

TWEAK/Fn14 在预测克罗恩病肠壁纤维化中的作用*

徐 婷, 杨 雁, 赵 丽, 周丹丹, 张 燕[△]

四川大学华西医院 消化内科(成都 610041)

【摘要】 目的 测定肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子(TWEAK)/成纤维细胞生长诱导因子 14(Fn14)在克罗恩病(CD)患者血清及结肠组织中的表达,初步探讨 TWEAK/Fn14 是否可作为预测 CD 肠壁纤维化的指标之一。**方法** 收集 67 例 CD 患者和 33 例健康对照者的外周血标本,采用 ELISA 法检测血清 TWEAK 水平。同时收集 29 例接受手术治疗的 CD 患者结肠手术标本和 15 例接受手术治疗的结肠癌患者手术标本中正常结肠组织,采用免疫组化法测定结肠组织中 TWEAK、Fn14 的表达水平。采用免疫荧光法计数结肠组织中 Fn14、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)双阳性细胞数。**结果** CD 患者血清 TWEAK 的表达水平较对照组升高($P<0.01$),其中合并肠狭窄或肠梗阻的患者升高尤为明显($P<0.05$)。血清 TWEAK 水平与结肠手术史($r=0.295, P=0.015$)、肠狭窄($r=0.290, P=0.017$)及肠梗阻($r=0.453, P=0.0001$)相关。ROC 分析提示 TWEAK 用于预测 CD 并发肠壁狭窄的曲线下面积为 0.67(95%CI: 0.54~0.80, $P=0.020$)。免疫组化结果显示合并肠梗阻的 CD 患者结肠组织中 TWEAK 和 Fn14 的表达水平高于无肠梗阻的 CD 患者和对照组($P<0.05$)。免疫荧光结果显示 Fn14 和 α -SMA 双阳性的细胞数量在伴有肠梗阻的 CD 患者结肠黏膜中明显增加($P<0.05$)。**结论** TWEAK/Fn14 通路可能在 CD 肠壁纤维化中扮演着重要角色。

【关键词】 克罗恩病 纤维化 TWEAK Fn14

Prediction Value of TWEAK/Fn14 in Crohn's Disease with Intestinal Fibrosis XU Ting, YANG Yan, ZHAO Li, ZHOU Dan-dan, ZHANG Yan[△]. Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: hxzyan@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)/ fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14) in the serum and colon tissue of Crohn's disease (CD) and to elucidate whether the expression of TWEAK/Fn14 can be used as an indicator for intestinal fibrosis. **Methods** Blood samples from 67 CD patients and 33 healthy controls were collected to measure the level of TWEAK by ELISA. Meanwhile, colon samples from 29 CD patients received colectomy and the normal colon tissues from 15 patients with colon cancer were included. The expression of TWEAK and Fn14 in colon samples was analyzed by immunohistochemistry (IHC). The number of the cells with Fn14, α -smooth muscle actin (α -SMA) double positive was measured by immunofluorescent double staining. **Results** The level of serum TWEAK in CD patients was higher than that in healthy controls ($P<0.01$), which was positive correlated with colectomy ($r=0.295, P=0.015$), intestinal stenosis ($r=0.290, P=0.017$) and intestinal obstruction ($r=0.453, P=0.0001$). ROC analysis displayed the area under the curve of serum TWEAK for predicting intestinal stenosis in CD patients was 0.67 (95%CI 0.54-0.80, $P=0.020$). IHC results showed that the expression of TWEAK and Fn14 were increased in colon samples from CD patients with intestinal obstruction ($P<0.05$). The number of Fn14 and α -SMA positive cells was significantly increased in CD patients with intestinal obstruction ($P<0.05$). **Conclusion** TWEAK/Fn14 pathway may play an important role in CD related intestinal fibrosis.

【Key words】 Crohn's disease Intestinal fibrosis TWEAK Fn14

肠纤维化是克罗恩病(CD)患者的一种常见并发症,以过多的细胞外基质(ECM)沉积和组织疤痕形成为主要特点。然而迄今为止,仍没有针对肠壁

纤维化的有效治疗手段,用于治疗炎症性肠病(IBD)的传统药物并不能阻断或逆转纤维化进程^[1]。内镜扩张或手术治疗也只能暂时缓解肠梗阻症状^[2]。

肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子(TWEAK)是一种 II 型跨膜蛋白,与受体成纤维细胞生长诱导因

* 四川省卫生厅项目(No. 150142)资助

[△] 通信作者, E-mail: hxzyan@163.com

子 14 (Fn14)结合后参与包括炎症、细胞生长和凋亡等多种生物学过程^[3]。研究表明 TWEAK/Fn14 通路 与 IBD 密切相关。KAWASHIMA 等^[4]发现 TWEAK、Fn14 mRNA 在溃疡性结肠炎患者肠黏 膜,尤其是炎变肠段中的表达增加。有限的数 据表明,TWEAK mRNA 在 CD 患者结肠活检标本中表 达也有所增加^[4]。在多种结肠炎动物模型中, TWEAK 和 Fn14 mRNA 表达均增加^[5-6]。而敲 除 TWEAK 或 Fn14 基因的小鼠接受 2,4,6-三硝 基苯磺酸(TNBS)处理后促炎细胞因子和基质金属 蛋白酶(MMP)的表达水平均较野生型小鼠下降^[5], 结肠黏膜和黏膜下层胶原沉积减少^[7]。研究已证实 TWEAK/Fn14 通路参与了多种组织的纤维化过 程,如心脏、肝脏、肾脏的纤维化。敲除 TWEAK 或 Fn14 基因可减少肌成纤维细胞的数量,减轻组织的 纤维化程度^[7-12]。

迄今为止,大多数有关纤维化的研究为动物实 验,TWEAK/Fn14 通路在人体纤维化进程中的作 用尚不清楚。本研究拟检测 CD 患者中 TWEAK 及其受体 Fn14 的表达情况,初步探讨 TWEAK/ Fn14 是否能作为预测 CD 患者肠壁纤维化的指标。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 血清 TWEAK 水平检测对象 本研究通过 四川大学华西医院伦理委员会审查〔2014 年审(17) 号〕,并取得所有研究对象的同意。纳入四川大学华 西医院 2013 年 10 月至 2015 年 1 月收治的 67 例 CD 患者用于检测血清 TWEAK 水平,其中 33 例经 内镜或影像学检查证实有肠道狭窄,19 例有肠梗阻 症状,19 例曾接受过结肠切除手术,手术原因包括 肠道梗阻(10 例)、巨大溃疡、腹部肿块和肠道穿孔。 同时,纳入同期 33 例经年龄〔(29.39±9.14)岁〕和 性别(19 例男性,14 例女性)配对的健康人作为对照 组。所有 CD 患者依据蒙特利尔分型标准进行分 组,包括 3 个指标:诊断时的年龄(A1:≤16 岁,A2: 17~40 岁,A3:>40 岁);疾病部位(L1:末段回肠, L2:结肠,L3:回结肠,L4:累及上消化道);疾病行为 (B1:没有狭窄或穿孔,B2:狭窄,B3:穿孔)。采用 Best 克罗恩病活动指数评分(CDAI)评估患者疾病 活动情况。CD 患者的基本情况见附表。

1.1.2 免疫染色对象 本研究还收集了四川大学 华西医院 2012 年 7 月至 2014 年 10 月行结肠手术 的 44 例患者的结肠标本行免疫组化和免疫荧光双

附表 CD 患者血清 TWEAK 水平与临床资料的相关性			
Table Correlation between serum TWEAK level and clinical data			
Index	$\bar{x}\pm s$ or case	r	P
Sex (male/female)	42/25	-0.056	0.653
Age/yr.	32.06±13.44	0.148	0.213
Disease duration/years	3.3±3.71	0.153	0.218
Diagnose age			
A1	5	—	
A2	46	—	
A3	16	—	
Disease location			
L1	6	—	
L2	12	—	
L3	49	—	
Disease behaviour			
B1	29	—	
B2	33	—	
B3	5	—	
CDAI	284.75±122.88	0.059	0.633
Hemoglobin/(g/L)	102.22±25.85	-0.202	0.101
Albumin/(g/L)	33.55±7.27	-0.147	0.235
Leukocytes/ $10^9 L^{-1}$	7.45±3.44	0.123	0.323
CRP/(mg/L)	52.04±31.77	0.183	0.138
ESR/(mm/1 h)	58.27±31.77	0.121	0.331

CDAI: Crohn's disease activity index; CRP: C reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; L1: Terminal ileum; L2: Colon; L3: Ileocolon; L4: Upper gastrointestinal tract; B1: Nonstricuring and nonpenetration; B2: Structuring; B3: Penetration

染。其中 29 例(男性 19 例,女性 10 例)为 CD 患 者,平均年龄(39.62±12.33)岁,病程(2.65±3.13) 岁,手术原因包括结肠梗阻(16 例)、巨大溃疡、腹部 肿块和肠道穿孔;另 15 例(男性 7 例,女性 8 例)患 者因结肠肿瘤行结肠切除手术,平均年龄(65.07± 9.18)岁,取肿瘤手术切缘正常结肠组织作为对照。 CD 患者与对照患者间性别差异无统计学意义($P= 0.228$),组间年龄差异具有统计学意义($P= 0.000$)。

1.2 血清 ELISA 检测

抽取 67 例 CD 患者及 33 例健康对照者的静脉 血,经 $1\,000\times g$ 离心 10 min 后取上清,保存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下统一检测。按照 TWEAK ELISA 检 测试剂盒(RB,中国)说明书配置标准品孔,稀释样 本血清,每个样本设置 2 个复孔。标准品孔和样本 孔均加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗体 $100\text{ }\mu\text{L}$, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温孵育 60 min 后反复洗板。之后 每孔分别加入底物 A、B 各 $50\text{ }\mu\text{L}$, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温避光孵 育 15 min。最后加入终止液 $50\text{ }\mu\text{L}$,450 nm 波长下测 各孔光密度(OD)值。绘制标准曲线,计算各样本血 清 TWEAK 的质量浓度。

1.3 免疫组化

44例结肠标本常规行石蜡包埋、切片、脱蜡,使用3% H_2O_2 封闭内源性过氧化物酶。然后用pH6.0的柠檬酸钠缓冲液浸泡切片,在95℃下水浴40 min, PBS缓冲液漂洗3次。使用稀释的TWEAK多克隆抗体(1:150, Abcam, 美国)、Fn14抗体(1:150, Abcam) 37℃下孵育45 min, PBS代替一抗作为阴性对照。PBS冲洗3次,用抗兔/鼠通用型免疫组化检测试剂盒(Envision+HRP, Dako, 丹麦)在37℃下孵育45 min, PBS再次冲洗3次。最后DAB显色、苏木素复染,封片。

阳性结果定义为细胞膜或胞质显示棕色。采用Image pro-plus 6.0在400倍视野下计算每个样本的积分光密度(OD)值,取10个视野的平均值。

1.4 免疫荧光双染

制片同1.3。向44例标本切片上滴加Fn14一抗稀释液(1:150, Abcam)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)一抗稀释液(1:100, Abcam), 4℃下孵育过夜。取出37℃复温45 min后用PBS漂洗3次,每次5 min。吸去多余液体后向切片滴加Alexa Fluor 594标记(anti-mouse IgG, 1:500, Life, 美国)、Alexa Fluor 488标记的二抗(anti-rabbit IgG, 1:500, CST, 美国)混悬液37℃下避光孵育45 min。用PBS冲洗3次。最后滴加DAPI(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)室温避光孵育5 min, PBS再次洗片3次,封片。

使用Image pro-plus 6.0在400倍视野下计算每个样本Fn14阳性、 α -SMA阳性细胞的数量,取5个视野平均值,由两名医生分别独立阅片。

1.5 统计学方法

组间比较采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验或卡方检验,采用Spearman秩相关分析进行相关性分析,通过受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析预测CD相关肠壁纤维化的血清TWEAK水平截断值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TWEAK在血清中的表达

67例CD患者血清中TWEAK的表达水平(pg/mL)高于对照组(803.81 ± 248.07 vs. 645.44 ± 237.20 , $P=0.0001$)。CD患者性别、年龄、病程、CDAI、血红蛋白水平、白蛋白水平、白细胞数、CRP、血沉均与血清TWEAK水平无关(附表)。有结肠手术史、肠狭窄、肠梗阻的CD患者血清TWEAK水平更高($P<0.05$),见图1。

进一步分析血清TWEAK的表达水平与蒙特利尔分型的关系,发现不同年龄组血清TWEAK的表达水平差异无统计学意义, A1组与对照组比较差异无统计学意义, A2组($P=0.003$)、A3组($P=0.002$)较对照组有所升高。L1型患者血清TWEAK表达水平最高($P<0.05$), L2型与L3型间差异无统计学意义, L3型较对照组血清TWEAK水平升高($P=0.002$), L2型与对照组差异无统计学意义。B2型和B3型患者血清TWEAK表达水平高于对照组($P<0.05$), B2型患者血清TWEAK表达水平高于B1型($P=0.006$)(图1)。

2.2 血清TWEAK对CD肠壁纤维化的预测价值

ROC分析显示,血清TWEAK在CD患者和健康对照者中($n=100$)用于预测CD的曲线下面积(AUC)为0.75(95%CI: 0.66~0.85, $P=0.000$),最佳临界值为810.35 pg/mL ,该临界值用于诊断CD的敏感性为65.8%,特异性为86.6%;血清TWEAK在CD患者中($n=67$)用于预测CD并发肠狭窄的AUC为0.67(95%CI: 0.54~0.80, $P=0.020$),最佳临界值为847.65 pg/mL ,该临界值用于诊断CD并发肠狭窄的敏感性为60.6%,特异性为73.5%。见图2。

2.3 TWEAK、Fn14在结肠组织中的表达

免疫组化结果显示, TWEAK在正常结肠组织内的表达极低,但在CD患者结肠组织内表达明显增高,阳性细胞包括肠上皮细胞、血管内皮细胞和固有层炎症细胞。合并肠梗阻的CD患者结肠组织内TWEAK的表达($1490.90.11 \pm 111.085.13$)高于无肠梗阻的CD患者($75.805.98 \pm 79.918.96$, $P=0.045$)和正常对照($48.911.03 \pm 42.559.82$, $P=0.003$),无肠梗阻的CD患者和正常对照之间差异无统计学意义。见图3A。

免疫组化结果显示,正常结肠组织内几乎没有Fn14阳性细胞,但在CD患者结肠组织内表达明显增高,阳性细胞包括肠上皮细胞、血管内皮细胞和固有层间质细胞。与无肠梗阻的CD患者($36.027.67 \pm 31.673.44$)和正常对照($25.017.47 \pm 8.352.15$)相比,Fn14在并发肠梗阻的CD患者结肠组织内表达($49.261.01 \pm 32.289.17$)升高(P 均 $=0.019$)。而无肠梗阻的CD患者和对照组间Fn14表达差异无统计学意义。见图3B。

2.4 Fn14和 α -SMA双阳性细胞在结肠组织中的表达

免疫荧光染色结果显示,Fn14、 α -SMA双阳性

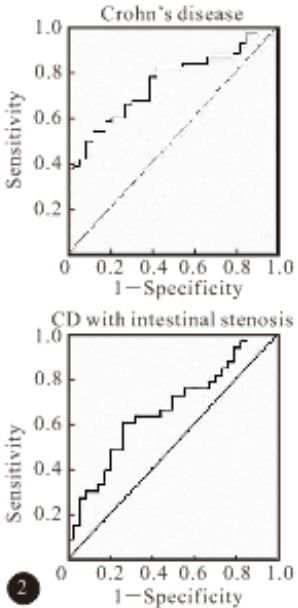
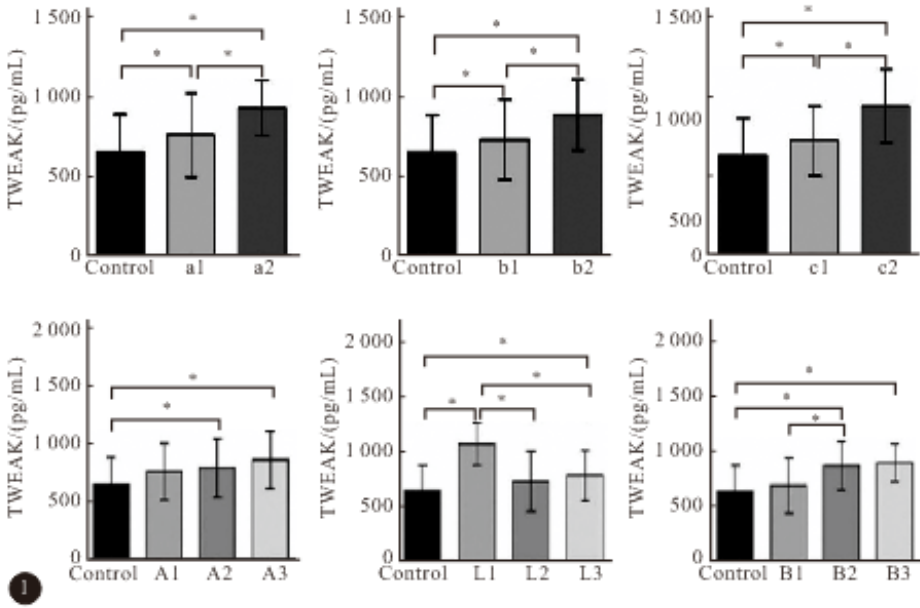


图 1 TWEAK 在血清中的表达情况

图 2 ROC 曲线分析血清 TWEAK 的预测价值

Fig 1 The expression of TWEAK in the serum

Fig 2 Prediction values of serum TWEAK with ROC curve analysis

a1: CD without colectomy; a2: CD received colectomy; b1: CD without colon stenosis; b2: CD with colon stenosis; c1: CD without colon obstruction; c2: CD with colon obstruction. Age at diagnosed, A1: ≤ 16 yr., A2: 17-40 yr., A3: > 40 yr.; Disease location, L1: Terminal ileum, L2: Colon, L3: Ileocolon, L4: Upper gastrointestinal tract; Disease behavior, B1: Nonstricturing and nonpenetration, B2: Structuring, B3: Penetration; * $P < 0.05$

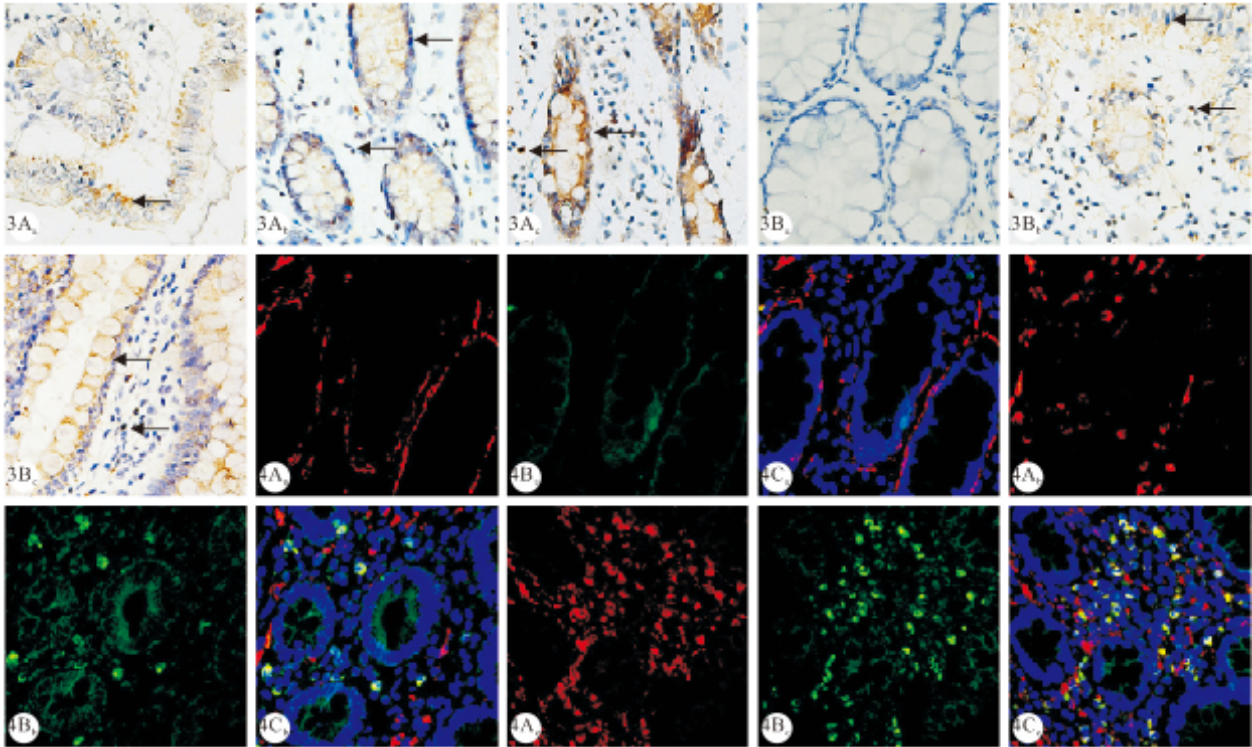


图 3 TWEAK 和 Fn14 在结肠组织中的表达。ELPS $\times 400$

图 4 结肠组织 Fn14、 α -SMA 免疫荧光双染。 $\times 400$

Fig 3 The expression of TWEAK and Fn14 in the colon tissue (arrows show positive expression). ELPS $\times 400$

Fig 4 Double staining of Fn14 and α -SMA in the colon tissue by immunofluorescence. $\times 400$

3A: TWEAK; 3B: Fn14; 4A: α -SMA; 4B: Fn14; 4C: Merge; a: Control; b: CD without obstruction; c: CD with obstruction

细胞在正常组织中几乎无表达,而在 CD 患者结肠黏膜中明显增多。因肠梗阻行手术切除的 CD 患者结肠黏膜中 Fn14、 α -SMA 双阳性细胞数量(32.8 ± 10.0)高于对照组(0.5 ± 0.5 , $P=0.002$)及无肠梗阻的 CD 患者(14.2 ± 5.8 , $P=0.005$),无肠梗阻的 CD 患者结肠黏膜中 Fn14、 α -SMA 双阳性细胞数量亦高于对照组($P=0.003$)(图 4)。

2.5 血清 TWEAK 表达水平与结肠组织 TWEAK 表达水平的关系

有 9 例 CD 患者同时检测了 TWEAK 在血清标本和手术标本中的表达。Spearman 相关性分析显示血清 TWEAK 的表达与结肠组织 TWEAK 的表达($r=0.983$, $P=0.000$)和 Fn14 的表达($r=0.733$, $P=0.025$)呈正相关。

3 讨论

TWEAK 是肿瘤坏死因子(TNF)超家族的重要成员之一,在很多细胞中均有表达,如单核细胞、巨噬细胞等,在组织损伤或炎症时 TWEAK 表达将升高^[3]。本研究显示血清 TWEAK 在 CD 患者中表达增加,此结果与 KAPLAN 等^[13]的结果一致,但 KAPLAN 等发现血清 TWEAK 水平与 C-反应蛋白、内镜活动度评分、CDAI 呈正相关。而本研究仅显示血清 TWEAK 与是否有结肠切除史、是否合并肠狭窄和是否合并肠梗阻相关,与其余指标并无相关性,提示 TWEAK 可能与 CD 相关性肠纤维化相关。目前对于 TWEAK 在 CD 患者血清中的表达量, TWEAK 与临床观察指标及不同治疗方案间的相关性的研究尚不多见,还需要更多的临床研究去探索。KAPLAN 等^[13]的研究显示血清 TWEAK 水平超过 588.34 pg/mL 对诊断罹患 IBD 的敏感性为 97.8%,特异性为 75.5%。超过 669.28 pg/mL 可预测 IBD 处于活动期的敏感性为 84.6%,特异性为 75.0%。本研究结果显示血清 TWEAK 水平超过 810.35 pg/mL 可以预测罹患 CD 的风险(敏感性为 65.8%,特异性为 86.6%),超过 847.65 pg/mL 可预测 CD 相关性肠狭窄(敏感性为 60.6%,特异性为 73.5%),诊断价值一般。

许多研究显示 TWEAK/Fn14 通路参与多种组织的纤维化过程。如 NOVOYATLEVA 等^[8]在小鼠心衰模型中证实 Fn14^{-/-}小鼠心室纤维化的程度轻于野生型小鼠。敲除 Fn14 基因可降低小鼠慢性损伤模型中组织内促纤维化相关基因的表达和胶原沉积水平^[9-10]。相反, TWEAK 过度表达将加重脏

器的纤维化^[11-12]。本研究首次通过免疫组化技术探讨了 TWEAK、Fn14 在 CD 患者和正常结肠组织中表达量的差异,发现 TWEAK、Fn14 在因肠梗阻行手术治疗的 CD 患者结肠组织中表达量高。但 CD 与结肠癌好发年龄段不同,用于组织学研究的 CD 患者和对照患者间的年龄差异有统计学意义,后续研究将采用年龄、性别配对的正常对照。同时,还发现 CD 患者血清 TWEAK 水平与结肠组织中 TWEAK($r=0.983$, $P=0.000$)、Fn14($r=0.733$, $P=0.025$)表达量呈正相关,但样本量小,仍需进一步验证。

TWEAK/Fn14 通路如何影响组织纤维化目前尚不清楚,可能有以下机制:①诱导肠上皮细胞(IECs)凋亡或直接刺激 IECs 产生促炎细胞因子,包括 MMP、IL-6 等,促进炎症细胞聚集到受损区域,加重组织损伤并激活肌成纤维细胞产生更多的 ECM,最终导致器官纤维化^[5]。②调节间质细胞的增殖、分化,参与组织纤维化,如心脏^[8,14-15]、肾脏^[12]。③影响与 ECM 降解、组织重构及疤痕形成相关的 MMP/金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)之间的平衡。TWEAK/Fn14 可促进心肌^[15-16]、皮肤^[17]成纤维细胞, IECs 产生 MMP。且来源于 TNBS 小鼠结肠炎模型的研究显示, TWEAK^{-/-}小鼠肠黏膜中 MMP 和 TIMP-1 的表达较野生型小鼠减少^[4-5]。

纤维化主要表现为过多的 ECM 沉积,后者主要由活化的肌成纤维细胞生成。目前的研究表明,肌成纤维细胞的活化在纤维化进程中起到重要作用。 α -SMA 是肌成纤维细胞最常用的标记^[18]。EBIHARA 等^[19]发现角膜的肌成纤维细胞高表达 Fn14 和 α -SMA,而且 Fn14 的水平与肌成纤维细胞的分化程度密切相关。在肝脏纤维化的研究中也发现了 Fn14 和 α -SMA 共表达细胞^[20]。本研究发现并发肠梗阻的 CD 患者结肠黏膜内同样存在共表达 Fn14 和 α -SMA 的细胞,而且双阳性细胞数量明显多于无肠梗阻患者和对照组。但 Fn14 在 α -SMA 阳性细胞中如何发挥作用?在肠纤维化中起着怎样的作用?这些问题尚无法解释。

本研究尚存一些局限:纳入的接受手术治疗的 CD 患者例数较少;另外,目前缺少组织学及内镜评分标准来评估 CD 患者结肠纤维化的程度,所以无法评估 TWEAK/Fn14 表达水平与 CD 患者纤维化严重程度之间的关系。

综上,本研究发现 TWEAK/Fn14 在并发肠狭

窄的 CD 患者中表达增加,提示 TWEAK/Fn14 通路可能在 CD 相关肠纤维化的发生发展中具有重要作用,但具体机制尚不明确,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] LATELLA G, DI GREGORIO J, FLATI V, *et al.* Mechanisms of initiation and progression of intestinal fibrosis in IBD. *Scand J Gastroenterol*,2015,50(1):53-65.
- [2] PAINE E, SHEN B. Endoscopic therapy in inflammatory bowel diseases (with videos). *Gastrointest Endosc*,2013,78(6):819-835.
- [3] DOHI T, BURKLY LC. The TWEAK/Fn14 pathway as an aggravating and perpetuating factor in inflammatory diseases: focus on inflammatory bowel diseases. *J Leukoc Biol*,2012,92(2):265-279.
- [4] KAWASHIMA R, KAWAMURA YI, OSHIO T, *et al.* Interleukin-13 damages intestinal mucosa via TWEAK and Fn14 in mice-a pathway associated with ulcerative colitis. *Gastroenterology*,2011,141(6):2119-2129. e8[2015-01-12]. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.08.040>.
- [5] DOHI T, BORODOVSKY A, WU P, *et al.* TWEAK/Fn14 pathway: a nonredundant role in intestinal damage in mice through a TWEAK/intestinal epithelial cell axis. *Gastroenterology*,2009,136(3):912-923.
- [6] DOHI T, KAWASHIMA R, KAWAMURA YI, *et al.* Pathological activation of canonical nuclear-factor kappaB by synergy of tumor necrosis factor alpha and TNF-like weak inducer of apoptosis in mouse acute colitis. *Cytokine*,2014,69(1):14-21.
- [7] SON A, OSHIO T, KAWAMURA YI, *et al.* TWEAK/Fn14 pathway promotes a T helper 2-type chronic colitis with fibrosis in mice. *Mucosal Immunol*,2013,6(6):1131-1142.
- [8] NOVOYATLEVA T, SCHYMURA Y, JANSSEN W, *et al.* Deletion of Fn14 receptor protects from right heart fibrosis and dysfunction. *Basic Res Cardiol*,2013,108(2):325 [2017-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597271/>. doi: 10.1007/s00395-012-0325-x.
- [9] TIRNITZ-PARKER JE, VIEBAHN CS, JAKUBOWSKI A, *et al.* Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a mitogen for liver progenitor cells. *Hepatology*,2010,52(1):291-302.
- [10] HOTTA K, SHO M, YAMATO I, *et al.* Direct targeting of fibroblast growth factor-inducible 14 protein protects against renal ischemia reperfusion injury. *Kidney Int*,2011,79(2):179-188.
- [11] JAIN M, JAKUBOWSKI A, CUI L, *et al.* A novel role for tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) in the development of cardiac dysfunction and failure. *Circulation*,2009,119(15):2058-2068.
- [12] UCERO AC, BENITO-MARTIN A, FUENTES-CALVO I, *et al.* TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) promotes kidney fibrosis and Ras-dependent proliferation of cultured renal fibroblast. *Biochim Biophys Acta*,2013,1832(10):1744-1755.
- [13] KAPLAN M, YUKSEL M, ATES I, *et al.* Are sTWEAK and IL-17A levels in inflammatory bowel disease associated with disease activity and etiopathogenesis? *Inflamm Bowel Dis*, 2016,22(3):615-622.
- [14] HUANG W, XIAO DZ, WANG Y, *et al.* Fn14 promotes differentiation of human mesenchymal stem cells into heart valvular interstitial cells by phenotypic characterization. *J Cell Physiol*,2014,229(5):580-587.
- [15] CHEN HN, WANG DJ, REN MY, *et al.* TWEAK/Fn14 promotes the proliferation and collagen synthesis of rat cardiac fibroblasts via the NF- κ B pathway. *Mol Biol Rep*, 2012,39(8):8231-8241.
- [16] ITOIGAWA Y, HARADA N, HARADA S, *et al.* TWEAK enhances TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in human bronchial epithelial cells. *Respir Res*,2015,16:48. doi: 10.1186/s12931-015-0207-5.
- [17] CHICHEPORTICHE Y, CHICHEPORTICHE R, SIZING I, *et al.* Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Res*,2002,4(2):126-133.
- [18] POWELL DW, PINCHUK IV, SAADA JI, *et al.* Mesenchymal cells of the intestinal lamina propria. *Annu Rev Physiol*,2011,73:213-237. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100646.
- [19] EBIHARA N, NAKAYAMA M, TOKURA T, *et al.* Expression and function of fibroblast growth factor-inducible 14 in human corneal myofibroblasts. *Exp Eye Res*,2009,89(2):256-262.
- [20] ZHENG L, LV Z, GONG Z, *et al.* Fn14 hepatic progenitor cells are associated with liver fibrosis in biliary atresia. *Pediatr Surg Int*,2017,33(5):593-599.

(2017-03-02 收稿,2017-05-27 修回)

编辑 余琳