431): 226–232.

[52] Farhat YM, Al-maliki AA, Easa A, et al. TGF-beta1 suppresses plasmin and MMP activity in flexor tendon cells via PAI-1: implications for scarless flexor tendon repair[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(2): 318–326.

[53] Riessen R, Fenchel M, Chen H, et al. Cartilage oligomeric matrix protein (thrombospondin-5) is expressed by human vascular smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(1): 47–54.

[54] Campbell BH, Agarwal C, Wang JH. TGF-beta1, TGF-beta3, and PGE(2) regulate contraction of human patellar tendon fibroblasts [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2004, 2(4): 239–245.

[55] Darbv IA, Laverdet B, Bonte F, et al. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2014, 7: 301–311.

[56] Bomb R, Heckle MR, Sun Y, et al. Myofibroblast secretome and its auto-/paracrine signaling[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(5): 591–598.

[57] Zhang L, Chen Y, Li G, et al. TGF-beta1/FGF–2 signaling mediates the 15-HETE-induced differentiation of adventitial fibroblasts into myofibroblasts[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15: 2.

[58] Riley G. The pathogenesis of tendinopathy. A molecular perspective[J]. Rheumatology(Oxford), 2004, 43(2): 131–142.

[59] Xia C, Ding C, Yang X, et al. Effects of antisense transforming growth factor-beta1 gene transfer on the biological activities of tendon sheath fibroblasts[J]. Orthopedics, 2010, 33(8): 10.

[60] Lu L, Saulis AS, Liu WR, et al. The temporal effects of anti-TGF–beta1, 2, and 3 monoclonal antibody on wound healing and hypertrophic scar formation[J]. J Am Coll Surg, 2005, 201(3): 391–397.

[61] Kragsnaes MS, Fredberg U, Stribolt K, et al. Stereological quantification of immune-competent cells in baseline biopsy specimens from achilles tendons: results from patients with chronic tendinopathy followed for more than 4 years[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(10): 2435–2445.

[62] Dean BJ, Gettings P, Dakin SG, et al. Are inflammatory cells increased in painful human tendinopathy A systematic review[J]. Br J Sports Med, 2016, 50(4): 216–220.

[63] Karin M, Clevers H. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration[J]. Nature, 2016, 529(7586): 307–315.

（收稿日期：2018–01–26　本文编辑：李宜）