

· 学科进展 ·

脏器纤维化：一个重要的病理生理过程*

熊维宁¹ 聂静^{2**} 孙瑞娟¹ 董尔丹^{1***}

(1 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085; 2 南方医科大学南方医院肾内科, 广州 510515)

[摘要] 脏器纤维化是由多种急慢性病变引起的器官组织内纤维结缔组织增多和实质细胞减少的病理变化。心、肝、肺、肾等实质脏器纤维化导致的脏器功能衰竭是患者致残、死亡的主要原因。肾脏纤维化是各种慢性肾脏病进展至终末期肾衰竭的共同途径,其本质是肾组织损伤后的“疤痕化”修复;肺纤维化是肺部疾病发展、演变、疤痕化的最终结局;肝脏纤维化是肝脏对慢性损伤的一种修复反应,是慢性肝病共有的病理改变;心肌纤维化是失代偿性心肌肥厚和心力衰竭的重要标志,参与高血压、肥厚性心肌病、心力衰竭和心肌梗塞引起的心肌重构。目前脏器纤维化的发病机制不十分清楚,尚未找到用于早期诊断的生物标志物,几乎没有专门针对纤维化的治疗药物。本文对各实质脏器纤维化的研究热点、进展、尚待解决的科学问题及研究思路等方面进行了全面的阐述。

[关键词] 肾脏纤维化;肺纤维化;肝脏纤维化;心肌纤维化;发病机制
DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.2015.03.005

脏器纤维化是由多种急慢性病变引起的器官组织内纤维结缔组织增多和实质细胞减少的病理变化,是多种慢性疾病的共同病理特征,同时也是类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、骨髓纤维变性、硬皮病、慢性移植排斥等慢性自身免疫性疾病的主要病理表现。脏器纤维化持续进展可致器官结构破坏和功能减退。实质脏器纤维化(如心、肝、肺、肾等)导致的脏器功能衰竭是患者致残、死亡的主要原因^[1]。但是,目前脏器纤维化的发病机制仍不十分清楚,用于早期诊断的生物标志物仍未找到,专门针对纤维化的治疗药物几乎没有。国家自然科学基金委员会自1986年成立以来一直关注和资助脏器纤维化相关领域的研究,20多年来围绕脏器纤维化的热点、难点问题,资助了大量系统性研究工作,对国内脏器纤维化基础研究的发展起到了积极的推动作用。

为进一步促进脏器纤维化的基础研究,总结本领域的国内外研究进展,凝练未来研究方向,国家自然科学基金委员会医学科学部于2014年1月在北

京召开了“脏器纤维化的发生发展与干预的基础研究”学术研讨会,会议主要围绕下列4个方面的科学问题进行了热烈讨论:(1)病理性纤维化和正常衰老过程中组织纤维化;(2)组织纤维化与器官功能;(3)影像学在标识纤维化中的应用;(4)特异的生物标志物和检测技术监控病理性组织纤维化。

1 重要脏器纤维化研究进展和热点

1.1 肾脏纤维化

肾脏纤维化是各种慢性肾脏病进展至终末期肾衰竭的共同途径。肾脏纤维化的本质是肾组织损伤后的“疤痕化”修复。它主要通过:(1)炎性细胞浸润;(2)肌成纤维细胞的活化与增殖;(3)细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的大量合成与异常沉积;(4)肾小管萎缩和管周毛细血管网的匮乏等这4个组织学核心事件,最终导致肾实质毁损和肾功能丧失^[2]。肾脏纤维化的机制非常复杂,长期以来是国际肾脏病领域的一个研究热点。

炎症在肾脏纤维化中的作用是近年关注的重点

收稿日期:2015-01-26;修回日期:2015-03-17

* 本文根据“脏器纤维化的发生发展与干预的基础研究”学术研讨会的讨论内容整理。

** 并列第一作者。

*** 通信作者,Email:donged@nsfc.gov.cn

之一,固有免疫反应和适应性免疫反应以及多种炎症因子在肾脏纤维化中的作用被逐渐揭示。其中,巨噬细胞在肾纤维化中的作用比较明确。肾组织损伤后,募集到损伤部位的单核细胞按经典激活途径和替代激活途径分别分化为 M1 和 M2 两种亚型。M1 亚型主要发挥促进炎症的作用, M2 亚型则大量分泌 TGF- β , 发挥促进纤维化的作用。CD4⁺ 细胞在肾脏纤维化中的作用近年受到关注。CD4⁺ 细胞根据其分泌的细胞因子被分为不同的亚型。调节型 T 细胞(Treg), 能够抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞其他亚型的活化和增殖, 具有抑制炎症和减轻纤维化的功能。与 Treg 相反, Th17 细胞则通过分泌 IL-17、IL-6 和 TNF- α 等因子促进中性粒细胞浸润, 加重炎症反应^[3]。有专家指出, 促炎性 Th17 细胞与抑炎性 Treg 细胞之间平衡的破坏是致纤维化的重要因素。

肾脏固有细胞的损伤是纤维化发生的起始原因。因此, 促进细胞损伤和死亡的各种内源性机制, 比如内质网应激、线粒体障碍等均在纤维化中具有重要作用。另外, TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、Notch 以及 integrin 等多种信号通路的活化在肾脏纤维化中的作用已得到证实。近年的研究发现, 信号通路之间存在着 cross talk, 各个信号通路之间的相互作用对肾脏纤维化的进展具有协同作用。比如 TGF- β /Smads 信号调控 Wnt 基因的表达, TGF- β 也可以通过 Akt 途径抑制 GSK3 进而影响 β -catenin 活化; β -catenin 可以调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS 系统)中 ACE、AT1、AGT 等多个基因的表达, 从而活化肾脏局部的 RAAS 系统^[2]。

肾间质 ECM 的沉积是肾纤维化的主要病理特征, 肾间质的肌成纤维细胞(myofibroblast)被公认是合成分泌 ECM 的主要细胞, 但 myofibroblasts 的来源是近年备受关注的争论热点之一^[3]。早期的研究提示肾小管上皮细胞向间充质细胞转分化(EMT)是肾间质肌成纤维细胞的重要来源, 但是近年细胞谱系追踪(cell lineage chasing)技术的发展, 使这一观点遇到了挑战。有研究者利用该技术发现周细胞(pericyte)是肾脏肌成纤维细胞的主要来源, 而没有发现任何肌成纤维细胞是由肾小管上皮细胞转分化而来。相反, 新近发表在 *Nat Med* 上的文章采用相同的技术却发现 35% 肾脏肌成纤维细胞来源于骨髓, 10% 来源于血管内皮细胞转分化, 5% 来源于肾小管上皮细胞转分化, 而周细胞则没有贡献^[4]。复旦大学郝传明教授课题组则发现肾髓质的间质细胞会发生增殖、分化, 并向皮质移动, 提示不同部位的成纤维细胞在纤维化时可以发生迁移, 参

与纤维化。

肌成纤维细胞的持续性活化, 以及 ECM 的持续性产生和积聚是纤维化进展的重要因素。新近的研究提示表观遗传学机制与上述现象密切相关^[5]。研究发现 TGF- β 上调甲基转移酶(methyltransferase) SET7/9 的表达, 促进其与 collagen I、CTGF 和 PAI-1 等基因启动子区域的结合, 从而增加细胞外基质合成。另外, 有研究证实, DNA 甲基转移酶(DNMT1)可以引起 RAS protein activator like-1 (RASAL1) 基因启动子区域的高甲基化, 抑制 RASAL1 基因表达, 从而促进肌成纤维细胞活化和肾脏纤维化。这些研究提示各种促纤维化因素/因子引起的表观遗传学改变可能是造成肌成纤维细胞持续性活化, 以及 ECM 持续性产生和积聚的重要因素。与此观点一致的是, 同济大学庄守纲教授课题组研究发现, 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂可以通过抑制 TGF- β 和上皮生长因子受体(EGFR)等信号分子, 抑制肌成纤维细胞活化, 减轻肾脏纤维化, 提示 HDAC 抑制剂可能成为临床治疗肾脏纤维化的新药。

南方医科大学刘友华教授课题组发现, 在纤维化时, 损伤的肾小管上皮细胞内 sonic hedgehog (Shh) 信号活化, Shh 诱导肾间质的肌成纤维细胞活化; 活化的肌成纤维细胞可以分泌 Wnt 配体, 通过与细胞表面的受体结合导致肾小管上皮细胞内的 β -catenin 活化, 加重肾小管上皮细胞的损伤。基于上述发现, 刘友华教授提出肾脏纤维化时肾小管上皮细胞和成纤维细胞之间的交叉对话, 会形成一个恶性循环促进成纤维细胞的活化、加重肾脏固有细胞的损伤。

南方医科大学侯凡凡教授总结了国际上近年来该领域的几个研究热点, 并在此基础上提出了肾脏纤维化研究中值得关注的几个问题: 第一, 在研究各个信号通路在肾脏纤维化中的独立作用的同时应该关注信号通路之间的相互调节作用, 从而发现一些关键的作用节点。第二, 应关注脏器之间的相互调节和交叉对话在纤维化中的作用。第三, 中国人遗传背景、膳食结构和代谢特征与其他国家人种存在差异, 了解中国人肾脏纤维化的风险因素, 将有助于制定针对中国人群的卫生防御策略。例如, 中国人叶酸缺乏比较普遍, 北方人群的叶酸缺乏率高达 67.1%, 远高于欧美国家^[6], 导致同型半胱氨酸血症在中国人群中较欧美国家常见^[7]。同型半胱氨酸增高可引起 DNA、组蛋白低甲基化, 从而影响基因的表达。因此, 同型半胱氨酸血症是否是中国人肾脏纤维化的风险因素值得进一步研究。第四, 目前临

床上缺乏抗纤维化的药物,应该拓展思路,从新的切入点寻找抗纤维化的干预分子,中药可能是寻找抗纤维化药物的一个资源库。

专家们认为,肾脏纤维化的促进因素及其作用机制,肾脏肌成纤维细胞生成和持续活化机制,肾脏固有细胞损伤及修复障碍机制,肾脏纤维化的生物标志物和治疗靶点等是目前该领域的重要问题,针对上述问题展开研究,有可能为防治肾脏纤维化提供新策略和新靶点。

1.2 肺纤维化

肺纤维化是许多肺部疾病发展、演变、疤痕化的最终结局。其病因多种多样,有些可以找到明确病因,例如严重危害人类健康的 SARS、H7N9 等急性重症病毒性肺炎,死亡率高,危害性大,患者即便度过了急性期,后期往往也因严重的肺纤维化而备受折磨;肺结核愈合后、尘肺后期等均往往因发生继发性肺纤维化而大大降低患者生存质量;有些则病因不明,其中最具代表性的是“特发性肺纤维化(interstitial pulmonary fibrosis, IPF)”,也是目前肺纤维化领域研究最为集中的肺纤维化类型。

IPF 呈慢性进行性发展,其发病机制复杂,病理表现为寻常型间质性肺炎。在过去的 20 年间,IPF 发病率总体呈现明显增长的趋势,诊断后平均存活时间约为 3 年,5 年生存率 30%—50%,预后极差^[8]。临床上缺乏早期诊断手段,一旦发现多为中、晚期。治疗上除了肺移植外,缺乏其他有效治疗手段。

近年的基础研究进展和热点主要集中在以下几个方面:

(1) 遗传因素与 IPF。有研究发现家族性的 IPF 中存在 TERT、MUC5B、TERC、SFTPC 和 SFTPA2 基因的变异。最新 GWAS 研究不仅验证了 TERT、MUC5B、TERC 基因变异与 IPF 发病的关系,还发现了 FAM13A、DSP、OBFC1、ATP11A、DPP 等新的关联基因突变^[9]。以上的研究发现表明遗传因素在 IPF 的发生中起着重要的作用。

(2) 免疫炎症与 IPF。天然免疫及适应性免疫应答在肺纤维化发生发展中的作用越来越引起关注。肺损伤早期上皮细胞和/或内皮细胞等天然免疫细胞通过 IL-1R1/MyD88 通路被激活,释放大量的细胞因子、趋化因子等炎性介质,靶向募集巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞到受损肺组织,继而适应性免疫被激活^[1]。在肺纤维化病理过程中,适应性免疫应答的研究主要集中在 T 淋巴细胞,初始 CD4⁺ T 细胞分化的免疫调控机制对于研究肺纤维化的免疫分子机制具有十分重要的意义。

Th1 细胞主要起着抗纤维化的作用。Th2 细胞可能起着潜在的促进纤维化作用,其主要效应细胞因子 IL-13 已被证明为主要的促纤维化分子。Treg 细胞对于机体免疫应答平衡具有重要的调控作用,尽管有研究显示 Treg 细胞能够通过 IL-10 抑制纤维化进程,但也有研究显示 Treg 能通过分泌 TGF- β 促进纤维化进程,因此 Treg 对于肺纤维化的作用尚无定论,仍需要进一步研究确定。Th17 细胞主要分泌 IL-17A,其与上游 IL-1 β 、IL-23 及下游信号 TGF- β 共同发挥促炎促纤维化作用。

(3) 其他因素与 IPF。IPF 病因复杂,已有研究显示纤维母细胞活化、内质网应激、端粒酶、microRNA 调控成纤维细胞生长活化等都与 IPF 的发生发展有着密切联系,但具体机制尚不清楚。

针对上述研究进展及尚待解决的科学问题,在肺纤维化研究工作中应当加强以下方面的工作:第一,综合遗传、环境、免疫和炎症、损伤和修复等多因素开展系统性研究,同时探索建立更符合临床肺纤维化病理生理过程的新型疾病动物模型,用以提供良好的研究平台与工具;第二,注意肺纤维化与其他组织纤维化在发病机制上的共性研究,强化学科交叉与渗透;第三,围绕具有代表性的疾病开展工作,例如特发性肺纤维化,以点带面,寻找突破口。

1.3 肝脏纤维化

肝脏纤维化(hepatic fibrosis)是肝脏对慢性损伤的一种修复反应,是慢性肝病共有的病理改变,其特征是以胶原为主的 ECM 在肝内过多沉积。各种不同病因(如病毒、乙醇、免疫、寄生虫、铜铁沉积和毒性物质等)引起的肝纤维化,其发生的分子机制大致相同。肝纤维化进一步发展可引起肝小叶改建、假小叶和结节形成,进而演变为肝硬化。肝纤维化为一动态过程,属可逆性病变,而晚期肝硬化则不可逆转。因此,阻断、抑制或逆转肝纤维化是治疗慢性肝病的一个十分重要的目标。

肝纤维化也是脏器纤维化中最常见的临床病症之一,具有脏器纤维化的典型表现。近 4 年国际上以肝纤维化为主要研究内容的文章已达 3000 篇,远远超过其他历史时期。近 10 年来肝纤维化的研究已从机制为主的研究转为治疗为主的研究,其主要进展和热点包括以下几个方面:

病因治疗仍是目前肝纤维化治疗最有效的手段。近 10 年来,由于抗病毒药物的广泛应用,乙肝和丙肝治疗取得较大进展。大量临床研究显示,有效抗病毒治疗可明显减轻肝纤维化,甚至逆转早期肝硬化。

关于肝脏 ECM 的细胞来源,早在 1980s Fried-

man 等就率先报道, 肝纤维化发生的中心环节是肝星状细胞的活化, 肝内 ECM 主要由活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)产生。其后一些研究发现, 骨髓来源的成纤维细胞、门脉成纤维细胞以及肝实质细胞(胆管细胞和肝细胞)经 EMT 产生的肌成纤维细胞等也可大量分泌细胞外基质, 参与肝纤维化进程。但近年来研究仍然认为, 尽管其他来源的肌成纤维细胞也可分泌 ECM, 活化的 HSC 仍是肝纤维化中产生 ECM 的主要细胞^[10]。

愈来愈多的细胞因子和信号通路被证实参与肝纤维化的发生和发展。目前已明确, TGF- β 、PDGF、leptin、TNF- β 等, 以及内毒素 LPS 和活性氧分子 ROS 等多种信号分子均参与调控肝纤维化; 多种炎症相关信号通路 (TGF- β /Smad、PI3K-AKT、MAPK、NF- κ B、JAK-STAT)、趋化因子、脂肪素、神经内分泌、血管形成以及氧化还原等相关信号通路均参与肝纤维化的发生和发展^[11]。针对上述通路的治疗在动物实验中大多取得较好的抗肝纤维化疗效, 但尚未在临床中取得预期效果。

目前已明确, 免疫调控在肝纤维化过程中发挥重要作用。中性粒细胞参与早期肝损伤反应, NK、NKT、dendritic cell、mast cells 等细胞可诱导 HSC 凋亡。此外, 很多研究认为, HSC 细胞也可通过分泌多种细胞因子调控肝脏的免疫反应, 调节炎症细胞的行为。肝脏由肝细胞和多种非实质细胞组成, 不同细胞间 cross talk 及其对肝纤维化的影响, 是今后的研究热点和难点。

在肝纤维化的基础研究中, 我国科学家也在以下几方面取得了系列进展。

第一, 提出了利用细胞分化相关转录因子治疗肝纤维化的新策略。谢渭芬教授课题组将不同活化状态的 HSC 与骨髓间充质干细胞非接触共培养, 发现活化的 HSC 可诱导骨髓间充质干细胞向肝细胞分化; 利用 Gliotoxin 破坏小鼠肝脏 HSC 后肝脏再生能力明显下降; 证明 HSC 也在肝细胞再生和肝脏损伤修复中起重要作用。肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factors, HNFs)家族包括 HNF1、HNF3、HNF4、HNF6 以及 CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP)等, 是一组在肝细胞中优势表达、促进肝细胞分化和功能维持最重要作用的转录因子。体内外研究表明, HNF4 可同时抑制 HSC 和肝细胞发生 EMT, 显著减轻多种模型大鼠肝纤维化, 增强肝细胞功能, 并阻断大鼠肝癌的发生, 而在肝纤维化发生过程中, HNF4 表达逐渐下降。

第二, 发现肝内 IL-21 和 IL-22 的改变可能是推动肝纤维化和肝硬化的重要原因。王福生教授课题

组研究发现, HBV 慢性感染可引起肝内 IL-22 表达显著升高, 并与肝纤维化程度呈明显正相关; 在 anti-CD137 抗体诱导的小鼠肝纤维化模型中, 用 anti-IL-22 阻断抗体可显著减轻肝纤维化; IL-22 主要刺激 HSC 分泌趋化因子 IP10 和 CCL20, 从而募集 Th17 细胞进入肝脏, 最终加重肝脏炎症和肝纤维化进展; IL-21 可能通过激活 HSC 参与到乙型肝炎肝硬化形成过程, 中和 IL-21 可能是一种治疗肝硬化的新治疗方法。

第三, 发现组蛋白去乙酰化酶 SIRT 在肝纤维化发生发展中的重要作用。聂勇战教授课题组研究发现, 去乙酰化酶 SIRT 可以通过使多种转录因子 (PGC1-A、FOXO1、LCRs 和 STAT3 等) 以及相关蛋白脱去乙酰基而调节其活性, 从而广泛参与调控哺乳动物糖脂代谢、凋亡、DNA 修复、抗氧化等生理病理过程。他们采用 Cre-Loxp 重组酶系统获得了肝细胞特异性 SIRT1 基因敲除小鼠 (SIRT1-LKO 小鼠), 结果发现 SIRT1-LKO 更易发生小鼠肝组织脂肪变和纤维化, 但其具体机制还需要进一步探究。

总之, 近年来肝纤维化的机制和治疗方面, 国内外取得了很大进展, 有效的病因治疗可以延缓或逆转肝纤维化。在今后的肝纤维化基础研究中, 尚需解决目前缺乏肝纤维化治疗药物的难题, 探索开发新的治疗策略, 寻找可靠的肝纤维化早期诊断和疗效监测标志物。为此, 需要加强协作, 整合资源, 充分利用我国大量的患者人群, 建立生物样本库、细胞库等资源库, 探讨多学科合作机制, 力争在肝纤维化早期诊断、疗效监测、分子和细胞机制、早期干预、肝硬化逆转等方面取得突破。

1.4 心肌纤维化

心脏由心肌、血管和结缔组织组成的单元构成, 心肌细胞行使收缩功能, ECM 参与心脏收缩, 同时调节心肌细胞的迁移、分化、增殖和存活过程。ECM 的过度表达和胶原沉积引发心肌纤维化, 心肌纤维化是失代偿性心肌肥厚和心衰的重要标志。心肌纤维化参与高血压、肥厚性心肌病、心衰和心梗引起的心肌重构。心肌纤维化加重心肌刚性和心脏舒张收缩功能障碍, 还会改变心肌电激活, 进而增加心率失常, 以及发生心衰和心脏猝死的风险^[12]。抗心肌纤维化已逐渐被认为是预防和治疗心衰的一种有希望的途径, 阐明引发心肌纤维化的分子机制具有重要的科学和治疗意义。

心肌纤维化可分两种类型, 一种是心肌细胞丢失后为保护心肌结构和形态的修复性纤维化; 一种是在小动脉血管外、心内膜和心包内沉积的非心肌细胞丢失引起的反应性心肌纤维化。心肌梗死、炎

症和压力负荷引发的心肌损伤可引起心肌纤维化,各种细胞因子包括 TGF- β 、IGF-1 等生长因子,Ang-II、醛固酮等 RAAS 系统激素可直接促进肌成纤维细胞 ECM 的合成分泌。近年的研究发现 microRNA 在调控心肌纤维化中发挥作用。研究证实,miR-30、miR-133 可抑制 CTGF,miR-29 可抑制 ECM 相关基因表达,从而发挥抗纤维化作用;而 miR-21 通过抑制 Spry1、PTEN 表达发挥促纤维化作用。因此,调控纤维化相关 microRNA 的表达可能成为抗心肌纤维化、抗心衰的潜在治疗途径^[13]。目前,可用于改善心衰病人预后的抗心肌纤维化的药物包括 RAAS 系统阻断剂 ARB、ACEI 和醛固酮抑制类药物。虽然 TGF- β 1 是引起心肌纤维化的重要分子,但是由于其在细胞增殖和免疫系统中发挥作用,在临床应用 TGF- β 1 抑制剂抗心肌纤维化治疗,必须充分研究可能带来的多种副作用。

心肌纤维化是在应激或病理因素持续刺激下心肌结构发生的一种失代偿反应,是多种分子和细胞相互作用的结果。我国科学家近年来发现固有性免疫和适应性免疫细胞在高血压、心梗等诱导心肌纤维化过程中发挥重要的作用;此外,交感神经的过度激活,可通过心脏上的 α 和 β 肾上腺素受体(AR)介导一系列的心脏病理结构和功能改变。围绕心肌纤维化及逆转这一科学问题,需要重点关注以下几个方面的问题:第一,重点开展炎症反应及免疫应答对心肌纤维化作用的研究工作,加强研究免疫细胞及其炎性介质网络调控心肌纤维化的相关分子机制,为进一步探索及验证有效的抗纤维化分子治疗靶点提供前期基础数据。第二,系统研究心肌细胞凋亡、坏死、再生及分化等对纤维化抑制及逆转的重要作用,同时着力加强对管腔压力、张力、血压及神经调节对心血管纤维化的影响,为研究和治疗心肌纤维化提供新的线索和策略。第三,提高心肌纤维化早期诊断和监测的生物标记物检测及影像学诊断技术,加强学科交叉,运用先进技术,探索建立更适合检验心肌纤维化病理生理过程的临床技术和手段。

2 脏器纤维化的共性科学问题和研究策略

由于学科间的交叉以及科学问题的复杂性,目前在脏器纤维化重大问题取得突破方面存在着制约瓶颈,主要包括:对脏器纤维化的医学与生物学过程缺乏深入了解,缺少针对重大问题的综合高效的研究策略,缺乏多学科团队联合攻关,对脏器纤维化转化医学的基本概念、研究范畴及应用等还缺乏清楚的认识。此外,由于理论上缺乏对脏器纤维化疾病发生发展机制的重大突破,也导致在实践中缺乏有

效的干预靶点,难以提出有效的预防和治疗措施。

2.1 脏器纤维化的共性科学问题

本次会议经全体与会科学家的集体讨论,将关于脏器纤维化的重要科学问题归纳为以下三大类:

(1) 脏器纤维化的遗传和环境因素:包括脏器纤维化的遗传易感基因及致病基因;脏器纤维化的表观遗传学调控,例如 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 等调控方式;生活方式、代谢特征以及其他环境因素对脏器纤维化发生、发展的影响及其作用等机制。

(2) 脏器纤维化的分子机制:包括免疫/代谢性炎症在纤维化中的作用;肌成纤维细胞(myofibroblast)的来源、募集和活化机制;细胞信号通路及其相互调节在纤维化中的作用;细胞之间的相互作用(包括脏器固有细胞之间以及脏器固有细胞与肌成纤维细胞、巨噬细胞之间的相互作用),以及细胞外基质和细胞之间的相互作用在纤维化中的作用;脏器固有细胞损伤、修复再生障碍等机制。

(3) 脏器纤维化的检测和干预:包括纤维化动物模型的优化;早期、无创、定量检测技术和风险评估的生物标记物;寻找纤维化的干预分子;干细胞,例如骨髓间充质干细胞等的抗纤维化机制及安全性评估等。

2.2 脏器纤维化的研究策略

为了解决上述重要科学问题,发挥本领域各方向专家学者的优势,倡导科技转化和协同创新,建议从以下几方面提升本领域整体研究的效率与水平:

(1) 建立资源库:包括患者样本资源库、模式生物模型、细胞库等;

(2) 资源共享:包括技术共享、实验材料、实验动物共享、临床样品、资料共享等;

(3) 合作机制:包括建立脏器纤维化研究联盟,采用网络平台、网络研讨会等多种形式定期研讨、交流等。

国家自然科学基金委员会医学科学部在 2015 年首次以重点项目集群的方式资助脏器纤维化的研究,设有 7 个重点项目立项领域,分别涉及肺脏纤维化、心肌纤维化、肝脏纤维化、肾脏纤维化、骨髓纤维化、抗纤维化药物和中医药防治脏器纤维化等^[14]。医学科学部希望通过加强对脏器纤维化研究的资助,使我国科学家在该领域取得较大的突破,争取在国际上占据重要的学术地位。

致谢 感谢南方医科大学侯凡凡院士和卫生部北京中日友好医院王辰院士对本文的指导,感谢同济大学附属上海市肺科医院李惠萍教授、第二军医大学

附属长征医院谢渭芬教授和广东省心血管病研究所单志新教授等为本文提供帮助!

参 考 文 献

- [1] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*, 2012, 18: 1028—1040.
- [2] Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7: 684—696.
- [3] Duffield JS, Lupher M, Thannickal VJ, Wynn TA. Host Responses in Tissue Repair and Fibrosis. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8: 241—276.
- [4] LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, Teng Y, Cooke VG, Woda C, Sugimoto H, Kalluri R. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med*, 2013, 19: 1047—1053.
- [5] Dwivedi RS, Herman JG, McCaffrey TA, Raj DS. Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2011, 79: 23—32.
- [6] 郝玲, 郑俊池, 田熠华等. 血浆叶酸两种常用检测方法检测结果的比较. *北京大学学报(医学版)*, 2004, 36: 210—214.
- [7] 王薇, 赵冬, 刘军等. 北京城乡人群 1 168 例血浆同型半胱氨酸分布及相关因素研究. *中华流行病学杂志*, 2002, 23: 32—35.
- [8] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Duden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ. An official ATS /ERS /JRS /ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183:788—824.
- [9] Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, Peljto AL, Brown KK, Steele MP, Loyd JE, Cosgrove GP, Lynch D, Groshong S, Collard HR, Wolters PJ, Bradford WZ, Kossen K, Seiwert SD, du Bois RM, Garcia CK, Devine MS, Gudmundsson G, Isaksson HJ, Kaminski N, Zhang Y, Gibson KF, Lancaster LH, Cogan JD, Mason WR, Maher TM, Molyneaux PL, Wells AU, Moffatt MF, Selman M, Pardo A, Kim DS, Crapo JD, Make BJ, Regan EA, Walek DS, Daniel JJ, Kamatani Y, Zelenika D, Smith K, McKean D, Pedersen BS, Talbert J, Kidd RN, Markin CR, Beckman KB, Lathrop M, Schwarz MI, Schwartz DA. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet*, 2013, 45: 613—620.
- [10] Friedman SL. Fibrogenic cell reversion underlies fibrosis regression in liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 9230—9231.
- [11] Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology*, 2014, 147: 765—783.
- [12] Czubryt MP. Common threads in cardiac fibrosis, infarct scar formation, and wound healing. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5: 19.
- [13] Wijnen WJ, Pinto YM, Creemers EE. The therapeutic potential of miRNAs in cardiac fibrosis: where do we stand? *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6: 899—908.
- [14] 国家自然科学基金委员会. 2015 年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社. 2015

Organ fibrosis: an important pathophysiological process

Xiong Weining¹ Nie Jing² Sun Ruijuan¹ Dong Erdan¹

(1 Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085;

2 Department of Internal Medicine, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515)

Abstract Organ fibrosis is a kind of pathological change characterized by increased fibrous connective tissues and reduced parenchymal cells caused by a variety of acute and chronic lesions. Organ failure caused by heart, liver, lung, kidney and other solid organ fibrosis is the main reason of disability and death in patients. Renal fibrosis is the common approach of all chronic kidney diseases progression to end-stage renal failure, and its essence is the “repair of scars” after renal tissue damage. Pulmonary fibrosis is the final outcome of various lung diseases development, evolution and scarring. Hepatic fibrosis is a chronic repair response to the liver injury, and it is the common pathological changes of chronic liver disease. Myocardial fibrosis is an important indicator of decompensated cardiac hypertrophy and heart failure, and it participates in myocardial remodeling caused by hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, heart failure and myocardial infarction. So far, the pathogenesis of organ fibrosis is not very clear, and biomarkers for early diagnosis haven't been identified, and there has no drug specifically for fibrosis. This article made the comprehensive summary on the organ fibrosis from several aspects, including the hot field, progress, scientific issues remained and strategy in the future.

Key words renal fibrosis; pulmonary fibrosis; hepatic fibrosis; myocardial fibrosis; pathogenesis