综述与专论

特发性肺纤维化发病机制的研究进展

孔　勤,陈民利

(浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究中心,杭州　310053)

【摘要】 特发性肺纤维化是指以肺泡上皮细胞损伤、成纤维细胞大量增生和细胞外基质聚集增多为病理特征且病因不明的一类慢性间质性肺疾病。由于病因不清,目前发病率约为 16.3/100,000,且缺乏有效诊疗手段和治疗药物。肺纤维化对人体健康危害极大,愈后困难,存活率较低。因此加深对纤维化机制的阐明对于了解疾病的发生、发展和防治就显得十分必要,更是人类对健康的迫切要求。本文就近几年关于特发性肺纤维化发病机制的研究进展作一简要综述。

【关键词】 特发性肺纤维化;炎症反应;上皮细胞;成纤维细胞;机制
【中图分类号】R33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856(2012)08-0074-07
doi: 10.3969.j.issn.1671.7856.2012.008.017

Advances in Research of Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

KONG Qin, CHEN Min-li
(Laboratory Animal Research Center, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

【Abstract】 Idiopathic pulmonary fibrosis is one of a group of chronic interstitial lung diseases of unknown causes, and is characterized by alveolar epithelial cell injury, abnormal proliferation of fibroblasts and excessive deposition of extracellular matrix. There are limited therapeutic options, poor prognosis, low long-term survival rate and is associated with increasing incidence since the pathogenic mechanisms are elusive. This demands a better understanding of the molecular mechanisms underlying the pathogenesis. It is most essential to know the onset and progression of this disease, especially in relevance to human health. In this paper, we reviewed the advances in research of idiopathic pulmonary fibrosis.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis; Inflammation; Epithelial cells; Fibroblast; Mechanisms

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)又称为隐源性致纤维化性肺泡炎(cryptogenic fibrosing alveolitis, CFA),是一种慢性炎症性间质性肺疾病,以普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)为特征性病理改变且病因不明。主要表现为成纤维细胞灶(fibroblastic foci)的出现导致大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积,胶原积聚,肺泡结构破坏,最终导致正常肺组织结构的破坏,是一种慢性、进行性、不可逆转也是最常见的一种致命性肺疾病[1]。临床表现为进行性呼吸困难并伴有刺激性干咳,肺功能为限制性通气障碍,病情一般持续恶化,最终因呼吸衰竭而死亡。流行病学研究显示,IPF 发病率呈不断上升趋势,目前约为 16.3/100,000,且 3 年内急性恶化发生率为 20.7%[2,3]。由于发病机制不清,目前也没有确切有效的治疗方法,因此明确 IPF 的发病机制对于寻

[基金项目]浙江省科技专项(2006C17019);浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目。
[作者简介]孔勤(1988-),男,硕士研究生,研究方向:中药药理学。
[通讯作者]陈民利(1963-),女,硕士,教授,研究方向:实验动物与比较医学,E-mail: minlichen01@yahoo.com.cn。

找有效的治疗靶点是十分重要的。

研究已知肺纤维化主要是肺组织受损后修复调节失控、重建异常所引起的病变,在这过程中,一系列细胞因子和生长因子等表达异常、炎症反应、血管增生和重建、纤维蛋白溶解障碍、基质金属蛋白酶以及外界环境等因素导致的氧化应激都参与肺纤维化的发病过程。由此造成上皮细胞缺损、成纤维细胞增生和 ECM 积聚等主要病变,最终结果是成纤维细胞替代了行使正常功能的肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells, AECs),导致了纤维化的发生。以下就近年 IPF 研究较充分的发病机制作一简要综述。

1 炎症反应(inflammation)与 IPF

长期以来,炎症在肺纤维化发病机制中的作用是最有争议的,过去 IPF 一直被认为是一种和慢性炎症相关的损伤反应,认为炎症是 AECs 受损后机体发生的应激反应[4,5],致病因素随呼吸道进入肺部并直达肺泡,进而直接作用于肺泡或通过激活炎性细胞和淋巴细胞等进一步损伤。不管人类肺纤维化还是实验动物纤维化的模型,其发生都表现出与肺部慢性炎症有着一定的关系。在肺部损伤的早期阶段都会伴随着粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞(macrophage, Mφ)的浸润[6]。这些免疫细胞被认为是许多细胞因子的来源,可直接或间接激活成纤维细胞进而导致肺纤维化的发生。如 IL-17A 作为一种促炎细胞因子可参与机体的各种免疫反应,Mi 等发现 IL-17A 可通过依赖和非依赖转化生长因子(transforming growth factor-beta, TGF-β)机制来参与肺纤维化的发生发展[7]。虽然许多炎性细胞在纤维化疾病中的确切机制目前并不明确,尤其是在 IPF 中,但中性粒细胞和 Mφ 似乎都起着重要的介导作用[8],除此以外,被激活的间质细胞本身也具有很强的趋化单核细胞和中性粒细胞的活性,因为其能够产生炎性趋化因子和细胞因子,这些细胞能够有效的招募和激活炎症细胞游离到损伤部位进而发挥下一步的作用。另外,中性粒细胞具有释放高浓度氧自由基和蛋白酶作用,而这又将对上皮细胞产生进一步的损伤,这可能是 IPF 发病机制之一[9]。实验研究表明,在肺损伤早期,肺组织活体检查或支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中,对抗外来刺激的第一反应原——中性粒细胞和 Mφ 有明显浸润现象,且与肺纤维化的程度密切相关[10]。

在整个 IPF 发生过程尤其是早期的炎症阶段,诸多细胞因子也参与其中。从某种意义上说,肺纤维化的发生是从上皮细胞受损、炎症细胞浸润和细胞因子网络调控失衡而开始的。对 IPF 患者肺组织研究发现,TGF-β 在肺纤维化早期主要是由肺泡巨噬细胞分泌,当出现成纤维细胞灶时,大量增生的Ⅱ型肺泡上皮细胞(Type Ⅱ alveolar epithelial cell, AT-Ⅱ)过度表达 TGF-β,目前是肺纤维化研究热点和治疗药物开发的靶点之一,且 TGF-β 是现在已知最强的促 ECM 积聚诱导因子,尤其是 TGF-β1。早在几十年前,Sime PJ 等研究人员使用腺病毒使大鼠气道上皮细胞中过表达 TGF-β1,发现大鼠支气管周围有纤维化发生且 ECM 急剧增多,另外纤维连接蛋白表达上调[11]。近十年研究表明,TGF-β 可以促使上皮间质转化(epithelial-mesenehymal transition, EMT)[12-15]和成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,进而导致 ECM 积聚;为了探究 TGF-β 和 Mφ 在 IPF 发病中的作用,Murray 等条件性过表达小鼠 TGF-β 和抑制 Mφ,给予博来霉素后,发现此小鼠胶原积聚减少,明显表现出抗纤维化作用[16]。研究表明用特异 TGF-β 抑制剂也可明显下调肺纤维化相关指标,如 α-平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α-SMA),纤维连接蛋白等[17]。Degryse 等进一步确认了 TGF-β 信号在上皮-间质通路中的重要作用,发现特异缺失 TGF-β 受体 2(TGF-βR2)的小鼠在给予博来霉素后,上皮细胞成活率显著提高,成纤维细胞数量下降和总胶原含量降低[18]。同时 TGF-β 还可刺激成纤维细胞合成 ECM、抑制基质蛋白酶的酶解、抑制肌成纤维细胞凋亡,这些作用都会进一步导致肺纤维化的发生。

此外,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)在 IPF 中作为一种强有力促纤维化因子而存在,AECs 受损时会释放出 TNF-α;在博来霉素诱导的纤维化模型中,其表达显著升高[19]。且较早研究表明硅石粉诱导的肺纤维化中,受损的 AECs 会释放出 TNF-α,肺组织中 TNF mRNA 含量也大量升高,用 TNF 抗体或者 TNF 拮抗剂可以明显的抑制胶原积聚和纤维化的发生[20]。但最近的一项研究发现 TNF-α 可以促进博来霉素诱导的肺纤维化消除并能明显减轻炎症细胞浸润,其机制可能与调节和改善肺组织微环境有关[21]。此外,Borthwick 等研究发现 TNF-α 可以抑制 EMT[22],推

测 TNF－α 发挥不同作用可能与实验中纤维化的诱导方法有关。Sandra 等研究发现在无炎症情况下调节性 T 细胞(regulatory T-cell, Treg)促进肺纤维化的发生是通过分泌血小板源生长因子(platelet-derived growth factor-beta, PDGF-β)来实现的[23]。PDGF 在肺泡巨噬细胞、支气管上皮细胞和肌成纤维细胞中都有表达,PDGF 受体由 α 和 β 两类亚单位构成。研究表明 PDGF 是强烈的间质细胞趋化物,可刺激成纤维细胞增殖与 ECM 沉积[24]。M. Kishi 等进一步研究发现 PDGF 发挥促纤维化作用是通过 PDGF-α 和 β 起作用的,且特异性阻断 PDGF-β 受体可能更有利于纤维化的消除[25]。

此外,结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)一直被认为是一种和组织纤维化密切相关的细胞因子之一。在 IPF 患者体内检测出 CTGF 含量有增高迹象,包括肺组织和 BALF,主要集中在增生的 AT-II 和被激活的成纤维细胞中,且 CTGF 过表达的大鼠会有轻微和短暂的纤维化迹象产生,但这一过程需要组织金属蛋白酶抑制剂－1 的参与[26]。Alapati 等研究发现支气管肺发育不良的新生大鼠肺组织中 CTGF 表达增加;且在高氧环境中会出现肺性高血压等症状,当给予 CTGF 单克隆抗体之后,症状明显减轻,这提示 CTGF 在这一发病环节中起着一定的作用[27]。Wu 等发现呼吸道上皮细胞 CTGF 过表达小鼠肺泡壁增厚且肺泡毛细血管形成受阻,同时 α－SMA 和纤维连接蛋白表达上调、胶原积聚增多,这提示 CTGF 过表达可以破坏肺泡形成并诱发纤维化的发生[28]。同样的,趋化因子在 IPF 发病过程中也扮演着十分重要的角色。Russo 等研究特异趋化因子结合蛋白(evasin－1)对博来霉素诱导的肺纤维化作用时,发现 CCL3 和巨噬细胞炎性蛋白－1α(macrophage inflammatory protein－1α, MIP－1α)显著降低,除此之外,淋巴细胞数量和 TNF－α、TGF－β 含量等亦有下降[29]。综上所述,细胞因子可能是以某种网络通路来参与 IPF 的发生,他们各自有着自己的特点但又彼此相互关联、相互作用,共同在 IPF 的过程中发挥着不同的作用,但由于发病机制的复杂,我们还需要在细胞因子相互作用的问题上加以更深的研究。

然而近年研究表明炎症反应并不是 IPF 发生所必需,而只是在早期发挥了一定的推动作用。有研究表明,长期应用强效抗炎和免疫抑制药物并不能减轻肺组织损伤程度和减缓病程[30,31];另外,炎症反应程度和肺纤维化严重程度并不具有相关性[32],且机体在缺乏免疫抑制时仍然可以通过效应 T 细胞(effector T-cell, Teff)发挥促纤维化作用[23]。研究表明,炎性细胞的浸润并非是 IPF 主要病理学特征;相反,早期以炎症较为明显的间质性肺疾病,如过敏性肺炎,后来往往并不发展为肺纤维化。这些研究结果都表明炎症并不是 IPF 发生的原发性机制,故近年有学者提出新的假说,即 IPF 的发生是与炎症无关的、独立于炎症之外的一种异常修复反应。但目前也没有充足的证据来说明炎症是完全不参与肺纤维化的发生发展,且对损伤和修复失调的机制也没有完全阐明,即目前排除炎症不参与肺纤维化的发生还为时尚早。

另一方面,对于炎症的作用有争议反映了我们对 IPF 成因和机制认识的不完全。有学者认为[33]炎症反应发生的时间可能决定其在 IPF 发病中的作用,早期时炎性细胞的浸润可激活 TGF－β 等因子释放并随后促进纤维化的发生[34];疾病后期出现炎性细胞有抑制细胞增殖和清除细胞碎片等效应,这些机制可有效的帮助组织修复,此时的炎症反应发挥了抗纤维化的作用而且这也是组织正常修复的一个阶段。我们的工作也表明了在诱导实验性肺纤维化时,一开始给予抗炎药进行干预,结果发现炎性细胞浸润明显较少,肺泡结构基本正常,有一定的缓解纤维化症状。综上,我们对于炎症在 IPF 中的机制研究虽然取得了一定的成果,但仍然有许多问题没有解决,可能和炎症反应是一种非特异性的固有免疫方式有关,明确炎症在 IPF 发病过程中的确切机制对于 IPF 的预后和治疗有着很积极的意义。

2 肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cell, AECs)损伤与 IPF

AECs 在 IPF 发病中的作用一直广受关注。对肺纤维化患者和实验动物模型超微结构研究表明 AECs 的损伤是 IPF 发病的最初病变[35]。肺泡－毛细血管屏障是实现肺表面气体交换的场所,该屏障主要由 I 型肺泡上皮细胞(type I alveolar epithelial cell, AT-I)、毛细血管内皮细胞及其基底膜所组成,当受到外界刺激时,屏障系统就会启动损伤修复机制来帮助基底膜等的重建,恢复该屏障的完整性。其中最重要的环节就是通过 AECs 的迁移、增殖和分化来使受损的 AECs 迅速再上皮化以恢复其正常结构和功能。但关于 AECs 是如何迁移以及通过恰

当的信号途径来实现这一行为,目前这一机制并不清楚,有学者认为 AECs 是使用一种相当保守的信号和细胞骨架迁移来实现的。

但在 IPF 中,这一修复机制出现紊乱,AECs 表现出 AT-I 损伤,AT-II 增生肥大,进而造成肺表面活性物质(pulmonary surfactant)异常表达和肺泡塌陷。

肺表面活性物质主要由 AT-II 产生,主要功能是降低肺泡液 - 气界面的表面张力而使肺泡回缩力减小,同时增加肺顺应性。肺表面活性物质中约含有 10% 的蛋白成分,其中有四种特异性肺表面活性物质结合蛋白(surfactant-associated protein, SP),分别为 SP-A、SP-B、SP-C 和 SP-D。最近研究结果表明 SP-A 在调节肺组织炎症反应、细胞凋亡和上皮细胞完整性方面具有重要作用[36]。研究人员用野生型(wild type, WT)小鼠和 SP-A 敲除小鼠($SP\text{-}A^{-/-}$)分别给予博来霉素刺激诱导肺损伤,结果发现 $SP\text{-}A^{-/-}$ 小鼠具有更高的死亡率;同时炎性细胞浸润程度也较深,亦有肺水肿出现。体外检测细胞凋亡情况也发现 $SP\text{-}A^{-/-}$ 小鼠在博来霉素刺激后 AECs 凋亡率明显高于 WT 小鼠。King 等通过直接和间接诱导肺损伤 WT 小鼠和 $SP\text{-}D^{-/-}$ 小鼠,发现 $SP\text{-}D^{-/-}$ 小鼠 IL - 6 和 TNF - α 水平显著低于 WT 小鼠,粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)水平低于 WT 小鼠 5 倍[37]。由此提示在间接肺损伤时期,SP-D 抑制炎症反应和外周单核细胞的迁移可能是通过 GM-CSF 途径实现的。Sisson 等腹腔注射给予白喉毒素受体失活的转基因小鼠白喉毒素以特异性造成 AT-II 损伤,结果发现羟脯氨酸含量显著上升且大面积组织损伤并伴有肺泡萎缩的现象,进而导致肺纤维化的发生[38]。最新研究发现条件性敲除小鼠 AECs 中蛋白酪氨酸磷酸酶家族中的 Shp2(Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase, Shp2)后,小鼠肺表面活性物质显著下降、板层小体减少、AECs 凋亡增加并伴有纤维化迹象[39]。此外,研究发现 $SP\text{-}D^{-/-}$ 小鼠肺组织中有较高的炎性细胞浸润和促纤维化因子(TGF - β1 和 PDGF-AA),且来源于骨髓中的纤维细胞有着较高的 CXCR4[40]。以上都提示 AECs 功能结构及肺表面活性物质在肺纤维化的发病过程中有着重要作用,但目前来说研究主要是集中在体外动物实验水平上,且模型较为单一,我们需要更多的基础和临床研究去证实这一机制,但这些工作对于我们研究 IPF 是至关重要的。

在 AECs 损伤修复过程中,不可避免的会引起血管的破裂和血溶物的外渗,这个环节可提供一个短暂的 ECM 积聚过程使修复开始,参与凝集反应的启动剂和抑制剂紧密调节着损伤部位的纤维蛋白含量。在通常情况下,AECs 需消除纤维蛋白屏障进而迁移到裸露的损伤部位进行修复反应;相反的,在 IPF 发生过程中,研究发现肺组织中有着高浓度的促凝物质,更重要的是,AECs 似乎也起着增加促凝物质和抗纤维蛋白溶解的作用,这一作用提示 AECs 的促凝作用可能会进一步引发 IPF 的发生。且近年对中药丹参中提取的酚酸类成分 - 丹酚酸 A(salvianolic acid A, SAA)的研究发现其可以显著抑制血小板的聚集和血栓形成,猜测其是否可能阻止血液中的纤维细胞与内皮细胞的接触,进而抑制其迁移到肺泡内部起到缓解纤维化的作用[41,42]。研究发现 Kubo 等在研究抗凝血药物对 IPF 患者的作用时发现添加抗凝药组患者 3 年存活率显著提高(63% vs. 35%);两组患者急剧加重的发生率是相当的,但急剧加重患者中死亡率前一组明显高于后一组(71% vs. 18%)[43]。此外,在动物和人的纤维化肺组织中发现凝血因子 X 表达上升,尤其在支气管和 AECs 中[44]。这些机制的发挥均需要通过 AECs 内部一系列信号来实现,其中比较重要的有蛋白酶激活受体(proteinase-activated receptors, PARs),尤其是 PAR_1。同时研究发现在 IPF 患者中 PAR_1 表达增高,而缺失 PAR_1 的小鼠可有效抵抗抗博来霉素诱导的肺纤维化[45];此外,PAR_1 在肺成纤维细胞中激活后可上调 PDGF、CTGF 的水平并促进胶原合成和肌成纤维细胞的分化[46]。

3 成纤维细胞(fibroblast)/肌成纤维细胞(myofibroblast)与 IPF

成纤维细胞被认为是 IPF 发病过程中最主要的效应细胞,是 CTGF 家族中最多能的细胞,能分化成多种细胞表型,参与机体绝大多数组织和器官的修复重建。在正常生理情况下,体内有一系列调控因子对其生长进行精确调控保证 ECM 和胶原的合成与降解处与平衡状态。一旦有许多微小刺激持续激活 AECs,受损部位则产生大量细胞因子,诱导成纤维细胞迁移增殖。

在 IPF 发展过程中,与之发展关系最密切、最重要、最明显的肺组织形态学特征就是成纤维细胞灶的出现,其实 IPF 的组织病理学标志表现为 AECs

下有许多散在的被激活的成纤维细胞和肌成纤维细胞,深入于 ECM 之中。该病灶代表着活动性的纤维化区域,紧接着之后就会表现出 ECM 的异常积聚过程和随后的肺组织结构破坏。有研究发现成纤维细胞灶的形成被认为是 IPF 发病的前兆因素[47],但具体损伤的肺薄壁组织中成纤维细胞的激活和成纤维细胞灶的形成机制仍需要去研究。正常情况下,损伤修复的消退应该包括通过凋亡等形式使肌成纤维细胞数目降低,但问题是这一过程并不发生在 IPF 患者身上,尽管有实验表明来源于 IPF 的成纤维细胞在体外有自发凋亡过程[48]。这一复杂机制目前并不清楚,或许和细胞因子、生长因子以及 ECM 在肺泡微环境中的相互作用有关,从而促进了肌成纤维细胞在体内的持续存在。另外,金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的失衡会使 ECM 降解异常,这些都可促进纤维化的过程,总的来说即抗纤维化与抑纤维化之间的抗衡关系失调。

在肺损伤早期,肌成纤维细胞主要功能是分泌 ECM 来修复损伤的组织;在晚期,这些细胞就会通过前面提到的凋亡等途径而逐渐减少;相反,如果这些细胞和细胞灶持续增多和存在,就会产生一系列的负面作用,一方面是对 AECs 的正常再上皮化产生阻碍;另一方面是会造成 ECM 的紊乱和积聚。体外实验研究表明,IPF 来源的成纤维细胞能够产生血管紧张素诱导 AECs 的凋亡,这一过程在体内也有可能会发生。另外,肌成纤维细胞还可合成明胶酶 A 和 B,这是两种 MMP,它可降解基底膜,并导致 AECs 修复紊乱,同时也可促进成纤维细胞和肌成纤维细胞的迁移。

对于肺组织中成纤维细胞的来源现今没有统一的定论,但学者们普遍认为其主要来源于以下三方面:(1)肺组织中原有一些成纤维细胞通过活化增殖而来,这也是成纤维细胞来源最主要的一方面;(2)通过 EMT 途径而来的,即指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间充质细胞转分化的现象,这一概念首先是由 Greenberg G 和 Hay 于 1982 年提出[49]。且有研究发现丹酚酸 B(salvianolic acid B, SAB)有通过 TGF-β 抑制此过程的发生[50];但 Rock 等最新研究表明肺纤维化中许多间质细胞并不是来源于 EMT[51],这与以往的研究不相符,原因可能是研究所用细胞标记物不同以及某些基因在原代细胞、细胞系和体内的表达会发生变化,亦或许是纤维化的诱导方法不同,毕竟 EMT 来源的成纤维细胞只是少数;(3)来源于骨髓中纤维细胞的分化,这些骨髓间充质干细胞都具有成纤维细胞样表型。此外,近年有研究报道内皮-间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndoMT)亦可能是成纤维细胞来源之一[52]。当肺纤维化发生时,这些途径都会启动,造成肺组织中成纤维细胞积聚增多,从而导致纤维化的发生。

4 结语

由于 IPF 发病机制的不明确给现今的治疗带来了很大的困难,但通过实验研究我们可以发现有许多潜在的靶点值得去关注,由于肺泡及 AECs 受到损伤,机体需进行损伤修复,炎症反应亦参与其中,一旦损伤修复过度或者异常,就会引起一些趋化、激活成纤维细胞的细胞因子的释放,成纤维细胞异常增殖并伴有大量 ECM 的积聚,最终导致 IPF 的发生。我们对于这些分子机制和发病途径的理解不断的在变化发展,同时我们也深知 IPF 的复杂,这需要我们做更多的工作、加以更深的了解以得到系统的认知。

通过诸多相关动物实验和分子生物学的研究,目前已开发或正在研究的治疗 IPF 药物也正是针对以上的靶点,如抗炎或免疫抑制类药物、细胞因子抑制剂、成纤维细胞增殖抑制剂等等。还有一些针对 ECM、AECs 自我更新等潜在途径的治疗药物目前也在研究。值得一提的是,我国的传统中医药在这一方面也发挥着独特作用,其有着不良反应较少、耐受性好等优势,同时在中药中发现了许多可以缓解纤维化的成分,但由于成分之复杂,分子机制缺少或不足,这也是限制中药发展和走向国际的瓶颈之一。但需要注意的是目前的药物只是单一针对特定靶点的,此外,由于 IPF 的异质性可能会使 IPF 的适应能力增强,单一药物并不能起到很好的治疗作用,或许联合用药治疗可产生不同的效果,而且目前也没有一种药物可以终止或逆转 IPF 的发生。唯一可以延长病人存活时间的方法就是肺移植。此外,一些新的治疗手段如利用干细胞重建纤维化的肺组织或者 microRNA 特异性的基因沉默也逐渐被人们所研究,且特异性的基因敲除已经通过诸多动物实验得到验证了,转基因动物已经成为生命科学研究领域的一种重要手段。不管如何,IPF

是一种破坏性极大的疾病,我们需要比目前更好的治疗策略,更多的努力来探求更好的治疗方法来克服这一疾病。

参考文献:

[1] King TJ, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Lancet, 2011, 378(9807): 1949 - 1961.

[2] Navaratnam V, Fleming KM, West J et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U. K [J]. Thorax, 2011, 66(6): 462 - 467.

[3] Song JW, Hong SB, Lim CM et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome [J]. Eur Respir J, 2011, 37(2): 356 - 363.

[4] Kasper M, Haroske G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis [J]. Histol Histopathol, 1996, 11(2): 463 - 483.

[5] Moodley Y, Ilancheran S, Samuel C et al. Human amnion epithelial cell transplantation abrogates lung fibrosis and augments repair [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5): 643 - 651.

[6] Crystal RG, Bitterman PB, Mossman B et al. Future research directions in idiopathic pulmonary fibrosis: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(2): 236 - 246.

[7] Mi S, Li Z, Yang HZ et al. Blocking IL-17A promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis via TGF-beta1-dependent and -independent mechanisms [J]. J Immunol, 2011, 187(6): 3003 - 3014.

[8] Vitor J T. Mechanisms of Pulmonary Fibrosis [J]. Annu Rev Med, 2004, 55: 395 - 417.

[9] Cantin AM, North SL, Fells GA et al. Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Clin Invest, 1987, 79(6): 1665 - 1673.

[10] Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus [J]. Chest, 2007, 132(4): 1311 - 1321.

[11] Sime PJ, Xing Z, Graham FL et al. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung [J]. J Clin Invest, 1997, 100(4): 768 - 76.

[12] Kasai H, Allen JT, Mason RM et al. TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT) [J]. Respir Res, 2005, 6: 56.

[13] Kim JH, Jang YS, Eom KS et al. Transforming growth factor beta1 induces epithelial-to-mesenchymal transition of A549 cells [J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(5): 898 - 904.

[14] Yao HW, Xie QM, Chen JQ et al. TGF-beta1 induces alveolar epithelial to mesenchymal transition in vitro [J]. Life Sci, 2004, 76(1): 29 - 37.

[15] Marmai C, Sutherland RE, Kim KK et al. Alveolar epithelial cells express mesenchymal proteins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 301(1): L71 - 78.

[16] Murray LA, Chen Q, Kramer MS et al. TGF-beta driven lung fibrosis is macrophage dependent and blocked by Serum amyloid P [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(1): 154 - 162.

[17] Arribillaga L, Dotor J, Basagoiti M et al. Therapeutic effect of a peptide inhibitor of TGF-beta on pulmonary fibrosis [J]. Cytokine, 2011, 53(3): 327 - 333.

[18] Degryse AL, Tanjore H, Xu XC et al. TGF beta signaling in lung epithelium regulates bleomycin-induced alveolar injury and fibroblast recruitment [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300(6): L887 - 897.

[19] Soumyakrishnan S, Sudhandiran G. Daidzein attenuates inflammation and exhibits antifibrotic effect against Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in Wistar rats [J]. Biomed Preventi Nutriti, 2011, 1(4):236 - 244.

[20] Piguet PF, Collart MA, Grau GE et al. Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis [J]. Nature, 1990, 344(6263): 245 - 247.

[21] Redente EF, Cosgrove GP, Keith RC et al. TNF-alpha facilitates pulmonary fibrosis resolution through alternative programming of the lung microenvironment [J]. Am J Resp Crit Care, 2011, 183 (Meeting Abstracts): A2701.

[22] Borthwick LA, Parker SM, Brougham KA et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and airway remodelling after human lung transplantation [J]. Thorax, 2009, 64(9): 770 - 777.

[23] Lo RS, Lecocq M, Uwambayinema F et al. Platelet-derived growth factor-producing $CD4^+$ $Foxp3^+$ regulatory T lymphocytes promote lung fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(11): 1270 - 1281.

[24] Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(4): 255 - 273.

[25] Kishi M, Nishioka Y, Azuma M et al. Anifibrotic effects of APA5 And APB5, blocking antibodies specific for PDGF receptors on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. Am J Resp Crit Care, 2010, 181(Meeting Abstracts): A1999.

[26] Bonniaud P, Margetts PJ, Kolb M et al. Adenoviral gene transfer of connective tissue growth factor in the lung induces transient fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(7): 770 - 778.

[27] Alapati D, Rong M, Chen S et al. Connective tissue growth factor antibody therapy attenuates hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(6): 1169 - 1177.

[28] Wu S, Platteau A, Chen S et al. Conditional overexpression of connective tissue growth factor disrupts postnatal lung development [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 42(5): 552 - 563.

[29] Russo RC, Alessandri AL, Garcia CC et al. Therapeutic effects of evasin-1, a chemokine binding protein, in bleomycin-induced

pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45 (1): 72 – 80.

[30] Flaherty KR, Toews GB, Lynch JR et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival [J]. Am J Med, 2001, 110(4): 278 – 282.

[31] Collard HR, King TJ. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the rise and fall of corticosteroids [J]. Am J Med, 2001, 110(4): 326 – 328.

[32] Strieter RM. New mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2009, 136: 1364 – 1370.

[33] Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation [J]. Mucosal Immunol, 2009, 2(2): 103 – 121.

[34] Zagai U, Dadfar E, Lundahl J et al. Eosinophil cationic protein stimulates TGF-beta1 release by human lung fibroblasts in vitro [J]. Inflammation, 2007, 30(5): 153 – 160.

[35] Wallace WA, Fitch PM, Simpson AJ et al. Inflammation-associated remodeling and fibrosis in the lung-a process and an end point [J]. Int J Exp Pathol, 2007, 88(2): 103 – 110.

[36] Goto H, Ledford JG, Mukherjee S et al. The role of surfactant protein A in bleomycin-induced acute lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(12): 1336 – 1344.

[37] King BA, Kingma PS. Surfactant protein D deficiency increases lung injury during endotoxemia [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(5): 709 – 715.

[38] Sisson TH, Mendez M, Choi K et al. Targeted injury of type II alveolar epithelial cells induces pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(3): 254 – 263.

[39] Zhang X, Zhang Y, Tao B et al. Loss of Shp2 in alveoli epithelia induces deregulated surfactant homeostasis, resulting in spontaneous pulmonary fibrosis [J]. The FASEB Journal, 2012, 26(6): 2338 – 2350.

[40] Aono Y, Ledford JG, Mukherjee S et al. Surfactant protein-D regulates effector cell function and fibrotic lung remodeling in response to bleomycin injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(5): 525 – 536.

[41] Huang ZS, Zeng CL, Zhu LJ et al. Salvianolic acid A inhibits platelet activation and arterial thrombosis via inhibition of phosphoinositide 3-kinase [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8 (6): 1383 – 1393.

[42] Fan HY, Fu FH, Yang MY et al. Antiplatelet and antithrombotic activities of salvianolic acid A [J]. Thromb Res, 2010, 126 (1): e17 – 22.

[43] Kubo H, Nakayama K, Yanai M et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2005, 128(3): 1475 – 1482.

[44] Scotton CJ, Krupiczojc MA, Konigshoff M et al. Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury [J]. J Clin Invest, 2009, 119(9): 2550 – 2563.

[45] Howell DC, Johns RH, Lasky JA et al. Absence of proteinase-activated receptor-1 signaling affords protection from bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis [J]. Am J Pathol, 2005, 166(5): 1353 – 1365.

[46] Blanc – Brude OP, Archer F, Leoni P et al. Factor Xa stimulates fibroblast procollagen production, proliferation, and calcium signaling via PAR1 activation [J]. Exp Cell Res, 2005, 304 (1): 16 – 27.

[47] King TJ, Schwarz MI, Brown K et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(6): 1025 – 1032.

[48] Ramos C, Montano M, Garcia-Alvarez J et al. Fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, apoptosis, and tissue inhibitor of metalloproteinases expression [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 24(5): 591 – 598.

[49] Greenburg G HE. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells [J]. J Cell Biol, 1982, 95: 333 – 339.

[50] Wang QL, Tao YY, Yuan JL et al. Salvianolic acid B prevents epithelial-to-mesenchymal transition through the TGF-beta1 signal transduction pathway in vivo and in vitro [J]. BMC Cell Biol, 2010, 11: 31.

[51] Rock JR, Barkauskas CE, Cronce MJ et al. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(52): E1475 – 1483.

[52] Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 43(2): 161 – 172.

〔修回日期〕2012-06-05