

· 综述 ·

肌成纤维细胞与高氧肺损伤

王晓蕾¹ 综述 薛辛东² 审校

(1. 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院儿科, 辽宁 本溪 117000; 2. 中国医科大学第二临床学院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[中图分类号] R459.6 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2006)03-0260-03

氧疗是改善新生儿尤其是早产儿缺氧状态的一项重要措施,但长时间吸入高氧却可导致氧中毒,其中最直接的损害器官是肺脏,高氧肺损伤(hyperoxic lung injury)已成为危重新生儿救治的主要并发症之一。由于新生儿,特别是早产儿肺表面活性物质系统和抗氧化酶系统发育不成熟,高氧进入肺部后,将产生氧自由基,导致肺部炎症反应,组织损伤和异常修复,产生以炎症和纤维化为主要特征的另一并发症:支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)。

肌成纤维细胞(myofibroblast, MF)是一类特殊表型的成纤维细胞,通过分泌细胞因子、趋化因子、生长因子、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和蛋白酶等在器官发生、肿瘤形成、炎症、修复、多数器官和组织的纤维化过程中发挥重要作用。近年来, MF在器官纤维化中的致病作用日益受到人们的关注。研究认为MF是纤维化反应的关键效应细胞,并可能成为治疗纤维化的靶细胞。本文就MF在肺发育、BPD及肺损伤修复中的作用作一综述。

1 MF的组织学特点、生物学作用及活化

成纤维细胞并非终末分化细胞,通常是一异质群体,由几种类型的亚类组成。在肉芽组织形成过程中,成纤维细胞获得平滑肌细胞结构特征,胞浆内出现 α -平滑肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),因此将这类具有收缩活性的成纤维细胞命名为MF。 α -SMA作为检测MF的特异性标志物被应用于诸多实验中。MF超微结构特征介于成纤维细胞和平滑肌细胞之间。其分布广泛,在正常组织器官(肺脏、肝脏、肾脏等)都有少量MF。病理条件下, MF主要出现在以下情况:①对损伤的反应和修

复;②类似肿瘤样增生;③某些肿瘤的基质反应。

MF的生物学作用:①具有收缩性,肺纤维化肺力学的改变与MF的作用密切相关。②分泌细胞因子,炎症介质和生长因子。MF能够产生趋化因子(如白介素-8)和细胞因子(如白介素-1,肿瘤坏死因子- α),并能够通过分泌炎症介质(如磷脂酶 A_2 ,血小板活化因子),参与炎症反应。MF激活后表达粘附分子,淋巴细胞、肥大细胞和中性粒细胞聚集在MF周围。MF表达 α 和 β 整合素,参与MF与基质蛋白的粘附作用。MF分泌TGF- β ,血小板源生长因子,胰岛素样生长因子等。③合成和降解ECM。MF能够分泌I, III, IV和VIII型胶原,蛋白聚糖及糖蛋白(如层粘蛋白,纤连蛋白)。基膜和基质可被MF分泌的 Zn^{2+} 依赖性金属基质蛋白酶降解。

MF属于一种间充质细胞,其起源目前尚不清楚。成纤维细胞被认为是MF的最主要来源,在环境因素的刺激下,为适应功能需要而转化为MF。许多具有纤维化作用的细胞因子,如白介素-1,肿瘤坏死因子- α ,血小板源生长因子,成纤维细胞生长因子及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)与成纤维细胞激活/MF的活化有关。TGF- β 1是诱导MF表型的最重要的细胞因子。Smads蛋白介导TGF- β 1诱导的肺成纤维细胞向MF分化、 α -SMA的表达^[2,3]。研究发现^[4], MF激活还需要ECM纤连蛋白(fibronectin, FN)ED-A区域的存在, TGF- β 诱导MF表达 α -SMA并分泌胶原需要ED-A区的参与。 γ -INF可显著抑制TGF- β 诱导的人成纤维细胞向MF分化,并可中度抑制TGF- β 诱导的 α -SMA的表达^[5]。然而,对于已分化的MF, γ -INF却不能抑制 α -SMA的表达和胶原的产生。因此,有学者提出 γ -干扰素是治疗纤维化疾病的新措施^[2]。

[收稿日期]2005-07-03;[修回日期]2005-10-24

[作者简介]王晓蕾,女,博士在读,副主任医师。主攻方向:新生儿专业。

[通讯作者]薛辛东,教授,中国医科大学第二临床学院儿科,邮编:110004。