

肽脯氨酰顺反异构酶 Pin1 相关疾病的研究进展

吴 限 黎明江

摘 要 Pin1 (protein interaction with NIMA1) 是一种具有高度保守性的肽脯氨酰顺反异构酶,通过特异性识别并结合磷酸化的丝/苏-脯氨酸(Ser/Thr-Pro)氨基酸序列,催化顺反异构酶的酰胺键,改变蛋白生物活性和磷酸化水平。Pin1 与肿瘤、阿尔茨海默症、神经系统退行性疾病的发生、发展有着重要联系。然而越来越多的研究发现除肿瘤以外,Pin1 与人体其他系统的疾病也存在密切关系。本文就 Pin1 的结构功能及相关疾病的最新研究进展做一综述。

关键词 Pin1 肿瘤 心肌肥厚 抑制剂

中图分类号 R542.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.043

Pin1 能够特异性地识别并结合磷酸化 Ser/Thr-Pro 氨基酸序列,催化顺反异构酶的酰胺键使其构型改变,继而影响蛋白的生物活性、磷酸化水平及亚细胞定位,诱导相应蛋白的功能发生变化,从而参与多种细胞信号转导通路的调节^[1,2]。大量研究表明 Pin1 与多种疾病的发生发展有着密切关系,一方面 Pin1 通过激活 Ras/c-Jun、Wnt/ β -catenin 以及 NF- κ B 等多条信号通路,上调原癌基因诱导的细胞周期素 D1 (cyclinD1) 表达,介导肿瘤细胞的增殖与转化^[3-5]。另一方面 Pin1 可以促进心血管疾病(如冠状动脉粥样硬化性心脏病、肥厚性心肌病)转录水平和翻译后修饰的相关蛋白转录活性增强,从而在上述疾病的分子生物学机制中扮演着重要角色。此外,有研究发现通过抑制 Pin1 的活性或限制食物中磷的摄入可以减少慢性肾脏病(chronic renal diseases,CKD)或慢性肾衰竭(chronic renal failure,CRF)并发症继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism,SHPT)的发生率^[6]。由此可见,Pin1 并非单单只参与肿瘤的发生,它与人体其他系统疾病也存在着密不可分的关系。

一、Pin1 的结构与功能

PIN1 基因编码的 Pin1 蛋白是一种相对高相对分子质量(18kDa)的肽脯氨酰顺反异构酶,最初是由哈佛大学的 Lu Kunping 教授在酵母细胞双杂交过程

中发现的一种高度保守的、特异的功能蛋白。Pin1 由 163 个氨基酸残基组成,包含两个结构域,一个是羧基末端的催化结构域(PPIase domain,由 45~163 氨基酸残基构成),此区域包含活化位点,可特异性地异构化磷酸化丝/苏-脯氨酸(pSer/Thr-Pro)酰胺键,诱导蛋白质构象发生变化^[7,8];另一个是氨基末端的色氨酸-色氨酸中心(WW 域,由 39 个氨基酸残基构成),以 2 个恒定的色氨酸为特征,参与底物识别,促使 Pin1 特异性地与含有 pSer/Thr-Pro 肽段的蛋白质结合^[9]。

蛋白质分子脯氨酸前的丝/苏氨酸(Ser/Thr)化学修饰磷酸化改变是调节蛋白质功能的一个重要步骤,然而相关研究指出这仅仅是改变蛋白质功能的第一步。脯氨酸指导激酶超家族包括有丝分裂原激活激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPKs)、细胞周期素依赖激酶(cyclin-dependent kinases,CDKs)、糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β ,GSK-3 β)等,这些激酶都是催化 Ser/Thr-Pro 结构位点的作用酶。上述激酶首先使 Ser/Thr-Pro 结构位点磷酸化,然后经过肽脯氨酰顺反异构酶 Pin1 进行高度专一的顺反异构调节,诱导其靶蛋白构象发生变化,从而影响蛋白的催化活性、磷酸化水平、蛋白稳定性、亚细胞定位以及蛋白-蛋白之间的相互作用等^[10]。机体内参与调节细胞周期、基因转录及众多信号转导途径的蛋白质(如 NIMA、Cdc25、cyclinD1、c-Jun、 β -catenin、p53、NF- κ B 等)多含有 Ser/Thr-Pro 序列,它们的活性和功能均受 Pin1 的调节。因此一些因细胞调控所引起的疾病例如肿瘤、阿尔茨海默症、神经退行性疾病等均与 Pin1 有关。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170085)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:黎明江,教授,主任医师,电子信箱:mingjiangli@yahoo.com.cn

二、Pin1 与疾病

肿瘤的发生、发展是一个涉及多步骤多阶段的复杂过程,一些原癌基因的激活诱导 Pin1 过表达,相应信号途径的激活导致细胞内特定蛋白磷酸化,这些蛋白可被 Pin1 特异性识别,最终 Pin1 将这些致癌信号整合并放大,协同致癌信号导致肿瘤细胞增殖并转化^[11]。Pin1 除了介导肿瘤的发生、发展外,还与机体各个系统的疾病有着密切关系,以下主要介绍 Pin1 与肿瘤、心血管和泌尿系统疾病的相关性。

1. Pin1 与肿瘤的关系:正常情况下 Pin1 在非肿瘤组织中微量表达或为阴性,在分裂增殖活跃的组织中呈高活性表达,在高分化组织中表达量很低甚至检测不到。之前大多数研究数据均表明 Pin1 在人类绝大多数肿瘤中呈过量表达,例如宫颈癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤等,Pin1 的过量表达是肿瘤发生发展的一个重要标志,此外也有研究表明 Pin1 的表达可为肿瘤患者的恢复和预后判断提供可靠信息。Pin1 在肿瘤形成中的作用机制是多种多样的,Pin1 主要通过 cyclinD1 途径诱导细胞增殖、抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤发生和迁移。Pin1 是 cyclinD1 的重要调节因子,cyclinD1 是 Pin1 特异性靶蛋白^[3]。有研究发现 Pin1 -/- 小鼠体内各组织中 cyclinD1 表达显著减少,两者之间的表达水平呈平行关系。也有研究表明乳腺癌中 Pin1 的过量表达与 c - Jun 转录活性增强促使 Ras 信号途径激活有关,在正常乳腺组织细胞中 Pin1 只在细胞核中微量表达;然而乳腺癌细胞中 Pin1 不单单在细胞核中浓缩聚集,而且在胞质中也呈过量表达,表达强度比正常组织高 10 倍左右^[12]。Berger 等^[13]研究表明,Pin1 可与 NF - κ B 的活性亚基 p65 的 p Ser254/Pro 序列结合,并且能够抑制 p65 与 NF - κ B 抑制剂结合,使 p65 核聚集增加、蛋白稳定性增强,从而阻止 NF - κ B 降解。Ayala 等^[14]研究发现 Pin1 的 WW 区可与磷酸化突变的 p53 结合,使其酰胺键发生顺反异构,增强突变型 p53 的稳定性,促进肿瘤的发生。由此可见,Pin1 是通过多个部位、多项环节调控细胞生长周期,其总体效应是导致癌信号无限扩大,促进细胞转化和增殖失控,介导肿瘤的浸润与扩散。

2. Pin1 与心血管系统疾病的关系:有研究表明 Pin1 与糖尿病心血管并发症有关,Paneni 等^[15]研究发现 Pin1 -/- 糖尿病小鼠模型组线粒体氧化应激水平、内皮功能障碍及血管炎症水平较空白对照组明显

降低。Pin1 能够特异性识别 Ser116 磷酸化位点,促进血管内皮型一氧化氮合酶转变为诱导型一氧化氮合酶,导致血管内皮细胞释放一氧化氮减少,促使血管内皮发生舒张功能障碍,抵抗氧自由基损害能力减弱,促使糖尿病心血管并发症动脉粥样硬化发生率增高^[16]。

近年来越来越多的研究表明 Pin1 与纤维化有着密切关系,Jin 等^[17]研究发现 Pin1 在人体和二甲基亚硝铵诱导的肝脏纤维化组织中呈显著高表达,而且 Pin1 特异性抑制剂可有效改善二甲基亚硝铵所致肝脏纤维化。进一步体外实验发现在 Pin1 -/- 小鼠模型组中,肝星状细胞转化因子 β 1 (transforming growth factor β 1, TGF - β 1) 基因表达水平降低,发现 Pin1 介导的 TGF - β 1 转录活性增强主要与细胞外信号调节激酶 (extracellular signal - regulated kinase, ERK) 磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3 - kinase/protein kinase B, PI₃K/AKT) 信号转导通路介导的核转录因子激活蛋白 - 1 (activator protein - 1, AP - 1) 的活化有关。由此可见,Pin1 通过激活 TGF - β /Smads 信号通路并刺激肝星状细胞增殖、活化,参与肝脏纤维化进程的调节^[18]。在心血管系统方面,糖尿病心肌纤维化的有效治疗仍是临床上面临的治疗难关,Liu 等^[19]的研究发现心肌组织中 Pin1、TGF - β 1、 α - 平滑肌肌动蛋白 (α - smooth muscle actin, α - SMA) 以及 I、III 型胶原蛋白 (extracellular matrix deposits, collagen I、III) 在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠组中表达明显增加,然而上述与纤维化相关的细胞因子在加入 Pin1 抑制剂胡桃醌的实验组中表达明显降低,而且 Pin1 抑制剂能够遏制糖尿病小鼠组心肌纤维化和心功能不全的病理进展。此外,Pin1 参与调节高血糖引起的 NF - κ B p65 核易位,促进血管细胞黏附分子 - 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM - 1)、细胞间黏附分子 - 1 (intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM - 1) 和单核细胞趋化蛋白 - 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP - 1) 表达水平增加。由上可知,Pin1 通过介导线粒体氧化应激、一氧化氮合酶功能失调及 NF - κ B 诱导的炎症反应参与糖尿病心血管疾病的发生、发展。

有研究表明 Pin1 的过度表达与心肌肥厚呈显著的线性依赖关系,Pin1 含量越高,心肌肥厚越显著。Sakai 等^[20]研究指出 Pin1 调节蛋白质分子磷酸化水平这一功能与心肌肥厚程度相关,另外还发现他汀类药物的多重功能部分是通过抑制 Pin1 的活性实现

的。该实验在不同的心肌细胞培养皿中加入浓度依次递增的刺激物内皮素-1 (endothelin 1, ET-1), 结果显示实验组心肌肥厚标志物 ANP、BNP mRNA 表达显著高于对照组。之后加入浓度依次递增的氟伐他汀, 发现其浓度越高, 抑制心肌肥厚作用越强。他汀类药物可部分抑制氧化应激反应, 减轻由内皮素-1 (endothelin 1, ET-1) 及其他神经体液因素、循环超负荷或氧化应激介导的心肌肥厚。以上刺激因素的共同作用机制之一即 MEK 信号转导通路, 该通路级联放大效应增强了氧化应激反应, 使得大量活性氧释放, 从而导致心肌肥厚的发生。此外还发现氟伐他汀可使 ET-1 刺激心肌细胞产生的 pJNK、c-Jun 的表达显著降低, 但 pERK 表达无明显增高, 这说明氟伐他汀主要是通过抑制 JNK 信号转导通路而不是 ERK 通路抑制心肌肥厚的发生。

另一项研究表明人类细胞中的转录因子 c-Jun 有磷酸化的 Ser63/Pro73 序列, 为 Pin1 的作用靶点^[21]。因此 Pin1 通过识别并结合 c-Jun, c-Jun 为转录因子激活蛋白-1 (activating protein, AP-1) 的重要组成部分之一, 参与 ET-1 介导的心肌肥厚。Park 等^[22]研究发现 c-Jun 的上游前体物质 c-Jun 氨基末端激酶 1 (Jun N-terminal kinase 1, JNK1) 也含有 4 个 pSer/Thr-Pro 结构域, 其中 Thr-18 是 JNK1 激活和 Pin1 与蛋白质位点结合的必要元件之一, 由此可见 Pin1 可能通过活化 JNK、c-Jun 关联的信号转导通路参与 ET-1 引发的心肌肥厚。

Monje 等^[23]研究表明下游靶基因细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 和 c-Fos 同样含有 pSer/Thr-Pro 结构域, Pin1 通过与 ERK 和 c-Fos 的磷酸化基因序列相结合, 催化顺反异构酶的酰胺键, 改变其生物活性和磷酸化水平。该实验组的进一步研究证实 Pin1 通过 c-Jun 和 c-Fos 协同作用调节 AP-1 依赖的核基因转录, 激活 ERK 信号转导通路中的信号分子, 参与心肌肥厚分子水平的调节。此外, Sano 等^[24]研究发现在心肌肥厚基因转录分子调控水平, 位于 RNA 聚合酶 II 羧基末段结构域的大亚基 Ser-2 和 Ser-5 的磷酸化化学修饰是发生在 Pro 之前的。其中 RNA 聚合酶 II 是涉及多种复杂生物反应的转录因子调控元件, Pin1 可能通过活化 RNA 聚合酶 II, 介导心肌细胞肥大反应的发生。以上研究表明 Pin1 在心肌肥厚发生、发展的分子机制中扮演着极其重要的角色, 不仅参与 c-Jun 的激活而且涉及多种有功能的信

号分子。

3. Pin1 与泌尿系统疾病的关系: Pin1 与 CKD 引起的 SHPT 有一定的相关性, Sano 等^[24]研究发现低钙饮食诱导的 SHPT 或者是腺嘌呤诱导的 CKD 小鼠模型中 Pin1 的表达量是降低的。低表达的 Pin1 不能使 mRNA 衰变因子 K 同源剪接调控蛋白去磷酸化, 导致甲状旁腺素 (parathormone, PTH) mRNA 与调控蛋白的作用减弱, 间接使得调控蛋白竞争性抑制剂腺嘌呤尿嘧啶的元件结合蛋白与 PTH mRNA 的作用增强, PTH mRNA 的编码增加, 降解减少, 使得血清中 PTH 水平升高继而诱发 SHPT。在 Pin1 -/- 小鼠模型中, 无论是在血清还是甲状旁腺组织, PTH 及其 mRNA 的水平均显著升高, 表明在体内 Pin1 对 PTH 的表达起决定性作用。

此外, Pin1 与高磷饮食 (hyperphosphate diet, HPD) 导致的肾脏纤维化也存在密切关系。有研究发现给予小鼠 8~12 周 HPD, 实验组小鼠较空白对照组相比肾间质中出现明显的钙沉积、单核-吞噬细胞浸润以及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积, Pin1 -/- 小鼠以上肾脏病理改变并不明显; 此外, 实验组与对照组相比血磷水平无明显差异, 但血钙水平明显升高。HPD 引发肾损害的机制可能是多方面的, 一方面血液中的高磷 (hyperphosphate, HP) 可直接损害肾脏微血管内皮细胞, 引起缺血缺氧; 另一方面血液中的 HP 可影响上皮细胞和间充质细胞的基因表达, 增加 ECM 的合成, 使促纤维化因子表达增加; 最后血液循环中的 HP 可促进肾小管管腔、肾小管周围间质和毛细血管磷酸钙晶体的形成和沉积; 也可通过激活炎症反应和纤维化反应诱导肾小管萎缩。在分子水平包括胶原蛋白在内的 ECM 合成与降解主要受 Smad 信号通路的调节, 但无论是 HP 饮食喂养的小鼠模型还是 Pin1 -/- 小鼠模型, TGF- β -Smad 信号转导通路中的 pSmad3 表达水平并没有明显变化。以上研究数据表明 pin1 在 HP 饮食中促进肾脏纤维化的发生可能是通过非经典的 Smad 信号通路诱导产生, 如 ERK 或 PI₃K/Akt 信号转导通路。综上所述, 由 CKD 或 HPD 引起的高磷血症均可引起肾功能损害、肾间质纤维化反应。由此可见, 抑制 Pin1 活性或限制食物中磷的摄入可能成为治疗 CKD 和 CRF 的新靶点。

三、Pin1 的抑制剂

根据作用方式的不同 Pin1 抑制剂主要分为拟肽类和低分子类抑制剂两类, 前者生物活性明显优于后

者,此外还能抑制肿瘤细胞的浸润与扩散;然而其成药性差,难以用于临床,推广存在困难。因此研制高活性、高度特异性的低分子抑制剂具有更切实际的意义。首次报道具有 Pin1 抑制活性的低分子物质是 Juglone,它是 Pin1 的不可逆性抑制剂。但由于 Juglone 对其他多种酶类和蛋白类物质也有非特异性抑制作用,故其牵连甚广,不良反应严重。进一步研究发现了硫化双亚戊基秋兰姆 DTM 和 TME-001,酶促动力学和分子模型实验表明 DTM 是 Pin1 的特异性竞争抑制剂。而 TME-001 除了能够抑制细胞活性外,还可以同时抑制 Pin1 和 cyclophilin,但是不能抑制 FKBP,这说明 Pin1 和 cyclophilin 在结构或反应机制上存在着某种相似性,有助于加深人们对 PPIases 活性位点的理解。而后根据 Pin1 的结构特点将低分子抑制剂又可分为基于 Pin1 催化机制的低分子抑制剂、基于 PPIases 结构域的低分子抑制剂以及靶向 WW 结构域的低分子抑制剂。目前研究的关注点主要集中在 PPIases 结构域的低分子抑制剂,该类低分子抑制剂在酶水平有较好的活性,但在细胞水平尚未研究出令人信服的数据结果。现阶段对于 Pin1 抑制剂的研究尚处于初步探索阶段,尤其是 Pin1 低分子抑制剂的研究。特异性 Pin1 低分子抑制剂不仅是分子生物学和细胞化学研究的重要工具,也为抗肿瘤药物的治疗提供了新途径,因此寻找新型结构的 Pin1 低分子抑制剂具有十分重要的意义。

综上所述,Pin1 是一种具有高度保守性和特异性的肽脯氨酰顺反异构酶,不仅在多种肿瘤组织中过量表达,而且也在机体其他系统疾病的致病机制中发挥着重要作用。Pin1 通过调节多种细胞周期信号转导途径,促进肿瘤的形成与扩散;Pin1 通过促进细胞间黏附分子表达,诱导单核-吞噬细胞浸润,使血管内皮细胞一氧化氮释放减少,促进糖尿病心血管并发症的发生、发展;Pin1 通过参与多种细胞信号转导途径的调控,诱导心肌肥厚和心肌纤维化的发生。因此抑制 Pin1 的活性和表达对于抗肿瘤治疗、延缓动脉粥样硬化、减少心肌肥厚、遏制心肌纤维化的发生发展具有十分重要的意义和价值。相信随着对 Pin1 基础研究的不断深入,能够发现更多高度专一性的特异性抑制剂,为上述疾病临床诊疗及发病机制的研究提供新观点、新思路。

参考文献

1 Nakatsu Y, Matsunaga Y. Physiological and pathogenic roles of prolyl

- isomerase Pin1 in metabolic regulations via multiple signal transduction pathway modulations[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(19): 1-17
- 2 Lu PJ, Wulf G, Zhou X Z, *et al*. The prolyl isomerase Pin1 restores the function of Alzheimer-associated phosphorylated tau protein [J]. *Nature*, 1999, 399(6738): 784-788
- 3 Wulf GM, Ryo A, Wulf GG, *et al*. Pin1 is overexpressed in breast cancer and cooperates with Ras signaling in increasing the transcriptional activity of c-Jun towards cyclin D1 [J]. *EMBO J*, 2001, 20(13): 3459-3472
- 4 Tataru Y, Lin YC, Bamba Y, *et al*. Dipentamethylene thiuram monosulfide is a novel inhibitor of Pin1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 384(3): 394-398
- 5 Zhou XZ, Lu KP. The isomerase PIN1 controls numerous cancer-driving pathways and is a unique drug target [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 463-478
- 6 Eränta A, Riutta A. Dietary phosphate binding and loading alter kidney angiotensin-converting enzyme mRNA and protein content in 5/6 nephrectomized rats [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35(5): 401-408
- 7 Marsoler J, Weitzman JB. Pin1: a multi-talented peptidylprolyl cis-trans isomerase and a promising therapeutic target for human cancers [J]. *Medicine Science*, 2014, 30(8-9): 772-778
- 8 Ranganathan R, Lu K P, Hunter T, *et al*. Structural and functional analysis of the mitotic rotamase Pin1 suggests substrate recognition is phosphorylation dependent. [J]. *Cell*, 1997, 89(6): 875-886
- 9 Yaffe MB, Schutkowski M. Sequence-specific and phosphorylation-dependent proline isomerization: a potential mitotic regulatory mechanism [J]. *Science*, 1997, 278(5345): 1957-1960
- 10 Berger M, Stahl N, Del S G, *et al*. Mutations in proline 82 of p53 impair its activation by Pin1 and Chk2 in response to DNA damage [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(13): 5380-5388
- 11 Moore JD, Potter A. Pin1 inhibitors: Potfalls, progress and cellular pharmacology [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(15): 4283-4291
- 12 Lucchetti C, Caligiuri I, Toffoli G, *et al*. The prolyl isomerase Pin1 acts synergistically with CDK2 to regulate the basal activity of estrogen receptor in breast cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55355
- 13 Berger M, Stahl N, Del SG, *et al*. Mutations in proline 82 of p53 impair its activation by Pin1 and Chk2 in response to DNA damage [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(13): 5380-5388
- 14 Ayala G, Wang D, Wulf G, *et al*. The prolyl isomerase Pin1 is a novel prognostic marker in human prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(19): 6244-6251
- 15 Paneni F, Costantino S, Castello L, *et al*. Targeting prolyl-isomerase Pin1 prevents mitochondrial oxidative stress and vascular dysfunction: insights in patients with diabetes [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(13): 817-828
- 16 Lv L, Zhang J, Zhang L, *et al*. Essential role of Pin1 via STAT3 signaling and mitochondria dependent pathways in retest-nosis in type 2 diabetes [J]. *Cell Mol Med*, 2013, 17(8): 989-1005

(转第 14 页)

想。对 TLR、FN-EDA、PDGF、VDGF 等基础研究的进展,为瘢痕疙瘩的治疗提供了一些新的思路。而对于基因的研究则让瘢痕疙瘩的预防和基因治疗成为可能,单一的针对因素的治疗均未取处良好效果,使各因素平衡调节成为治疗效果显现的良好手段。

参考文献

- Nakashima M, Chung S, Takahashi A, *et al.* A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population[J]. *Nat Genet*, 2010,42(9):768-771
- Zhu F, Wu B, Li P, *et al.* Association study confirmed susceptibility loci with keloid in the Chinese Han population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e62377
- Zhao Y, Liu S L, Xie J, *et al.* NEDD4 single nucleotide polymorphism rs2271289 is associated with keloids in Chinese Han population[J]. *Am J Transl Res*, 2016,8(2):544-555
- 刘永波,高建华,段红杰,等. 瘢痕疙瘩 p53 基因突变高发区基因结构的研究[J]. *中华整形外科杂志*, 2003,19(4):258-260
- 吴严,刘佳丽,陈晶,等. 外周血 p53 基因多态性与中国人瘢痕疙瘩相关性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2011,11(6):651-654
- 王辉,桑鹏飞,王敏,等. WWP1、p53 在瘢痕疙瘩和正常皮肤中的差异表达及意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2016,51(2):247-250
- Heitzer E, Seidl H, Bambach I, *et al.* Infrequent p53 gene mutation but UV gradient-like p53 protein positivity in keloids[J]. *Exp Dermatol*, 2012,21(4):277-280
- Har-Shai Y, Mettanes I, Zilberstein Y, *et al.* Keloid histopathology after intralesional cryosurgery treatment[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011,25(9):1027-1036
- Luo L F, Shi Y, Zhou Q, *et al.* Insufficient expression of the melanocortin-1 receptor by human dermal fibroblasts contributes to excess collagen synthesis in keloid scars[J]. *Exp Dermatol*, 2013,22(11):764-766
- Cario-Andre M, Pain C, Gauthier Y, *et al.* In vivo and in vitro evidence of dermal fibroblasts influence on human epidermal pigmentation[J]. *Pigment Cell Res*, 2006,19(5):434-442
- Stanisz H, Seifert M, Tilgen W, *et al.* Reciprocal responses of fibroblasts and melanocytes to alpha-MSH depending on MC1R polymorphisms[J]. *Dermatoendocrinol*, 2011,3(4):259-265
- Luo L F, Shi Y, Zhou Q, *et al.* Insufficient expression of the melanocortin-1 receptor by human dermal fibroblasts contributes to excess collagen synthesis in keloid scars[J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22(11):764-766
- Hahn JM, Glaser K, McFarland KL, *et al.* Keloid-derived keratino-

cytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology[J]. *Wound Repair Regen*, 2013,21(4):530-544

- Arbi S, Eksteen EC, Oberholzer HM, *et al.* Premature collagen fibril formation, fibroblast-mast cell interactions and mast cell-mediated phagocytosis of collagen in keloids[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2015,39(2):95-103
- Dong X, Zhang C, Ma S, *et al.* Mast cell chymase in keloid induces profibrotic response via transforming growth factor-beta1/Smad activation in keloid fibroblasts[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014,7(7):3596-3607
- Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooie MK, *et al.* Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013,2(5):215-224
- Campaner AB, Ferreira LM, Gagnani A, *et al.* Upregulation of TGF-beta1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring[J]. *J Invest Dermatol*, 2006,126(5):1168-1176
- 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
- Zhang GY, Wu LC, Liao T, *et al.* Altered circulating endothelial progenitor cells in patients with keloid[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2016, 41(2):152-155
- Yu H, Bock O, Bayat A, *et al.* Decreased expression of inhibitory SMAD6 and SMAD7 in keloid scarring[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2006,59(3):221-229
- Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, *et al.* IL-13 signaling through the IL-13alpha2 receptor is involved in induction of TGF-beta1 production and fibrosis[J]. *Nat Med*, 2006,12(1):99-106
- Andrews JP, Marttala J, Macarak E, *et al.* Keloid pathogenesis: potential role of cellular fibronectin with the EDA domain[J]. *J Invest Dermatol*, 2015,135(7):1921-1924
- White ES, Sagana RL, Booth AJ, *et al.* Control of fibroblast fibronectin expression and alternative splicing via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2010,316(16):2644-2653
- Muro AF, Moretti FA, Moore BB, *et al.* An essential role for fibronectin extra type III domain A in pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008,177(6):638-645
- Kelsh RM, Mckeown-Longo PJ, Clark RA. EDA fibronectin in keloids create a vicious cycle of fibrotic tumor formation[J]. *J Invest Dermatol*, 2015,135(7):1714-1718

(收稿日期:2016-09-25)

(修回日期:2016-09-27)

(接第 178 页)

- Jin WY, Tran TH, Sung CL, *et al.* Pin1 induction in the fibrotic liver and its roles in TGF-beta1 expression and smad2/3 phosphorylation[J]. *J Hepatol*, 2014,60(6):1235-1241
- Yang JW, Hien TT, Lim SC, *et al.* Pin1 induction in the fibrotic liver and its roles in TGF-beta1 expression and Smad2/3 phosphorylation[J]. *J Hepatol*, 2014,60(6):1235-1241
- Liu X, Liang E, Song X, *et al.* Inhibition of Pin1 alleviates myocardial fibrosis and dysfunction in STZ-induced diabetic mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016,479(1):109-115
- Sakai S, Shimojo N, Kimura T, *et al.* Involvement of peptidyl-prolyl isomerase Pin1 in the inhibitory effect of fluvastatin on endothelin-1 induced cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Life Sci*, 2014,102(2):98-104

- Lufei C, Cao X. Nuclear import of Pin1 is mediated by a novel sequence in the PPIase domain[J]. *FEBS Lett*, 2009,583(2):271-276
- Park JE, Lee JA, Park SG, *et al.* A critical step for JNK activation: isomerization by the prolyl isomerase Pin1[J]. *Cell Death Differ*, 2012,19(1):153-161
- Monje P, Hernandez-Losa J, Lyons RJ, *et al.* Regulation of the transcriptional activity of c-Fos by ERK. A novel role for the prolyl isomerase Pin1[J]. *J Biol Chem*, 2005,280(42):35081-35084
- Sano M, Wang SC, Shirai M, *et al.* Activation of cardiac Cdk9 represses PGC-1 and confers a predisposition to heart failure[J]. *EMBO J*, 2004,23(17):3559-3569

(收稿日期:2016-09-07)

(修回日期:2016-09-27)