

DOI: 10.13376/j.cblls/2025027

文章编号: 1004-0374(2025)03-0270-08

转录因子Snail介导EMT/EndMT 调控器官纤维化疾病的研究进展

熊天赐¹, 李玉佩², 曾明^{1*}

(1 中南大学湘雅公共卫生学院卫生毒理系, 长沙 410013; 2 西安交通大学第一附属医院学科建设办公室, 西安 710061)

摘要: 器官或组织纤维化是多种疾病终末期的表现形式, 其中上皮/内皮-间质转化 (EMT/EndMT) 在器官或组织纤维化过程中发挥举足轻重的作用。锌指转录因子 Snail 可通过介导多种途径和通路从而将正常的上皮/内皮细胞转化为间充质细胞, 参与多种器官纤维化的发生和发展。因此, 本文将转录因子 Snail 介导的 EMT/EndMT 过程在各器官纤维化疾病中的相互调控作用进行综述, 为进一步阐明器官纤维化疾病的发病机制及开发治疗策略提供重要的理论基础。

关键词: 锌指转录因子 Snail; 上皮/内皮-间质转化; 器官纤维化疾病

中图分类号: Q257; R363 **文献标志码:** A

Research progress of Snail-mediated EMT/EndMT in regulating organ fibrotic diseases

XIONG Tian-Ci¹, LI Yu-Pei², ZENG Ming^{1*}

(1 Department of Health Toxicology, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410013, China; 2 Discipline Construction Office, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Organ or tissue fibrosis represents the terminal stage of various diseases, in which epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) play pivotal roles in the fibrotic process. The zinc finger transcription factor Snail facilitates the transition of normal epithelial or endothelial cells into mesenchymal cells by mediating multiple pathways and signaling cascades, thereby contributing to the initiation and progression of fibrosis in various organs. This review focuses on the regulatory role of Snail-mediated EMT/EndMT in organ fibrosis, aiming to provide an essential theoretical foundation for further understanding the pathogenesis and developing therapeutic strategies for fibrotic diseases.

Key words: zinc finger transcription factor Snail; EMT/EndMT; fibrotic diseases

器官或组织纤维化是一种以细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积为主要特征的病理过程, 是许多疾病终末期的表现形式^[1]。上皮/内皮细胞向间充质细胞的转化被称为上皮/内皮-间质转化 (epithelial/endothelial-mesenchymal transition, EMT/EndMT)。EMT 可分为 1 型、2 型和 3 型, 在胚胎发育、炎症反应、伤口愈合、肿瘤形成和发展以及其他生理病理过程中具有重要作用^[2], 且与器官/组织纤维化的发生和发展密切相关。

细胞 EMT/EndMT 过程主要表现为上皮/内皮

细胞间连接消失, 细胞骨架结构重组, 上皮标志物 E-钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 表达降低或功能丧失, 间充质细胞标志物波形蛋白 (vimentin, Vim)、纤连蛋白 (fibronectin, FN)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 等表达增加^[3], 使细胞获得侵袭能力和抗衰老及凋亡的能力^[4], 为

收稿日期: 2024-10-09; 修回日期: 2024-12-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673225)

*通信作者: E-mail: zengming@csu.edu.cn

器官/组织纤维化和肿瘤的形成和发展提供必要条件。此外, EMT期间会发生各种其他与EMT相关的变化, 包括细胞增殖、细胞凋亡和免疫抑制。这些变化主要由EMT转录因子(EMT-transcription factors, EMT-TFs)触发和调控, 包括Snail、Slug、Twist、ZEB1和ZEB2等, 这些转录因子在EMT的启动与执行过程中发挥主导作用, 通过直接或间接调控下游靶基因的表达, 重塑细胞的转录组景观, 推动细胞向间充质表型转化^[5]。其中, 锌指转录因子Snail的作用尤为突出, 其表达往往先于其他EMT-TFs。Snail可通过介导多种途径将正常的上皮/内皮细胞转化为间充质细胞, 参与多种器官纤维化的发生和发展。此外, Snail蛋白还能与其他转录因子协同作用, 促进EMT的发生。如Snail与Twist1协同诱导ZEB1的表达, 加快肿瘤病变进程^[6]。因此, 本文将围绕转录因子Snail介导的EMT/EndMT过程在器官纤维化疾病中的调控作用进行综述。

1 Snail的结构与功能

1.1 Snail的基本结构

人类SNAIL基因位于染色体20q13.13, 包含3个外显子, 主要表达于人体胎盘、成人心脏、肺组织中, 在脑、肝、骨骼肌等组织中也少量表达。高度保守的锌指转录因子Snail是胚胎发育时胚层形成的重要因素, 最初发现于黑腹果蝇中^[7]。在脊椎动物中, Snail超家族包括Snail家族和Scratch家族, 其中Snail家族包括Snail(Snail1)、Slug(Snail2)、Smuc(Snail3)^[8], 这些分子含264~292个氨基酸残基, 分子量约为30 kDa。Snail蛋白是由C端锌指结构域、N端SNAG结构域、富含丝氨酸结构域(serine-rich domain, SRD)以及核输出序列(nuclear export signal, NES)组成^[9], 其中, SRD和NES负责调控Snail蛋白的稳定性和亚细胞定位。高度保守的锌指结构使Snail能够与下游基因的E-box序列(CANNTG)结合, 从而抑制E-钙黏蛋白的转录^[10]。因此, Snail蛋白主要通过转录抑制作用影响下游基因, 从而在细胞EMT中起到关键的调控作用。

1.2 Snail的生物学功能

1.2.1 Snail的表达调控

Snail蛋白的表达由一个整合的、复杂的信号网络调节, 包括转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、 β -连环蛋白(β -catenin)、糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、核因子- κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、整合素连

接激酶1(integrin-linked kinase 1, ILK1)以及各种miRNA^[11]等。此外, Snail蛋白还受到多个水平的调节, 包括转录、转录后和翻译后修饰^[12]。在转录水平上, Snail蛋白受到多种生长因子和信号分子的调节, 包括TGF- β 1、成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等, 可以通过与Snail启动子结合调控其转录^[13]。在转录后水平上, 通过调节mRNA的稳定性、翻译效率以及翻译后的修饰来精确控制Snail蛋白的水平和活性。例如, 异质性核糖核蛋白能够增强Snail mRNA的稳定性, 进而促进乳腺癌的侵袭、转移以及EMT^[14]。在翻译后修饰方面, 磷酸化、泛素化、去泛素化、乙酰化以及糖基化等也能够通过调节Snail蛋白的稳定性、活性和亚细胞定位, 使Snail蛋白能够动态响应复杂的细胞信号, 从而在EMT以及肿瘤进展中发挥关键作用^[15]。

1.2.2 Snail调控EMT进程

转录因子Snail是调节EMT过程的关键转录因子之一, 它通过C末端的锌指结构域与DNA序列的E-box结合, 抑制上皮表型基因(如*E-cadherin*)表达, 同时激活间充质表型基因(如*N-cadherin*和 *α -SMA*), 从而促进EMT的发生^[16]。在纤维化过程中, Snail通过多种信号通路调控EMT的发生。如TGF- β 1/Smads信号通路是诱导Snail表达的重要上游调控机制, 在纤维化过程中, TGF- β 1/Smads可诱导Snail的表达, 导致 *α -SMA*过表达, 进而促进EMT。此外, TGF- β 1还可以干预GSK-3 β /Snail信号通路, 调控GSK-3 β 的磷酸化, 下调Snail的表达水平, 进而减缓肝细胞EMT进程^[17]。Wnt/ β -catenin信号通路可结合Snail的启动子并介导其转录, 过度表达的Snail蛋白可与*E-cad*启动子的近端E-box结合, 导致*E-cad*表达降低, 从而破坏细胞间的黏附, 随后又以正反馈方式促进 β -catenin的释放和激活^[18], 进一步下调*E-cad*表达, 促进细胞EMT的发生。NF- κ B信号通路也是调控Snail表达的重要机制之一, 其能够与Snail启动子结合, 通过转录和翻译后等机制上调Snail蛋白表达。在肺成纤维细胞(human fetal lung fibroblast-1, HFL-1)中, 抑制NF- κ B通路可显著减少Snail蛋白的表达, 从而阻断细胞的EMT过程。这表明NF- κ B的活性与EMT的发生密切相关, 负调控NF- κ B可能成为抑制纤维化的重要手段^[19]。此外, 在Snail启动子的转录起始位点上游约1 000 bp的区域有一个推定的CSL(CBF-1/

suppressor of hairless/Lag 的合称) 结合序列, Notch2 和 Notch4 蛋白可通过与 CSL 的位点结合直接激活 Snail 转录。Notch 蛋白过表达时, Snail 在 mRNA 和蛋白水平上均被诱导上调^[20]; 而当 Notch 蛋白被抑制时, Snail 的表达会明显降低, 从而抑制肾近端小管上皮细胞 EMT 的发生^[21], 即 Notch 蛋白可通过调节 Snail 的表达来调控肾近端小管上皮细胞的 EMT 过程。与正常组织相比, 发生纤维化的组织区域中 Snail 蛋白的表达明显增加^[22], 抑制 Snail 的表达则能够减缓甚至逆转细胞 EMT 的发生, 从而预防器官或组织发生纤维化。

综上, 转录因子 Snail 能够通过调控相关信号分子进而调控 EMT 进程, 在器官/组织纤维化中发挥重要作用。Snail 不仅是纤维化的重要分子标志物, 也是预防纤维化疾病的潜在治疗靶点。围绕 Snail 的调控机制和药物开发的深入研究, 将有助于揭示纤维化的本质并改善相关疾病的治疗方案。

2 Snail-EMT/EndMT 通路与器官纤维化疾病

2.1 Snail-EMT 通路与肺纤维化

EMT 在肺纤维化疾病的发病机制中起着至关重要的作用。随着细胞发生 EMT, 上皮细胞逐渐转化为间充质细胞, 导致胶原蛋白、细胞外基质黏连蛋白及促纤维化细胞分子分泌增加; 同时, 成纤维细胞被诱导活化为肌成纤维细胞, 引发 ECM 沉积, 最终造成肺泡结构紊乱和进行性呼吸功能衰竭^[23]。

转录因子 Snail 在 EMT 及肺纤维化过程中的作用被逐渐阐明。在小鼠矽肺纤维化模型的肺组织中, Snail 蛋白水平显著增加, 敲低 *SNAIL* 基因后, 用 TGF- β 1 刺激小鼠 II 型肺泡上皮细胞 (MLE-12) 后发现, Snail 的 mRNA 和蛋白表达均下调, 同时 E-cad 表达升高, Vimentin、 α -SMA 表达明显降低, 细胞 EMT 过程被抑制^[24], 表明 Snail 通过抑制上皮标志物并激活间充质标志物, 直接促进 EMT 的发生。多种上游信号分子可通过上调 Snail 的表达来调控细胞 EMT, 从而影响肺纤维化进程。如缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 能够通过靶向调控 Snail 和 β -catenin, 进而促进 EMT 的发生, 加重百草枯导致的大鼠肺纤维化^[25]。转移相关蛋白 MTA1 (metastasis-associated 1, MTA1) 也能够上调大鼠肺泡 II 型细胞 (RLE-6TN) 中 Snail 的表达水平, 并促进细胞 EMT^[26]; 沉默 *SNAIL* 基因可以逆转 MTA1 诱导的胶原蛋白和 α -SMA 的上

调, 但对 MTA1 本身的表达没有影响, 这表明 MTA1 是通过上调 Snail 蛋白的表达来促进 EMT 的发生。在 TGF- β 1 诱导的 RLE-6TN 细胞中, 肌醇需要蛋白 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、X-box 结合蛋白-1 (X-box binding protein-1, XBP-1) 通过上调 Snail 的表达促进 EMT 的发生; 敲低 Snail 表达后, EMT 被抑制, 但 IRE1 和 XBP-1 表达不受影响^[27], 表明 Snail 是 IRE1、XBP-1 信号的下游分子, 在 II 型肺泡上皮细胞 EMT 的进展中起关键作用。转录因子 BCL6 的过表达能够促进电离辐射 (ionizing radiation, IR) 诱导的放射性肺纤维化过程。在细胞中过表达 BCL6 并敲低 Snail 后, EMT 过程被抑制, 表明 IR 可通过激活 BCL6 来上调 Snail, 进而促进 EMT 的发生^[28]。此外, 一些信号分子能够通过下调 Snail 的表达或核易位来减缓细胞 EMT 过程发生, 从而对肺 EMT 进展具有预防作用。如信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的抑制剂 Stattic 可有效阻止 STAT3 的活化, 降低 Snail 和 TWIST1 的表达水平, 从而逆转 EMT 的发生, 减缓 PM_{2.5} 所致的肺上皮细胞 EMT 进程^[29]。使用 TGF- β 1 处理人肺泡上皮细胞后, Snail 和 TWIST 均被上调, 而抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 后, Snail 和 TWIST1 从细胞质到细胞核的迁移和积累下调, 表明 MAPK 信号通路可能通过减少 Snail 和 TWIST1 来调控人肺泡上皮细胞 EMT 进展^[30]。

综上所述, Snail 在肺纤维化的发生和发展中起到多种关键作用。首先, Snail 作为 EMT 的主要驱动因子, 直接调控上皮和间充质标志物的表达, 推动肺纤维化进程; 其次, Snail 作为多种信号通路的下游靶点 (如 IRE1、XBP-1、BCL6 等), 将多种促纤维化信号整合到 EMT 过程中; 最后, Snail 的表达和亚细胞定位受到多种上游因子的精细调控 (如 HIF-1 α 、MTA1、STAT3 等), 这些复杂的调控网络进一步增强 Snail 在 EMT 过程中的作用, 同时也使其成为肺 EMT 潜在的治疗靶点。然而 Snail 功能复杂且广泛, 例如, Snail 蛋白在胚胎发育、伤口愈合等生理过程中也发挥重要作用, 其全身性抑制可能导致不良副作用。此外, Snail 的表达与活性受多种信号通路和细胞分子的调控, 这使得它能够广泛参与细胞的生理调节过程。然而, 这种特性也可能引发肺纤维化靶向治疗的非特异性问题。因而, 未来的研究应聚焦于开发肺纤维化特异性的 Snail 抑制剂, 避免其在正常组织中的非特异性抑制。

2.2 Snail-EMT/EndMT通路与心肌纤维化

心肌纤维化是心脏间质的一种重塑过程, 与心肌疾病的不良预后之间存在明确的关联^[31]。在这一过程中, 转录因子 Snail 及细胞 EMT 过程发挥了重要作用。Snail 对于心肌成纤维细胞的形成和功能, 以及在内源或外源性刺激下的纤维化反应至关重要。

在心肌梗死后心肌纤维化^[32]小鼠模型中, Snail mRNA 和蛋白表达均显著增加, 且主要存在于活化的成纤维细胞核中。当用慢病毒载体沉默 *SNAIL* 基因后, 心脏成纤维细胞在受到 TGF- β 1 或机械刺激时, 其促纤维化因子的表达不再增加, 同时 α -SMA、Col I 及纤维化基因和胶原重塑基因表达均减少^[33], 进一步表明了 Snail 对心肌纤维化的促进作用。Snail 在心脏病理性刺激 (如缺氧或机械应力) 下被显著激活, 表明其可能是心肌纤维化的早期启动因子。在内皮细胞缺血再灌注的体外模型中, 用模型上清液处理心脏成纤维细胞后, α -SMA 表达水平明显升高, 而沉默 *SNAIL* 基因则能够逆转 α -SMA 表达的上升趋势。在缺血再灌注后, 上调的 Snail 蛋白能够诱导内皮细胞发生 EndMT, 继而上调结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 表达, CTGF 随后诱导邻近的成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 进而导致心脏纤维化和心室重构^[34]。心脏成纤维细胞中的 Snail 受多种信号分子及通路调控。例如, 血管紧张素 II 和整合素 β 样亚基 1 (integrin beta-like protein 1, ITGBL1) 在 Snail 调控中存在拮抗作用, 前者通过 FOXP1/Snail 轴推动心脏细胞纤维化, 而后者则通过下调该轴缓解纤维化^[35]。然而, 现有研究大多局限于体外验证, 缺乏对 Snail 在体内多细胞相互作用和动态调控网络的深入研究。此外, 多数促纤维化因子, 如 TGF- β 1、血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF), 都可在蛋白质水平调节 Snail 表达^[36]。自噬通路也参与了 Snail 对人心脏微血管内皮细胞 (human cardiac microvascular endothelial cells, HCMECs) EMT 过程的调控。激活自噬可抑制 EndMT 过程, 抑制自噬则可促进 EndMT 的发生; 激活或抑制自噬可造成 Snail 蛋白表达水平的相应改变, 但 Snail mRNA 水平并未发生相应改变^[37], 但是自噬如何精确调控 Snail 的表达以及该调控是否具有细胞类型特异性仍需深入研究。

以上研究提示, 自噬、PDGF、血管紧张素 II 等可能是通过影响 Snail 蛋白的降解而不是合成来影响细胞 EndMT 过程。此外, 在心肌纤维化过程中,

Snail 还受到 microRNA 的调控。如 MiR-30e^[38] 和 MiR-195-5p^[39] 能够通过下调 Snail/TGF- β 1 轴等, 阻断或减少心肌纤维化的发生。目前, 临床上针对心肌纤维化的治疗方法存在局限性, 尚缺乏能够有效逆转心血管疾病患者心脏纤维化的手段。随着单细胞测序等关键技术的发展, 未来可以精确揭示 Snail 在心肌纤维化微环境中不同细胞类型间的作用差异, 从而为靶向治疗提供更精确的依据。

2.3 Snail-EMT/EndMT通路与肾脏纤维化

肾纤维化是一种以细胞外基质沉积过多导致瘢痕形成为特征的病理过程, 是多种进行性慢性肾脏疾病的标志性表现^[40]。*SNAIL* 基因在胚胎发育阶段的肾脏形成过程中高度表达并发挥重要作用, 但在成年肾脏中表达较低, 而重新激活后可诱发肾脏组织纤维化^[41]。在糖尿病肾病^[42]和管型肾病患者^[43]中, Snail 的表达和核易位显著增加, 同时伴随 EMT 标志物 (如 Vimentin、 α -SMA) 上调, 这提示 Snail 在肾小管上皮细胞 EMT 过程中发挥重要作用。当使用 TGF- β 1 处理肾近端小管上皮细胞后, E-cad 表达下调, 而 α -SMA、FN、Snail 蛋白表达均上调^[44], 进一步表明 Snail 可能与肾小管上皮细胞 EMT 过程密切相关。此外, Snail 可通过抑制肝细胞核因子 (hepatocyte nuclear factor-1 α , HNF-1 α)^[45] 或介导 ILK1/ β -catenin 信号途径^[46] 诱导 EMT, 并将信号传递至肾间质, 从而维持炎症, 并促进肌成纤维细胞分化和纤维化^[47]。*SNAIL* 基因的激活在肾脏纤维化发展过程中至关重要, 抑制 Snail 表达有助于缓解肾纤维化。因而, 可以通过活化 HNF-1 α 、调控 ILK1/ β -catenin 信号途径以及沉默 *SNAIL* 基因等方式减少肌成纤维细胞的累积, 抑制胶原纤维化和炎症信号转导, 从而改善肾脏功能, 减缓肾脏 EMT 的发生发展。

综上所述, Snail 蛋白在肾纤维化中的作用可能具有阶段性特征: 在早期阶段, 通过诱导 EMT 启动纤维化, 而在晚期阶段通过维持炎症和肌成纤维细胞活性推动纤维化持续发展。未来需进一步验证 Snail 在不同纤维化阶段的功能差异。多种药物能够通过靶向 Snail 从而负调控肾脏纤维化过程。例如, 在大鼠糖尿病肾病模型中, Snail mRNA 及蛋白表达显著增加, 而胰岛素^[48]、格列喹酮^[49]等药物均能够下调 Snail 表达, 并抑制 EMT 的关键分子如 Vimentin、Col I、 α -SMA 等的表达, 从而阻断肾小管上皮细胞向间充质细胞转变。此外, 苦瓜皂苷^[50] 可抑 Notch/Snail 信号通路, 枸杞多糖能够抑制

TGF- β 1/Smads 信号通路^[51], 他克莫司可抑制 GSK-3 β /Snail 信号通路, 卡格列净能够下调 Claudin-1 (紧密连接蛋白-1)、 β -catenin、Snail 蛋白表达^[52], 中华被毛孢^[53]、长春西汀^[54]能够直接抑制 Snail 表达, 从而减缓肾纤维化的发生。右归丸通过调控活性氧 (ROS)/Wnt/ β -catenin/Snail1 信号通路, 减少氧化应激标志物如 AOPPs (advanced oxidative protein products, 高级氧化蛋白产物)、ROS 的产生, 保护足细胞功能, 并延缓肾小管上皮细胞 EMT 的进展^[55], 这表明氧化应激可能通过 Wnt/ β -catenin/Snail1 轴参与肾脏纤维化, 提示抗氧化治疗的潜在价值。研究 Snail 的动态调控机制不仅能够揭示肾脏纤维化的发生规律, 还可能为靶向治疗提供特异性的干预策略。当前对于 Snail 诱导肾脏纤维化的研究主要集中于肾小管上皮细胞, 在未来的研究中, 可以更多结合体内实验, 深入探索 Snail 在肾脏不同细胞类型 (如足细胞、间质细胞) 中的动态作用。同时, 可以开发组织特异性或时间特异性的 Snail 抑制工具 (如基因编辑技术), 结合 Snail 抑制剂与抗纤维化药物, 评估其协同效果, 为肾纤维化治疗提供新的理论依据。

2.4 Snail-EMT通路与肝脏纤维化

肝纤维化是慢性肝损伤创面愈合过程中, 由于肝内细胞外基质过度沉积而形成的病理结果, 是多种慢性肝病向肝硬化发展的关键阶段。在大鼠肝纤维化模型及肝星状细胞 EMT 模型中, 肝组织和细胞中 Snail 蛋白及 mRNA 水平显著升高^[56-57]。在大鼠原代肝细胞中, Snail 能够显著下调 E-cad 的表达, 同时上调 N-cad 的表达, 诱导肝细胞发生 EMT^[58], 从而推动纤维化进展。此外, Snail 能够通过抑制钙黏蛋白 1 (Cadherin 1, *CDH1*) 基因的表达, 直接降低 E-cad 蛋白水平。Snail 还可与赖氨酸氧化酶样蛋白 2 (lysyl oxidase-like 2, LOXL2) 协同调节 *CDH1* 转录活性^[59], 进一步增强其抑制作用。同时, Snail 能够诱导胶原 I、V、VI, 蛋白聚糖 versican, 基底膜交联蛋白原 I 及赖氨酰氧化酶家族成员的表达, 参与调控肝脏组织损伤和纤维化的过程。在 Snail 基因敲除小鼠中, 通过四氯化碳 (CCl₄) 诱导的肝纤维化模型显示, Snail 缺失能够显著减少胶原蛋白的沉积, 降低表达成纤维细胞特异性蛋白 1 (ferroptosis-suppressor-protein 1, FSP1) 的细胞数量, 并显著改善肝纤维化的病理评分^[60], 这提示 Snail 在肝纤维化的发展过程中具有关键作用, 抑制 Snail 可能成为抗纤维化治疗的新策略。在肝星状细胞中沉默

Snail 后, CTGF、Col I、TGF- β 1 等促纤维化因子的表达水平均有所下降, 从而抑制了细胞 EMT 过程及肝脏伤口愈合反应^[61-62]。

然而, 当前关于 Snail 调控促纤维化因子的具体机制尚未完全阐明。例如, Snail 是否通过直接结合 DNA 启动肝纤维化相关基因的转录, Snail 与其他信号通路 (如 Wnt、Notch) 的交互作用在肝纤维化中的角色尚不清楚, 亟待深入研究探讨。

2.5 Snail-EMT通路与其他纤维化疾病

长期腹膜透析液刺激或腹膜炎反复发生会诱导腹膜纤维化, 严重影响腹膜透析治疗效果^[63]。在腹膜纤维化中, Snail 通过诱导腹膜间皮细胞 (human peritoneal mesothelial cells, HPMCs) 的 EMT 发挥关键作用。过表达的 Snail 蛋白可上调 E-cad 表达水平, 降低 α -SMA 表达水平, 促进腹膜纤维化, 而下调 Snail 表达可显著减缓纤维化进程^[64]。此外, MiR-30a 通过结合 Snail 的 3'-UTR (untranslated region, 非翻译区) 抑制其表达, 从而抑制 EMT 和胶原蛋白表达, 改善腹膜功能障碍^[65], 这表明 Snail 通过调控 EMT 及促进胶原蛋白沉积在腹膜纤维化中发挥重要作用, 而 MiR-30a 对 Snail 的上游抑制作用提示其在治疗上的潜在价值。另外, 过表达的 Snail 蛋白还能够增加皮肤、胰腺组织的纤维化程度。在过表达 Snail 蛋白的小鼠皮肤角质细胞中, 纤溶酶原激活物抑制剂 1 型 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) mRNA 及蛋白水平显著上调, 导致皮肤真皮厚度增加, 巨噬细胞、肥大细胞的数量明显增加, 皮肤纤维化程度较高^[66]。Snail 在皮肤纤维化中的作用不仅局限于 EMT, 还涉及免疫细胞的调控, 这为探索其多功能性提供了研究方向。在小鼠胰腺腺泡细胞中过表达 Snail 后, 腺泡细胞的典型极化和多边形结构被破坏, 腺泡至导管上皮化生 (acinar-to-ductal metaplasia, ADM) 增加, α -SMA 表达水平升高, 胰腺组织纤维化程度增加^[67], 这表明 Snail 通过诱导腺泡细胞的 EMT 和 ADM 过程在胰腺纤维化中发挥重要作用。探讨 Snail 在不同组织/器官中的作用不仅有助于完善纤维化的病理机制, 还为开发针对 Snail 的特异性干预策略提供理论基础。

3 结语

转录因子 Snail 作为 EMT/EndMT 的关键调控因子, 在多种器官/组织纤维化疾病中占据了重要的地位。尽管在纤维化研究领域, 关于 Snail 的探索已取得显著进展, 但当前仍有一系列核心难题亟

待突破。例如, Snail 在组织层面的特异性调控机制尚未完全阐明, 不同信号转导通路在其功能实现过程中的协同作用或独立效应仍有待深入探索。此外, Snail 在纤维化疾病发展的不同阶段(起始期、进展期、终末期)的功能是否发生变迁, 这对于实现精准医疗干预具有深远的意义。最后, 转录因子 Snail 广泛的生物学效应可能对正常组织或细胞功能产生潜在影响, 其结果在人类临床疾病中的转化应用仍面临挑战, 缺乏有效的生物标志物来监测 Snail 介导的 EMT/EndMT 活性在器官纤维化患者中的动态变化, 使得开发能够特异性靶向 Snail 的治疗手段面临重重挑战。

综上所述, 转录因子 Snail 不仅是深入理解器官/组织纤维化病理机制的关键一环, 也是未来抗纤维化治疗研究的重要靶点。对 Snail 调控机制的深入探索, 将有望为纤维化疾病的精准治疗开辟新的思路与方向, 同时也将极大地推动纤维化领域从基础理论研究向临床实践的跨越性进展。

[参 考 文 献]

- [1] Zhang WJ, Chen SJ, Zhou SC, et al. Inflammasomes and fibrosis. *Front Immunol*, 2021, 12: 643149
- [2] Radhakrishnan K, Truong L, Carmichael CL. An “unexpected” role for EMT transcription factors in hematological development and malignancy. *Front Immunol*, 2023, 14: 1207360
- [3] Fedele M, Sgarra R, Battista S, et al. The epithelial-mesenchymal transition at the crossroads between metabolism and tumor progression. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 800
- [4] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 178-96
- [5] Taki M, Abiko K, Ukita M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 4669-79
- [6] 李明阳, 方方, 李春生, 等. 上皮-间质转化发生机制的研究进展. *浙江医学*, 2023, 45: 649-52
- [7] 熊婷, 傅蓉. EMT转录因子及其调控机制的研究进展. *生物化工*, 2022, 8: 149-54
- [8] Saitoh M. Transcriptional regulation of EMT transcription factors in cancer. *Semin Cancer Biol*, 2023, 97: 21-9
- [9] Bustamante A, Baritaki S, Zaravinos A, et al. Relationship of signaling pathways between RKIP expression and the inhibition of EMT-inducing transcription factors SNAIL1/2, TWIST1/2 and ZEB1/2. *Cancers (Basel)*, 2024, 16: 3180
- [10] Jayachandran J, Srinivasan H, Mani KP. Molecular mechanism involved in epithelial to mesenchymal transition. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 710: 108984
- [11] Huang Y, Hong W, Wei X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis. *J Hematol Oncol*, 2022, 15: 129
- [12] Kielbik M, Przygodzka P, Szulc-Kielbik I, et al. Snail transcription factors as key regulators of chemoresistance, stemness and metastasis of ovarian cancer cells. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878: 189003
- [13] Dong B, Wu Y. Epigenetic regulation and post-translational modifications of SNAIL in cancer metastasis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 11062
- [14] Li F, Zhao H, Su M, et al. HnRNP-F regulates EMT in bladder cancer by mediating the stabilization of Snail1 mRNA by binding to its 3' UTR. *EBioMedicine*, 2019, 45: 208-19
- [15] Skrzypek K, Majka M. Interplay among SNAIL transcription factor, microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs in the regulation of tumor growth and metastasis. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 209
- [16] Tanwar VS, Zhang X, Jagannathan L, et al. Cadmium exposure upregulates SNAIL through miR-30 repression in human lung epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 373: 1-9
- [17] Seo JH, Lee HJ, Sim DY, et al. Honokiol inhibits epithelial-mesenchymal transition and hepatic fibrosis via activation of E-cadherin/GSK3 β /JNK and inhibition of AKT/ERK/p38/ β -catenin/TMPRSS4 signaling axis. *Phytother Res*, 2023, 37: 4092-101
- [18] Yao W, Wang Z, Ma H, et al. Epithelial-mesenchymal plasticity (EMP) in wound healing: exploring EMT mechanisms, regulatory network, and therapeutic opportunities. *Heliyon*, 2024, 10: e34269
- [19] Li XH, Xiao T, Yang JH, et al. Parthenolide attenuated bleomycin-induced pulmonary fibrosis via the NF- κ B/Snail signaling pathway. *Respir Res*, 2018, 19: 111
- [20] Buyuk B, Jin S, Ye K. Epithelial-to-mesenchymal transition signaling pathways responsible for breast cancer metastasis. *Cell Mol Bioeng*, 2022, 15: 1-13
- [21] Saad S, Stanners SR, Yong R, et al. Notch mediated epithelial to mesenchymal transformation is associated with increased expression of the Snail transcription factor. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42: 1115-22
- [22] Feng YL, Chen DQ, Vaziri ND, et al. Small molecule inhibitors of epithelial-mesenchymal transition for the treatment of cancer and fibrosis. *Med Res Rev*, 2020, 40: 54-78
- [23] 符红娜, 聂时南. 百草枯致肺纤维化的上皮-间质转化的机制研究进展. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28: 803-5
- [24] Wang Y, Li S, Zhao J, et al. Snail-mediated partial epithelial mesenchymal transition augments the differentiation of local lung myofibroblast. *Chemosphere*, 2021, 267: 128870
- [25] Zhu Y, Tan J, Xie H, et al. HIF-1 α regulates EMT via the Snail and β -catenin pathways in paraquat poisoning-induced early pulmonary fibrosis. *J Cell Mol Med*, 2016, 20: 688-97
- [26] Qian W, Cai X, Qian Q, et al. Metastasis-associated protein 1 promotes epithelial-mesenchymal transition in

- idiopathic pulmonary fibrosis by up-regulating Snail expression. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 5998-6007
- [27] Mo XT, Zhou WC, Cui WH, et al. Inositol-requiring protein 1-X-box-binding protein 1 pathway promotes epithelial-mesenchymal transition via mediating snail expression in pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 65: 230-8
- [28] Yan Z, Ao X, Liang X, et al. Transcriptional inhibition of miR-486-3p by BCL6 upregulates Snail and induces epithelial-mesenchymal transition during radiation-induced pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 2022, 23: 104
- [29] 李晨雯. IL-9通过激活STAT3促进EMT在PM2.5所致肺纤维化中的作用机制研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2023
- [30] Nguyen V, Pan F, Zhang G, et al. *Panax Notoginseng* saponins regulate transforming growth factor- β 1 through MAPK and Snail/TWIST1 signaling pathway to inhibit epithelial-mesenchymal transition of pulmonary fibrosis in A549 cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 3744618
- [31] 邱羽菲, 史嘉翊, 宋旭东, 等. 心肌纤维化的发生机制及治疗研究进展. *心脏杂志*, 2021, 33: 553-7
- [32] Li X, Zhu X, Li B, et al. Loss of α 7nAChR enhances endothelial-to-mesenchymal transition after myocardial infarction via NF- κ B activation. *Exp Cell Res*, 2022, 419: 113300
- [33] Biswas H, Longmore GD. Action of SNAIL1 in cardiac myofibroblasts is important for cardiac fibrosis following hypoxic injury. *PLoS One*, 2016, 11: e0162636
- [34] Lee SW, Won JY, Kim WJ, et al. Snail as a potential target molecule in cardiac fibrosis: paracrine action of endothelial cells on fibroblasts through snail and CTGF axis. *Mol Ther*, 2013, 21: 1767-77
- [35] Zhu H, Ji H, Chen W, et al. Integrin subunit β -like 1 mediates angiotensin II-induced myocardial fibrosis by regulating the forkhead box Q1/Snail axis. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 730: 109422
- [36] Huang M, Yang F, Zhang D, et al. Endothelial plasticity drives aberrant vascularization and impedes cardiac repair after myocardial infarction. *Nat Cardiovasc Res*, 2022, 1: 372-88
- [37] Zou J, Liu Y, Li B, et al. Autophagy attenuates endothelial-to-mesenchymal transition by promoting Snail degradation in human cardiac microvascular endothelial cells. *Biosci Rep*, 2017, 37: BSR20171049
- [38] Zhang W, Chang H, Zhang H, et al. MiR-30e attenuates isoproterenol-induced cardiac fibrosis through suppressing Snail/TGF- β signaling. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 70: 362-8
- [39] Ding H, Yao J, Xie H, et al. MicroRNA-195-5p downregulation inhibits endothelial mesenchymal transition and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy by targeting Smad7 and inhibiting transforming growth factor β 1-Smads-Snail pathway. *Front Physiol*, 2021, 12: 709123
- [40] Huang R, Fu P, Ma L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 129
- [41] Simon-Tillaux N, Hertig A. Snail and kidney fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32: 224-33
- [42] Jurić MD, Racetin A, Filipović N, et al. Altered expression of EMT-related factors Snail, Wnt4, and Notch2 in the short-term streptozotocin-induced diabetic rat kidneys. *Life (Basel)*, 2022, 12: 1486
- [43] Hertig A, Bonnard G, Ulinski T, et al. Tubular nuclear accumulation of Snail and epithelial phenotypic changes in human myeloma cast nephropathy. *Hum Pathol*, 2011, 42: 1142-8
- [44] Luo F, Xu R, Song G, et al. Alleviation of TGF- β 1 induced tubular epithelial-mesenchymal transition via the δ -opioid receptor. *FEBS J*, 2021, 288: 1243-58
- [45] Subramani R, Medel J, Flores K, et al. Hepatocyte nuclear factor 1 α influences pancreatic cancer growth and metastasis. *Sci Rep*, 2020, 10: 20225
- [46] Kim DY, Kang MK, Park SH, et al. Eucalyptol ameliorates Snail1/ β -catenin-dependent diabetic disjunction of renal tubular epithelial cells and tubulointerstitial fibrosis. *Oncotarget*, 2017, 8: 106190-205
- [47] Grande MT, Sánchez-Laorden B, López-Blau C, et al. Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. *Nat Med*, 2015, 21: 989-97
- [48] Kostic S, Williams B, Ksouri S, et al. Changes in snail and SRF expression in the kidneys of diabetic rats during ageing. *Acta Histochem*, 2020, 122: 151460
- [49] Tian H, Yang J, Xie Z, et al. Gliquidone alleviates diabetic nephropathy by inhibiting Notch/Snail signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51: 2085-97
- [50] 尤云, 洪丽萍, 韩羽. 苦味皂苷G通过调控Notch/Snail1信号通路改善糖尿病肾病大鼠肾功能减退及肾纤维化. *广州中医药大学学报*, 2023, 40: 943-49
- [51] 贾磊, 宋传玉, 李旭, 等. 枸杞多糖改善肾小管上皮细胞间质纤维化的研究. *宁夏医学杂志*, 2023, 45: 581-4+576
- [52] 刘恺远, 牟新, 周迪夷, 等. 卡格列净通过Sirt1/Claudin-1/ β -catenin/Snail信号通路对糖尿病肾病模型小鼠肾脏的保护作用. *浙江中西医结合杂志*, 2022, 32: 890-3
- [53] Xu XY, Chai JJ, Chen YP, et al. *Hirsutella sinensis* attenuates aristolochic acid-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition by inhibiting TGF- β 1 and Snail expression. *PLoS One*, 2016, 11: e0149242
- [54] Abdelfattah AM, Mohammed ZA, Talaat A, et al. A PDE1 inhibitor, vinpocetine, ameliorates epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis in adenine-induced chronic kidney injury in rats by targeting the DNMT1/Kltho/ β -catenin/Snail 1 and MMP-7 pathways. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, doi: 10.1007/s00210-024-03393-0
- [55] 王新斌, 李赞, 马睿玲, 等. AOPPs靶向调控ROS/Wnt/ β -catenin/Snail1通路对局灶节段性肾小球硬化大鼠的影响及右归丸干预研究. *中医研究*, 2023, 36: 61-68
- [56] Cierpka R, Weiskirchen R, Asimakopoulos A. Perilipin 5 ameliorates hepatic stellate cell activation via SMAD2/3 and SNAIL signaling pathways and suppresses STAT3 activation. *Cells*, 2021, 10: 2184

- [57] Kwon HC, Sohn H, Kim DH, et al. *In vitro* and *in vivo* study on the toxic effects of propiconazole fungicide in the pathogenesis of liver fibrosis. *J Agric Food Chem*, 2021, 69: 7399-408
- [58] Chen M, Wu GB, Hua S, et al. Dibutyl phthalate (DBP) promotes epithelial-mesenchymal transition (EMT) to aggravate liver fibrosis into cirrhosis and portal hypertension (PHT) via ROS/TGF- β 1/Snail-1 signalling pathway in adult rats. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 274: 116124
- [59] Sayed N, Khurana A, Saifi MA, et al. Withaferin A reverses bile duct ligation-induced liver fibrosis by modulating extracellular matrix deposition: role of LOXL2/Snail1, vimentin, and NF- κ B signaling. *Biofactors*, 2019, 45: 959-74
- [60] Rowe RG, Lin Y, Shimizu-Hirota R, et al. Hepatocyte-derived Snail1 propagates liver fibrosis progression. *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 2392-403
- [61] Bi J, Ge S. Potential roles of BMP9 in liver fibrosis. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 20656-67
- [62] Scarpa M, Grillo AR, Brun P, et al. Snail1 transcription factor is a critical mediator of hepatic stellate cell activation following hepatic injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300: G316-26
- [63] 薛松, 吴国庆, 范伟, 等. 腹膜透析相关性腹膜纤维化病因病机探析. *光明中医*, 2021, 36: 2083-6
- [64] Shi Y, Hu Y, Wang Y, et al. Blockade of autophagy prevents the development and progression of peritoneal fibrosis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 724141
- [65] Zhou Q, Yang M, Lan H, et al. MiR-30a negatively regulates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and peritoneal fibrosis by targeting Snail1. *Am J Pathol*, 2013, 183: 808-19
- [66] Pincha N, Hajam EY, Badarinath K, et al. PAI1 mediates fibroblast-mast cell interactions in skin fibrosis. *J Clin Invest*, 2018, 128: 1807-19
- [67] Shields MA, Ebine K, Sahai V, et al. Snail cooperates with KrasG12D to promote pancreatic fibrosis. *Mol Cancer Res*, 2013, 11: 1078-87