

第一章

纤维化基本概述

第一节 纤维化概述

在全身多种疾病的影响下，器官组织逐渐发生的一种以细胞外基质沉积为主的慢性病变就是纤维化（fibrosis）。它发生在全身各处组织及器官内，如心、肝、肺、肾等实质脏器以及口腔黏膜等。纤维化发展到末期可导致受累脏器的功能衰竭，造成患者残疾甚至死亡，威胁患者的生命。

实质和间质是人体内的器官组成的大致分类。一般而言，实质主要指代功能细胞，除支撑器官形态的作用外，还承担维持器官功能的作用；而间质则包括间质细胞和细胞外基质（主要有胶原蛋白和弹性蛋白等），主要承担着机械支撑和连接的作用，同时还协同实质细胞发挥功能。与此同时，细胞外基质（extracellular matrix, ECM）在组织创伤修复和纤维化过程中发挥着重要作用。

多种原因引起的细胞变性、坏死和炎症反应在不同情况下会造成不同结果。当全身状况较好，损伤波及范围不大时，机体依靠实质细胞的增生可以完全恢复功能；但当全身状况一般，损伤反复刺激或是创伤过大时，单纯实质细胞的增生无法满足修复要求，此时就依赖于细胞外基质的增生，而这就是纤维化发生的病理基础。

综上所述，纤维化过程就是组织的自我修复过程，以维持器官形态的相对完整性为目的。而组织纤维化的发生则建立在过度的自我修复反应上。

纤维化可以发生在不同器官。例如：以慢性炎症和纤维化为基本特征的慢性呼吸系统疾病；在高血压和心力衰竭引起心血管组织重构中可发现心血管组织的纤维化，这也是动脉粥样硬化的原因之一；病毒性肝炎、血吸虫性肝病、慢性酒精性肝病和非酒精性脂肪肝等肝脏疾病在不控制的情况下，逐渐发生的组织纤维化最终会

导致肝硬化甚至恶变；糖尿病肾病与组织纤维化发生相关；包括关节炎、全身硬化症和系统性红斑狼疮等多种免疫和自身免疫疾病都可见纤维化改变；口腔黏膜下纤维性变是在长期不良刺激下口腔黏膜发生的一种进行性的组织纤维化改变。

总而言之，对于多种组织重构性疾病来说，纤维化是核心病理改变，是在多种不良刺激或损伤下的实质细胞坏死和细胞外基质异常增多及过度沉积。目前来说，对于纤维化的发病机制仍处于初步研究阶段，其具体发病机制尚不十分清楚，也尚未找到能用于早期诊断的生物标志物，大部分病例在发现时已处于中晚期，并且尚未发现有效的治疗方法。

第二节 纤维化的临床病理表现

纤维化疾病的病理变化主要表现为细胞外基质沉积和实质细胞的形态结构改变。具体来说，组织纤维化是发生在损伤后修复这一过程中的病理变化。组织器官的损伤，包括实质细胞和间质细胞的结构和数量变化，在大量的实质和间质细胞变性、坏死后，单独依靠实质细胞再生不能完成组织修复，必须要肉芽组织参与修复。在损伤局部，肉芽组织为完成纤维性修复，开始先溶解吸收局部坏死组织，同时增生以填补缺损，最后形成瘢痕组织。修复后的器官内除了再生的实质细胞外，还包括瘢痕组织。

在损伤早期，损伤器官周围会产生由薄壁毛细血管和成纤维细胞构成的肉芽组织。肉芽组织内可见大量细胞索及毛细血管，毛细血管以小动脉为轴心生长，最后形成毛细血管网，周围聚集以大量的成纤维细胞以及炎性细胞。巨噬细胞是其中主要的炎性细胞，同时含有数量不等的中性粒细胞和淋巴细胞。其后，肉芽组织逐渐成熟：间质的水分吸收减少；炎性细胞消失；毛细血管管腔闭塞，部分改建；胶原纤维增多，成纤维细胞数目减少。之后经过长时间积累，胶原纤维量更多，发生玻璃样变，细胞、血管更少，最终形成瘢痕组织。

瘢痕组织就是改建成熟的纤维结缔组织，主要结构是平行或交错分布的胶原纤维束，纤维束呈均质性红染。瘢痕组织中纤维细胞稀少，血管数量也有所减少。大体上来看，组织在局部会呈现收缩状态，颜色表现为灰白半透明或苍白色，质硬而坚

韧，缺乏弹性。在多种纤维化疾病中都可以发现瘢痕组织的存在，例如：口腔黏膜下纤维化（图 1.1）可见结缔组织中胶原蛋白沉积、变性，血管萎缩、狭窄、闭塞，上皮实质细胞萎缩、空泡样变等；肝纤维化（图 1.2）则表现为汇管区纤维结缔组织增多，形成细小的条索与薄的间隔，由汇管区向小叶内延伸，但无假小叶与再生结节的形成；心肌纤维化则可见心肌纤维结构紊乱，细胞轻度肿胀及灶状分布的空泡变性甚至坏死；而肾纤维化则有肾小管上皮细胞脱落，管腔变窄，炎性细胞浸润，间质胶原成分增多，小血管硬化等病理改变。

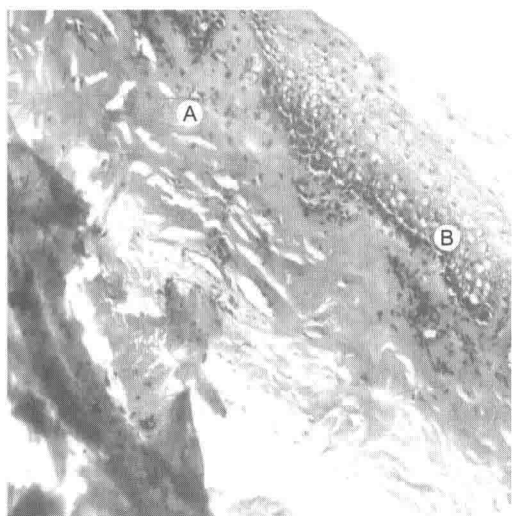


图 1.1 口腔黏膜下纤维化（彩图见彩插 1）

注：A. 可见胶原纤维完全玻璃样变，上皮钉突变短、萎缩，血管闭塞（HE × 200）。
B. 可见上皮细胞内空泡（HE × 200）。

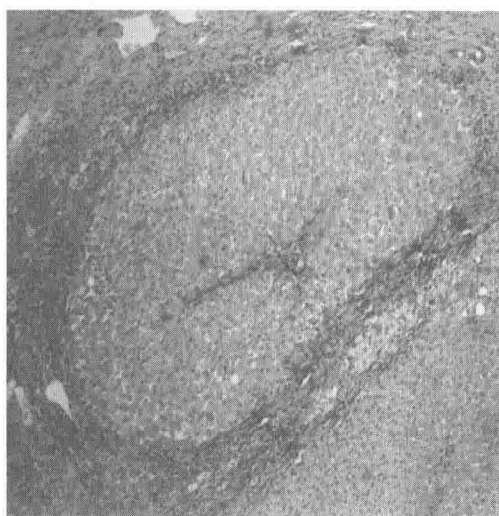


图 1.2 肝纤维化（彩图见彩插 2）

注：可见肝小叶结构破坏，肝索排列紊乱，炎性细胞浸润（HE × 100）。

瘢痕组织对机体的作用需要从 2 个方面来讨论。首先，它作为组织损伤修复的一种形式，可以把组织缺损长期填补，使器官保持完整；同时胶原纤维具有比较强的抗拉力作用，可以保持器官的坚固性。但是，瘢痕缺乏弹性和实质细胞功能，可由于收缩、粘连或者增生过度而影响器官的活动和功能，并由此造成不同的临床表现。例如肺纤维化主要表现为渐进性加重的呼吸困难和干咳；心肌纤维化则可见渐进性的运动耐量下降、呼吸困难和乏力等；肝纤维化则可逐渐表现出食欲减退、消化不良、黄疸、内分泌失调和门静脉高压等症状；而肾纤维化则主要表现为渐进性



的肾小管功能障碍,可见夜尿多、低渗透压尿、肾小管酸中毒和高血清肌酐等;口腔黏膜下纤维化则主要表现为渐进性的张口受限和吞咽困难等。

综上所述,纤维化是器官损伤、坏死后发生的一种替代性的器官修复,对于维持器官结构的完整性和稳定性有重要作用;但是由于再生的纤维结缔组织不具有实质细胞的结构和功能,最终会造成器官和周围组织的粘连和器官硬化,导致器官功能衰竭。

第三节 纤维化的改建过程

在组织受到损伤或者是慢性不良刺激后,肉芽组织就会在受损伤的组织位置出现,以成纤维细胞和血管内皮细胞(endothelial cell, EC)增殖为标志,经过一系列的变化和改变,最后形成瘢痕组织。这个过程可以概括为:①血管生成;②纤维化;③组织重构。

(一) 血管生成

广义的血管生成包括两种,一种主要由内皮细胞前期细胞(endothelial progenitor cell, EPC)来形成新血管,见于胚胎发育初期,称为血管形成;而另外一种则是指存在于成熟血管的内皮细胞形成小血管的过程,被称为血管生成。胎儿后期以及人体内的血管新生过程,即内皮细胞的增殖和游走,属于血管生成。除了这个过程外,EPC存在于血液内,它同时也参与部分血管形成。所以,血管生成在病理状态下是同时包括血管形成和血管生成。

广义的血管生成包括一系列过程:①原有血管基底膜降解;②内皮细胞迁移;③内皮细胞增殖和发育成熟。上述过程需要诸多生长因子与细胞和细胞外基质相互作用,包括血小板源性生长因子、转化生长因子、结缔组织生长因子、基质金属蛋白酶等。

(二) 纤维化

在肉芽组织内新生毛细血管大量生成后,纤维化过程就开始进行,这个过程包

括：①成纤维细胞的迁移；②细胞外基质积聚。首先诸多的生长因子除了可以促进血管生成，还能增加血管的通透性，导致纤维蛋白原等血浆蛋白在细胞外基质中积聚，为成纤维细胞和内皮细胞提供临时生长基础。在整个修复过程中，成纤维细胞会逐渐减少，细胞外基质逐渐积聚。在瘢痕成熟的过程中，多种生长因子参与其中，它们不单单促进了胶原的合成，还抑制了胶原的降解，从两个方面促进局部胶原的沉积。最终，肉芽组织转变为瘢痕组织，而瘢痕组织就是组织纤维化过程中产生的损伤修复组织，它主要由致密胶原和弹性纤维组成。总体而言，在整个纤维化的过程中，胶原大量沉积，血管逐渐退化。

（三）组织重构

在肉芽组织逐渐成熟，转变成瘢痕组织的过程中，除了组织量的变化外，还包括了细胞外基质结构的改变，这被称为组织重构。包括基质金属蛋白酶家族和多种生长因子参与这个过程，它们调控细胞外基质的合成和降解，而在反复合成、降解中，细胞外基质的排列和组成逐渐发生变化，最终导致结缔组织重构，这是慢性炎症和创伤愈合的重要特征，同时也是组织纤维性修复的重要过程。

组织重构的过程是一个长时间、连续的过程，并受到多种生长因子和蛋白酶调节，它们之间相互影响，调控机制复杂。

第四节 纤维化的相关因素

纤维化的发生发展受到多种生长因子和相关信号蛋白的调节，例如基质金属蛋白酶、转化生长因子、白介素等。它们相互作用，共同完成了纤维化过程。

（一）细胞因子

1. 结缔组织生长因子

结缔组织生长因子（connective tissue growth factor, CTGF）是一种富含半胱氨酸的分泌性多肽，属于即刻早期基因家族。该家族是一高度保守多肽类家族，通过结合到细胞表面整合素发挥作用，它们的多种细胞因子的氨基酸序列具有同源性，



但功能各有不同,具有介导多种细胞生长过程的活性,同时还可以促进细胞趋化、黏附和迁移,血管形成及胶原、纤维连接素的合成等。

CTGF 作为纤维化过程的介质,在正常人动脉组织中不表达,但在粥样硬化病变的内膜平滑肌细胞中表达增强,提示其可能参与心肌纤维化的过程。在局灶性肾小球硬化症、增生性肾小球肾炎和狼疮肾炎等多种小球和间质炎症病变中,均可发现 CTGF 表达的上调。CTGF 调节正常瘢痕的形成,在创面愈合过程中发挥作用,一般而言,在生理过程中仅会形成适量瘢痕组织,CTGF 活性较低;但其在损伤严重时,会出现持续性的高表达,导致器官的病理性纤维化和病理性瘢痕形成。

2. 转化生长因子

转化生长因子(transforming growth factors, TGF)的主要功能集中在调节细胞增殖、生存、分化和迁移等方面,分为 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 3 种亚型,通过丝氨酸/苏氨酸激酶受体家族来发挥作用。

TGF- β 介导纤维化的机制可以概括为 6 个方面:①炎症早期促进发展;②纤维化区域局部活性增强;③调节局部成纤维细胞的增殖;④促进局部血管生成;⑤促进 ECM 的合成和沉积;⑥基因本身具有多态性,TGF- β 的下游信号通路分为 Smad 依赖型和 Smad 非依赖型,通过一系列受体后信号分子发挥作用。

研究表明 TGF- β 是肾纤维化发生、发展过程中的必需因子,TGF- β 1 基因及蛋白表达被 TGF- β 1 反义寡核苷酸抑制,进而明显抑制成纤维细胞的增殖,对肾间质成纤维细胞具有明显的抑制作用,侧面证明了 TGF- β 1 与肾纤维化的关系;同时 TGF- β 1 是肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)启动阶段和持续激活阶段的调控因子,可促进 HSC 自分泌 TGF- β 1,抑制活化 HSC 的凋亡,同时 TGF- β 1 又构成了活化 HSC 的自分泌循环,是 HSC 的持续激活的重要机制;TGF- β 在正常的肺上皮细胞中是处于非活性状态的,当肺上皮细胞受损时,TGF- β 活性升高、表达量增加,促进上皮细胞的增殖和分化以及成纤维细胞聚集,参与肺纤维化的发生;TGF- β 在硬皮病的早期阶段是启动组织纤维化重要细胞因子,与纤维化程度和基因易感性相关。

3. 肿瘤坏死因子

由多核巨细胞产生的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 具有广泛的生物学活性,既能够调节机体的免疫功能,又可以介导炎症过程、组织损伤等反



应。肿瘤坏死因子分为 TNF- α 和 TNF- β 两种。TNF- α 和 TNF- β 有相似的活性，分别由活化的单核巨噬细胞和淋巴细胞产生。TNF- α 来源极其广泛，单核巨噬细胞、淋巴细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等多种细胞均具有产生 TNF- α 的能力。

研究显示，HSC 的凋亡可以被 TNF- α 抑制，表明 TNF- α 通过抑制活化的 HSC 凋亡来促进肝纤维化。在肺纤维化的研究中发现，TNF- α 具有双重作用：在短期内，肺纤维化的发生可以被内源性 TNF- α 促进，但长期过表达的 TNF- α 可抑制肺纤维化，其原因尚需进一步研究；在系统性硬皮病患者中，TNF- α 的受体 p55 呈显著高表达，发挥抑制基质金属蛋白酶表达和胶原降解的作用。

4. 血小板源性生长因子

血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 在受到外界刺激时会被释放入血。PDGF 对于成纤维细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞等间叶组织来源的细胞具有特异性作用，刺激细胞分裂、生长。在创面愈合过程中，PDGF 是在早期就出现的生长因子。研究认为 PDGF 直接作用于成纤维细胞，促使其趋化和分裂，以此来促进伤口愈合。

PDGF 在纤维化疾病中也发挥作用。以 PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C 和 PDGF-D 四个单体为基础，PDGF 家族包括 PDGF-AB、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD 等多种同源和异源二聚体。PDGF-A、PDGF-C 和 PDGF-D 可以通过上调 TGF- β mRNA 的表达来参与纤维化的过程。

PDGF 是 HSC 的最强丝裂原，其表达增加是 HSC 激活的早期标志，参与肝纤维化的发生发展；动物实验发现，对肺纤维化而言，PDGF-AA 和 PDGF-BB 在成纤维细胞中有高表达，提示二者参与肺纤维化的发生发展；在肾纤维化中，PDGF-CC 及 PDGF-DD 均可见表达，其在纤维化过程中发挥类似于 PDGF-BB 的作用；PDGF 及其受体的特异性阻滞剂可能抑制内膜再生，以此来参与血管、心肌纤维化的进程。

5. 白介素

由单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞分泌的白介素 (interleukin, IL) 是指在免疫细胞间相互作用的淋巴因子，具有多种非特异性免疫调节作用，白介素在细胞间传递信息，激活与调节免疫细胞，如介导 T、B 细胞活化、增殖与分化，在炎症反应中发挥重要作用。

配偶体 Smad (Smad4, Smad10) 和抑制性 Smad (Smad6, Smad7)。Smad 蛋白主要包括三部分: 高度保守的氨基端 MH1、高度保守的羧基端 MH2 以及中间富含脯氨酸的间隔区 L (linker)。在受到外界信号 (如 TGF- β) 刺激时, MH2 区受体磷酸化, 进而解除 MH1 区抑制, 导致受体调节性 Smad 活化, 进而与共配偶体性 Smad 结合成二聚体进入细胞核, 之后与脱氧核糖核酸 (DNA) 核苷酸序列上的 Smad 结合元件 (smad binding elements, SBE) 结合, 发挥促进或抑制基因表达的作用。研究表明, Smad 蛋白参与了多种纤维化过程。

在心肌纤维化中, 可以观察到随着 TGF- β 的上调, Smad2/ Smad3 和 Smad1/ Smad5 信号通路被激活, 同时血管紧张素 2 (Ang2) 可以刺激 Smad2/Smad3 和 Smad4 的表达, 协同 TGF- β 影响心肌纤维化。在肾间质纤维化中也发现 Smad2 和 Smad3 的磷酸化水平上调, 提示 Smad2 和 Smad3 在肾纤维化中发挥作用。

在肾纤维化中, TGF- β /Smad 通路介导了 Ang2 参与的上皮间质转化过程, Smad3 蛋白的抑制可以减轻肾纤维化的程度。同时, Smad7 可拮抗 Smad2/Smad3 的作用, 相关研究表明, 肾纤维化患者 Smad7 降解提高, Smad2/Smad3 磷酸化增强, 进而加重肾纤维化。

在心脏纤维化中, TGF- β /Smad 通路可以上调纤连蛋白和重组人 CTGF 的表达, 加重 ECM 沉积, 促进心脏纤维化。动物实验发现转染 Smad7 可以阻断 TGF- β 诱导的纤连蛋白和重组人 CTGF 表达, 延缓心肌纤维化发生。

2.Wnt 通路

Wnt 基因是小鼠乳腺癌中克隆出的一种原癌基因, 以其中的保守序列设计引物, 运用聚合酶链式反应 (Polymérase Chain Réaction, PCR) 技术发现了大量 Wnt 家族成员。Wnt 信号通路通过靶细胞上的受体来发挥作用。现在研究认为, Wnt 信号通路与胚胎的发育和肿瘤生长密切相关。Wnt 信号通路主要通过经典及非经典两种途径发挥作用, 其中经典途径在组织纤维化中有较重要的作用。

Wnt 蛋白包括 Wnt3 和 Wnt3a、WntSa 和 WntSb、Wnt7a 和 Wnt7b 等多组由 *Wnt* 基因编码的分泌型糖蛋白。它们虽有差异, 但都同时具有自分泌调节和旁分泌调节的作用。Wnt 蛋白受体主要有 7 次跨膜卷曲蛋白 (Frizzled, Fzd) 受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low density lipoprotein receptor related proteins 5/6,



LRP5/6) 两种。其中 Fzd 受体是 Wnt 蛋白重要的特异性受体, LRP5/6 则主要在经典的 Wnt 途径中发挥协同 Fzd 受体的作用, 共同将信号传至细胞内; 之后通过散乱蛋白 (Dishevelled)、糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase-3, GSK-3)、结肠腺瘤性息肉蛋白及轴蛋白等在内的多种信号分子的相互调控发挥作用。

在特发性肺间质纤维化中, Wnt/ β -catenin 信号通路与其关系密切: Wnt7b 在纤维性变组织中为高表达; Wnt 配体参与了胶原合成过程; 在动物实验中使用 β -catenin 信号通路抑制剂后, 可以干扰肺纤维化的形成。

在肝纤维化中, 经典 Wnt 信号通路激活 HSC 参与了肝纤维化的形成; 非经典 Wnt 信号通路则诱导 HSC 基因和表型的改变; 外源性 Wnt5a 蛋白促进 HSC 的增殖, 参与肝纤维化的形成。

在肾纤维化中, 作用于肾间质细胞, 通过 TGF- β 及 Smad3, 可以激活部分 Wnt 信号通路, 参与了肾纤维化的发生; 动物实验发现抑制 Wnt 通路可以减轻肾纤维化的程度。

在心肌纤维化中, Wnt 诱导的分泌型蛋白-1 是促进增生及纤维化的生长因子, 受到 β -catenin 水平的调控, 参与心肌纤维化过程。有研究表明, 心肌成纤维细胞的生成受到 Wnt1/ β -catenin 信号通路的影响。

Wnt 信号通路的异常活化与皮肤纤维化的发生与进展具有一定关系, 其可能机制是 TGF- β 通过 Smad 信号转导通路实现对 Wnt/ β -catenin 通路上调, 启动细胞增殖分化因子的转录和表达, 进而促进成纤维细胞的胶原分泌, 最终导致瘢痕形成。

(三) 其他

1. 基质金属蛋白酶

在胶原降解过程中, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 及基质金属蛋白酶抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 发挥了重要作用。到目前为止, 有 20 多种基质金属蛋白酶被命名, 主要分为 4 类: ①胶原酶 (MMP-1, MMP-8, MMP-13); ②明胶酶 (MMP-2, MMP-9); ③基质水解酶类 (MMP-3, MMP-10, MMP-11); ④膜型酶类 (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17)。

MMPs 具有多种特征, 主要有以下 5 个方面: ①共同分享一个分子区域结构;

②可被 TIMPs 所抑制；③以酶原形式分泌；④能裂解 ECM 组分；⑤酶的活性与分子部分缺失有关。MMPs 的功能有以下几个方面：激活别的 MMPs，降解 ECM，在细胞迁移、伤口愈合、血管形成和组织塑性中发挥作用。

TIMPs 具有 2 个功能区，通过与 MMPs 相关位点结合发挥作用。其主要功能有 2 个方面：①抑制 MMPs 活性；②调控细胞增殖和凋亡。

MMPs、TIMPs 系统受到多种转录因子调节，它们之间相互影响，形成复杂的调节关系。这些转录因子可以被 ECM 成分或原癌基因产物激活，进而调控 MMPs 与 TIMPs 的表达。

在 ECM 降解中起关键作用的 MMPs 为 MMP-1、MMP-2、MMP-3 和 MMP-9。研究认为，MMPs 在肝纤维化早期主要表现为 MMP-2 增加，但其活性变化不大，主要降解正常基底膜，同时促进 HSC 活化，推进纤维化，随着肝纤维化的进展，MMPs 表达下降，胶原降解减少，ECM 增长，纤维化发生；肺组织早期以 MMP-9 的活性升高为主，后期则以 MMP-2、Pro-MMP-2 为主；肾小球内细胞的增生水平与 MMP-9 的表达及活性有关，在动物模型中发现 MMPs 活性下降而 TIMPs 的表达增强。

2. 肌成纤维细胞

肌成纤维细胞 (myofibroblast, MF) 的产生发生在创伤愈合及器官损伤修复过程中。伴随着肉芽组织的生成，成纤维细胞也开始产生。此时，可以发现有部分细胞表现出平滑肌细胞的结构特征，这类细胞就被称为肌成纤维细胞。在光学显微镜下观察可以发现其与成纤维细胞具有相似的特征，但同时又有自己的独特形态。肌成纤维细胞的超微结构有 3 个主要的特征：①应力纤维；②纤维连接复合体；③细胞连接。

在肺纤维化中，肺间质成纤维细胞、肺泡上皮细胞和循环纤维细胞等可以分化为肌成纤维细胞，而肌成纤维细胞可以造成肺泡上皮损伤。与此同时，其可以通过表达 TIMP-1/ TIMP-2 来抑制胶原纤维的降解，造成细胞外基质沉积。

在肝纤维化中，静息状态肝星状细胞、肝脏上皮细胞和骨髓间充质干细胞等可以分化为肌成纤维细胞；肌成纤维细胞可以被肝脏中的多种细胞因子作用，调控其增殖，造成胶原降解减少，导致肝细胞功能损害。这些作用循环进行，在不进行人工干预的情况下，逐渐造成 ECM 沉积，导致肝纤维化。此外，TGF- β 、血管内皮生长



因子、TNF- α 等多种细胞因子可以通过肌成纤维细胞来发挥自分泌与旁分泌作用，加重肝纤维化。

在肾纤维化中，肌成纤维细胞可以被肾间质成纤维细胞分化而来，进而产生各型胶原及糖蛋白等，并且分泌金属蛋白酶组织抑制剂，使ECM产生增加和分解减少，最终造成ECM沉积，导致肾间质纤维化。

3. 肾素-血管紧张素

肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system, RAS）存在于血管壁、心脏、中枢、肾脏和肾上腺等组织中。正常情况下，RAS在心血管系统的发育、电解质和体液平衡的维持以及血压调节方面具有重要作用。

近来研究发现，在心肌、血管平滑肌、肾等多种组织中均有肾素及血管紧张素原的基因表达，同时血管紧张素转换酶和Ang2的受体也存在于这些组织中。这证明了在心血管等器官中存在相对独立的局部RAS，在局部调节中相比于循环RAS可能有着更重要的作用。

研究表明，Ang2的基因具有促炎及促纤维化的作用，参与多种纤维化过程。Ang2能够促进心血管及肾纤维化，同时导致微血管的硬化和炎症；在肝纤维化中，Ang2不但直接刺激HSC，还会通过加重氧化应激，间接刺激HSC，使其合成胶原的能力增强，加重肝纤维化；Ang2能促进肺泡上皮细胞的凋亡和肺成纤维细胞的增殖，加重肺纤维化的程度。

4. 腺苷受体

腺苷是一种内源性嘌呤核苷酸，可以直接进入心肌磷酸化成腺苷酸，参与能量代谢，同时还参与扩张冠脉血管，增加血流量。腺苷影响不同细胞的多种生理过程，可以在多数组织中发现腺苷受体（adenosine receptors, ARs）或者和ARs相关的变化。大多数情况下，腺苷通过ARs发挥作用。ARs属于G蛋白偶联受体超家族，包括A1R、A2aR、A2bR和A3R四种亚型。ARs在多种纤维化疾病中发挥着不同作用。

在肺纤维化中，A1R作为炎症因子参与支气管狭窄导致的肺纤维化疾病；A2aR与炎症相关，在哮喘中可能发挥作用；A2bR可以诱导肺成纤维细胞的分化。

在肝纤维化中，A2aR上调cAMP-PKA信号通路，诱导I型和III型胶原的生成，参与肝纤维化。

在肾纤维化中, A1R 介导的 cAMP 信号通路在肾内反应性缺血中起作用, 参与纤维化的发生; 激活腺苷 A2aR 可增加肾脏血流。研究表明 A2aR 激动剂或者 A2bR 阻断剂都可改善肾功能, 缓解肾纤维化的发生, 提示 A2aR 与肾纤维化相关。

在心肌纤维化中, A2bR 可以减少胶原蛋白的产生, 在心肌纤维化中起保护的作用; 激活 A1R 则可减慢心率和降低心肌收缩性, 发挥保护心肌的作用。

在皮肤纤维化中, 腺苷刺激胶原合成, 从而促进愈合, 加重皮肤纤维化症状; CD39 和 CD73 是 A2aR 发挥作用的重要因子之一, CD39 及 CD73 的缺失可缓解纤维化进程。

5. MicroRNA

MicroRNA (miRNA) 广泛存在于真核生物细胞中, 同其他的寡核苷酸相对比, miRNA 主要有三大不同点: ①是由不同于 mRNA 的独立转录单位表达的, 其没有开放阅读框和蛋白质编码基因的特点; ②在 3' 端有数个碱基的变化; ③成熟 miRNA 在 3' 端具有独特的序列特征。

miRNA 的基因转录不同于其他基因, 其在人体内靶向性的作用于 mRNA 从而参与基因转录后表达的调控, 而并不会直接翻译成蛋白质。miRNA 与 mRNA 的配对并不是唯一的, 它们之间可以相互配对组成多种组合, 形成错综复杂的调控网络。

miR-208 是在心脏组织中特异性表达的 miRNA 之一, 其在心肌细胞的增生和心肌的纤维化过程中发挥作用; miRNA-21 具有调节心肌细胞存活和释放细胞因子的作用, 选择性地在衰竭心脏的成纤维细胞中升高; miR-133 和 miR-30 则通过直接下调结缔组织生长因子来降低胶原水平, 影响心肌细胞外基质的重塑。

在特发性肺纤维化组织中发现了 miR-126 及 miR-203 等 46 种 miRNAs 的差异性表达; miR-21 在特发型肺纤维化患者中的表达增高, 具有调节肺成纤维细胞的活化的功能。

在纤维化肝脏中发现包括 miR-325-5p、miR-138、miR-143、miR-15b、miR-16、miR-122 等 21 个 miRNA 的差异性表达; 相关研究表明, miR-150 和 miR-194 可通过抑制靶蛋白 c-myc 和原癌蛋白 rac1 来抑制 HSC 的活化, 参与肝纤维化。

在肾纤维化中, 发现 miR-377 明显上调, 间接增加了纤维蛋白的产生, 促进了肾纤维化; 成纤维细胞中的 miR-29 过表达可以使胶原合成减少; miR-192 调控细胞



外基质的产生,在糖尿病肾病中发挥作用。相关研究表明,miR-200 在则可以调控上皮间充质转化来参与肾纤维化。

在研究增生性瘢痕与正常皮肤 miRNA 的差异表达谱时发现,包括 miR-451、miR-223、miR-363、miR-29、miR-564、miR-936 等多种 miRNA 的差异性表达;其中 miR-29b 的过表达降低了 I 型胶原蛋白的表达,参与纤维化过程。

第五节 纤维化的治疗

现在对于多数纤维化疾病的治疗并没有非常有效的方法,同时不同器官的纤维化的治疗之间有所不同,例如:肺纤维化的治疗常用激素、替代疗法或器官移植等方法;心肌纤维化的治疗则以缓解症状、改善心脏功能为主,常用 β 受体拮抗剂等;肝纤维化的治疗则以保护肝细胞为主,常用甘草酸二铵和多烯磷脂酰胆碱等药物;肾纤维化的治疗主要以处理原发病、替代疗法和对症治疗为主;口腔黏膜下纤维性变则主要以激素注射治疗、手术治疗来改善症状为主。

药物治疗组织器官病变的结果可以认为有 2 种,即逆转和停滞。而从这多种多样的治疗方法中,我们可以看出纤维化的治疗多以对症处理、预防及遏制病情继续发展为主,并没有可以逆转病情进展的有效治疗方案;相应地,一旦组织病变到了非常严重的程度,就只能以器官移植、功能替代等方法来处理。纤维化造成了患者经济、精神及肉体上的多重损伤。针对这个问题,逆转纤维化进展将成为本领域的研究热点。

一般认为,纤维化的进展伴有不同程度的炎症反应,针对炎症反应的过程来逆转或者遏制纤维化的发展是其中之一研究方向,但其结果不具有决定性。首先,针对局部的炎症反应,抑制病情,使糖皮质激素被广泛应用于临床,发现其不具有普遍有效性,对于口腔黏膜下纤维化、部分肺纤维化等,其具有一定缓解症状、逆转黏膜纤维化的功能,但是对于一部分特发性肺纤维化,应用糖皮质激素可能导致严重副作用而加剧患者症状。其适应证难以有效区分,在临床应用多以经验性治疗为主。

随着纤维化研究进展的不断深入,取得了相应的成果,大量生长因子、信号通路的特异性拮抗剂和单克隆抗体等治疗方案被应用于临床,然而其效果并不如人意。

由于纤维化发生发展过程受到复杂网络调控,多因素之间相互影响,单一调节难以影响整个纤维化过程,而对于多条信号通路的调节又难以协调控制,使其研究进展缓慢。因此,多通路、多靶点的研究是未来治疗纤维化疾病的方向。

参考文献

- [1] 于世凤.口腔组织病理学.7版.北京:人民卫生出版社,2012.
- [2] 王建枝,殷莲华.病理生理学.8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [3] 陈谦明.口腔黏膜病学.4版.北京:人民卫生出版社,2012.
- [4] 葛均波,徐永健.内科学.8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [5] 李玉林.病理学.8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [6] 董瑞.中西医结合诊治肺纤维化.北京:人民卫生出版社,2009.
- [7] Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. Eur J Heart Fail, 2017, 19 (2): 177-191.
- [8] Vigeland CL, Hughes AH, Horton MR. Etiology and treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med, 2017, 123: 98-104.
- [9] Tilakaratne WM, Ekanayaka RP, Warnakulasuriya S. Oral submucous fibrosis: a historical perspective and a review on etiology and pathogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2016, 122 (2): 178-191.
- [10] 刘茗心,陈菊屏. Wnt 信号通路 with 肺纤维化的研究进展. 现代医药卫生, 2016, 32 (1): 83-85.
- [11] 陈霄瑜,杨长青.肝纤维化发生机制研究新进展.实用肝脏病杂志,2016,19 (1): 121-124.
- [12] 杨凤,王和,吕雄文,等.腺苷受体在纤维化疾病发病中的作用研究进展.中国药理学通报,2015,31 (4): 445-448.
- [13] 熊维宁,聂静,孙瑞娟,等.脏器纤维化:一个重要的病理生理过程.中国科学基金,2015 (3): 172-177.
- [14] 李习雄,胡冠英,苗维纳.槟榔提取物对口腔黏膜下纤维性变微血管影响的研究进展.湖南中医杂志,2015,31 (6): 198-200.



- [15] 梁艳, 王皓, 杨再兴, 等. 上皮间质转化在纤维化疾病中的研究进展. 中国实验诊断学, 2013, 17 (8): 1530-1534.
- [16] 于天水, 官大威, 马勇. 肌成纤维细胞在纤维化疾病中的研究进展. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22 (2): 167-171.
- [17] 徐清, 罗龙飞, 雷铁池. 系统性硬皮病伴纤维化改变机制研究进展. 临床皮肤科杂志, 2013, 42 (6): 383-385.
- [18] 申宽宏, 黄东. miRNA 在纤维化疾病中的研究进展. 中国临床解剖学杂志, 2013, 31 (6): 724-726.
- [19] 李明亮, 杜洁, 戴英波. 肾纤维化信号通路的研究进展. 医学综述, 2013, 19 (18): 3275-3278.
- [20] Sohrabpour AA, Mohamadnejad M, Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36 (9): 824-832.
- [21] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. Lancet, 2012, 379 (9818): 815-822.
- [22] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. Nat Med, 2012, 18 (7): 1028-1040.
- [23] 王禹川, 丁燕生, 刘梅林. 不同因子致心肌纤维化分子学机制. 医学综述, 2012, 18 (17): 2736-2740.
- [24] 潘有禄, 黄文海, 沈正荣, 等. 肺纤维化发生机制及治疗研究进展. 中国药理学杂志, 2012, 47 (23): 1873-1876.
- [25] 彭解英, 孟庆玉, 李继佳. 口腔黏膜下纤维性变的诊断研究进展. 中国实用口腔科杂志, 2011, 4 (2): 72-75.
- [26] 王燕, 陆伦根. 纤维化疾病的分子机制和治疗研究进展. 内科理论与实践, 2011, 6 (3): 246-248.
- [27] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell, 2009, 136 (2): 215-233.
- [28] Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. Mucosal Immunol, 2009, 2 (2): 103-121.

(制图: 中南大学湘雅口腔医院)

第二章

口腔黏膜组织学与发育

第一节 口腔黏膜的结构

皮肤为体表提供干性被覆；黏膜是指与外界相通的体腔表面被覆组织，为消化道表面提供湿性衬覆。口腔黏膜（oral mucosa）覆盖于口腔表面，前与唇部皮肤相连，后与咽部黏膜相连。口腔黏膜在解剖学上位于皮肤与消化道黏膜之间，在形态结构上也有两者特性的表现，但由于其所处特殊环境和部位的不同及行使的特殊功能，口腔黏膜在组织结构上不仅与皮肤及消化道黏膜有所区别，且处于不同部位的口腔黏膜也各有其自身的形态学特点。

上皮和固有层是口腔黏膜的基本结构。上皮与固有层的相接面呈波纹状，固有层突向上皮的部分称为结缔组织乳头，上皮突向固有层的部分称为上皮钉突或上皮嵴。上皮与固有层通过基底膜复合物紧密相接并互相分隔。部分口腔黏膜的固有层下还有黏膜下层。

（一）口腔黏膜上皮组织

口腔黏膜上皮为复层鳞状上皮，根据其位于不同的口腔解剖部位，可分为角化（keratinized）、不全角化（parakeratinized）与非角化（nonkeratinized）的复层鳞状上皮。牙龈与硬腭（均为咀嚼黏膜）为角化上皮，颊、口底、舌腹等部位的口腔黏膜（均为被覆黏膜）为非角化上皮。

口腔黏膜上皮主要由表皮角质形成细胞（keratinocytes, KCs）构成，除 KCs 外，还存在少量非角质细胞。KCs 构成口腔黏膜上皮的形状、厚薄，并排列成一定的结构。根据光学显微镜下 KCs 的形态与排列由深至浅将口腔黏膜上皮依次分为（图 2.1）：基底层（stratum basale）、棘细胞层（stratum spinosum epidermidis）、颗