

克罗恩病肠壁纤维化机制研究进展

戴萌, 李弼民

戴萌, 李弼民, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 本文综述由戴萌完成; 李弼民审校。

通讯作者: 戴萌, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化内科. 85997828@qq.com

收稿日期: 2009-01-31 修回日期: 2009-02-22

接受日期: 2009-03-02 在线出版日期: 2009-04-18

Research progress in mechanisms of intestinal fibrosis in Crohn's disease

Meng Dai, Bi-Min Li

Meng Dai, Bi-Min Li, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Meng Dai, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. 85997828@qq.com

Received: 2009-01-31 Revised: 2009-02-22

Accepted: 2009-03-02 Published online: 2009-04-18

Abstract

The relationship between fibrosis and normal repair are not understood. Acute injury may cause normal mesenchymal cells to convert to fibrogenic phenotype that may lead to fibrosis when inappropriately sustained. Crohn's disease (CD)-associated fibrosis results from chronic transmural inflammation. Intestinal inflammation in CD is transmural, often associated with extracellular matrix changes, luminal narrowing and stricture formation. But the pathogenesis of stricture formation remains unclear. Current therapies do not alter its progression to intestinal fibrosis and obstruction. The aim of this review is to discuss the current understanding of fibrogenesis in CD.

Key Words: Crohn's disease; Intestinal fibrosis; Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis

Dai M, Li BM. Research progress in mechanisms of intestinal fibrosis in Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(11): 1117-1121

摘要

正常组织修复与慢性炎症、脏器纤维化之间的

关系尚不明确, 急性炎症可导致正常间质细胞转化为纤维化型, 但如果急性炎症转化为慢性炎症且异常持续下去, 则会导致纤维化。克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者的肠壁慢性炎症可导致肠道产生大量细胞外基质沉积, 从而引起瘢痕收缩式狭窄。目前CD中肠道纤维化机制尚不明确且临床尚无有效的治疗方案, 有关CD肠壁纤维化的研究日益引起重视。本文就CD肠壁纤维化的发病机制的研究进展作一概述。

关键词: 克罗恩病; 肠壁纤维化; 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎

戴萌, 李弼民. 克罗恩病肠壁纤维化机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(8): 1117-1121

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1117.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 是一种病因和发病机制至今不明的慢性非特异性肠道疾病, 均具有慢性及反复发作的特点。尽管目前一些好的治疗方案可以诱导活动期炎症性肠病的肠道炎症缓解, 却不能长期使疾病维持于不活动的状态, 且CD和UC的慢性炎症均刺激大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积^[1]。但UC以直肠和结肠的浅表性、非特异性炎症病变为主, 因此肠壁纤维化一般只限于黏膜下层, 而CD以肠道透壁性炎症为特征, 导致大量ECM的异常沉积, 从而导致肠壁各解剖层均发生纤维化而产生纤维化性狭窄, 并最终导致肠梗阻。有数据表明, 40%以上CD有程度不等的肠梗阻, 且反复发生, 80%的患者最终需要手术治疗。目前, CD的大部分治疗药物都不可逆转已引发的肠壁纤维化反应, 致使大部分患者需要外科手术或者内镜治疗, 但手术及内镜干预治疗由于复发率高, 并非最好的治疗手段^[2]。

1 CD肠壁纤维化的特征

CD造成的狭窄肠段主要表现为肠壁各层的增厚,

■背景资料

克罗恩病以透壁性炎症为特征, 伴大量异常的细胞外基质沉积, 从而引发了肠壁纤维化性狭窄, 并最终导致肠梗阻。溃疡性结肠炎也有类似的肠壁纤维化, 但只限于黏膜下层。目前临床上治疗克罗恩病以内科保守治疗为主, 虽可缓解肠道炎症, 但却不能改变其进展至肠壁纤维化及肠梗阻的自然病程。内镜治疗及外科手术并不能阻止肠纤维化和狭窄的再次发生。因此, 肠道纤维化性狭窄是克罗恩病的严重并发症之一, 但目前其机制尚不明确, 且无有效的治疗方法。

■同行评议者

梅林, 教授, 北京大学医学部生理学与病理生理学系

■ 研发前沿

目前克罗恩病肠壁纤维化与正常肠道损伤修复之间的关系,其发生机制尚不明确,没有一个动物模型能够完全模拟克罗恩病或能阐明其肠壁纤维化的发病机制。

尤以黏膜下层及肌层平滑肌细胞区域为主,且I、III、IV、V型胶原mRNA和胶原蛋白表达增加^[3],胶原蛋白为ECM主要的成分。正常肠道中,主要的胶原蛋白亚型为I(70%),III(20%)和V(12%),而在CD狭窄肠段中,总胶原蛋白显著增多,且以III、V亚型增高为主^[4]。大量的胶原蛋白过度沉积,分隔、延伸至平滑肌细胞之间,最终导致了肠壁结构破坏及增厚,产生类似瘢痕收缩式的肠腔狭窄。III型胶原具有较强的收缩能力,其过度表达可促进肠壁瘢痕收缩和狭窄形成,CD活检标本中的III型胶原含量较UC组和对照组明显增加,因此,CD较UC更易发生狭窄、梗阻等并发症^[5]。另外,纤维连接蛋白为ECM中的结构糖蛋白,在ECM各组分的相互关系中起重要作用。有学者发现,CD狭窄肠段中纤维连接蛋白的过度增生与ECM增多相平行,并使成纤维细胞局部聚集^[6]。

2 肠壁纤维化的机制

肠壁纤维化的产生机制尚不清楚。而在肝脏纤维化的研究中,发现星状细胞(stellate cells)为介导肝纤维化的主要细胞,急性和慢性炎症损伤都可使星状细胞活化,并分泌少量的平滑肌肌动蛋白,但只有慢性炎症才能造成活化的星状细胞大量聚集并最终产生纤维化^[7]。在肠道中,肠壁纤维化和肠道正常损伤修复间的关系并不明确,但急性和慢性炎症均导致了肠道间质细胞活化这一点是明确的,即转化为可大量合成ECM的纤维化型间质细胞。急性损伤导致的活化可受到正常肠道修复机制的调控,通过对胶原蛋白转录及翻译的调节及对活化的纤维化型间质细胞促凋亡作用,阻止了大量细胞外基质沉淀,而一旦这些措施未发挥功效,则会导致肠壁因纤维化而狭窄。CD中的纤维化是由于慢性透壁性炎症等因素的存在,致机体对损伤的修复反应过度。慢性2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)所致的肠炎动物模型以透壁性炎症、肠腔狭窄、近端扩张为特征,模拟了CD中肠壁纤维化性狭窄特点^[8]。最近研究表明,TNBS停止后,炎症反应中与炎症相关的基因表达和炎症细胞浸润均下降,但同时,纤维化相关基因表达上调,说明纤维化相关基因在肠道炎症下降后仍保持了活性^[9]。

许多研究证实了CD患者,肠道细胞外基质沉淀和降解不平衡,正常肠道的ECM由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)调控,基质金属蛋白酶为肽链内切酶,可降解许多重

要的细胞外基质蛋白,如胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维连接蛋白等,其在ECM的代谢调节中起着非常重要的作用,受许多参与肠壁纤维化的细胞因子和生长因子的同步调控。相反,组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)可抑制MMP的活性。目前MMPs和TIMPs的平衡调控机制尚不十分清楚,但可以明确的是CD狭窄肠道的肌成纤维细胞TIMP-1活性增高,MMP的活性下调阻止了正常修复系统对ECM的调控,由此可抑制细胞外基质的降解,导致纤维化反应过早过强,疤痕形成^[10]。Meijer *et al*^[11]发现编码MMPs和TIMPs的基因具有单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)的特点,TIMPs的SNP存在于X染色体上,与CD易感性相关,MMP-3的SNP可增加狭窄并发症的机率。但目前的数据并不说明MMPs或TIMPs的SNP与CD的临床表型相关。

3 肠壁纤维化中的相关细胞

在肠道中,急性和慢性炎症导致了纤维化型间质细胞活化,因为他所包括的间质细胞种类繁多,相当一部分间质细胞能合成胶原蛋白。肠道中的纤维化型间质细胞大体分为成纤维细胞、平滑肌细胞、肌成纤维细胞,他们可通过免疫染色vimentin(V)和 α -SMA(A)来区分:V+/A-成纤维细胞存在于正常肠道组织的黏膜下层和浆膜层,V-/A+平滑肌细胞主要存在与正常肠道的黏膜肌层和固有肌层,肌成纤维细胞V+/A+则与上皮细胞毗邻^[12],成纤维细胞和肌成纤维细胞是肠壁纤维化过程中胶原蛋白的主要来源。黏膜成纤维细胞活化识别是肠道急性炎症向肠道慢性炎症和纤维化转化的关键步骤,成纤维细胞被激活后,电子显微镜下可见细胞质内有丰富的粗面内质网、核糖体和高尔基体,细胞表型和功能均有改变,是产生ECM的主要细胞。有研究表明,成纤维细胞转化为表达 α -SMA的肌成纤维细胞后,ECM合成能力显著增强^[13]。平滑肌细胞根据表达的 α -SMA水平不同,可以分为成熟型和非成熟型,两者在CD中产生细胞调节作用,体外孵育CD狭窄肠道的平滑肌细胞依然保持了平滑肌细胞表型,仍表达 α -SMA和原肌球蛋白,却能够合成胶原蛋白。尽管证实了CD中的平滑肌细胞能够合成大量的胶原蛋白,成纤维细胞及肌成纤维细胞依然是增长的胶原蛋白mRNA及肌层中胶原蛋白的主要来源^[14]。

但是更多的证据表明肠道纤维化型间质细

胞远不止这几种类型. CD患者黏膜下层和固有肌层中的肥大细胞数目增多, 肥大细胞可刺激成纤维细胞增殖, 并合成胶原蛋白和具有促胶原蛋白聚集活性, 同时表达的c-kit受体, 通过干细胞受体c-kit产生趋化作用, 刺激间质细胞增殖^[15]. Wershil *et al*^[16]发现肥大细胞缺乏小鼠中DSS诱导的炎症下降, 并可减少肠道损伤后的纤维化. 肥大细胞在纤维化中的作用有待进一步研究. 此外, CD患者肠道中浸润的巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞, 都对间质细胞和纤维化产生了巨大的影响, 有学者认为调节胃肠动力的Cajal细胞也参与了肠壁纤维化的形成^[17].

另外, 大量纤维细胞来源于上皮细胞-间质细胞转化(epithelial-to-mesenchymal transition EMT). 胚芽时期的炎症和肿瘤状态时, 上皮细胞细胞表型和功能发生改变, 上皮细胞变为纺锤状, 上皮细胞标志物消失, 取而代之的是大量纤维化型间质细胞经典标志物, 如成纤维细胞特异蛋白-1(fibroblast-specific protein-1)、 α -SMA、vimentin, 并具备产生大量胶原蛋白和纤维连接蛋白的能力^[18]. EMT对各组织器官纤维化均产生影响, 并在成人肝纤维中存在^[19-20]. 内皮细胞-间质细胞转化(EndoMT)与EMT类似, Frid *et al*^[21]表明成人内皮细胞在体外可分化为平滑肌细胞, 而在心肌纤维化小鼠动物模型中, TGF- β 1诱导上皮细胞的EndoMT状态, 显著上调胶原蛋白 mRNA的表达和胶原蛋白的沉积. 但目前, EMT和EndoMT在IBD相关性纤维化中的作用尚无研究报道.

4 肠壁纤维化中的相关因子

4.1 TGF- β TGF- β 是组织器官纤维化中进程中的关键调节因子, 支持这一理论的有利证据是发现CD狭窄肠道中成纤维细胞中的TGF- β 及其受体均过度表达^[23]. TGF- β 1和TGF- β 2涉及在纤维化机制中起特殊作用, TGF- β 1在胶原大量合成时抑制ECM降解酶, 即MMP和纤溶酶原蛋白酶的活性, 通过刺激TIMP-1的产生而抑制MMP-1和MMP-3的表达^[24]. 另外, TGF- β 1可直接作用成纤维细胞合成大量的ECM产生促纤维化作用. 而TGF- β 3则显示出抗纤维化特性.

肠道肌成纤维细胞根据自身组织特性表达不同的TGF- β 亚型, 正常及炎症黏膜组织的肌成纤维均表达TGF- β 1和TGF- β 3, 而纤维化组织减少TGF- β 3的表达, 增加TGF- β 1和TGF- β 2的表达^[23]. TGF- β 和其受体结合导致Smad传导

途径激活, TGF- β 受体I激酶直接磷酸化Smad 2和Smad 3, 然后与正常的Smad 4结合转入细胞核内, 加强特定的TGF- β 目的基因作用. Smad7通过阻碍Smad2/3配体与Smad 4结合从而抑制TGF- β 信号传导^[25-26]. TGF- β /Smad信号通路由丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen activated protein MAP-kinase)调控, MAP激酶是丝氨酸/苏氨酸激酶, 受到细胞外刺激反应, 与其他信号通路结合, MAP激酶改变转录因子的磷酸化状态, 致使细胞可根据细胞外刺激调整基因表达. ERK 1/2 MAP激酶信号通路与蛋白激酶C结合在肠道成纤维细胞TGF- β 依赖信号传导中起关键调节作用^[27]. TGF- β 细胞信号通路也收到其他调节因子的调控, 如TNF- α 可通过增加环前列腺素诱导JNK MAP激酶和Smad 7表达下调TGF- β 依赖反应^[28-29], IFN- γ 通过Smad 7下调从而负调控TGF- β 活性^[28]. 另外, 最新数据表明, 肠道菌群可调节TGF- β 1的促纤维化活性^[30].

4.2 TNF- α TNF- α 被认为是IBD发病机制中的一个关键因子. 英夫利昔(infliximab)作为TNF- α 抗体, 对活动性炎症十分有效, 通过其强大的抗炎性作用, 减少炎症细胞聚集和肠道水肿. 有学者认为, Infliximab虽然可快速修复CD肠道黏膜, 但可能由于快速黏膜修复诱导肠壁中更多更广泛的纤维化, 或由于TNF- α 对TGF- β 信号通路的对抗效应作用致使大量过度的瘢痕组织重塑致肠道狭窄^[31]. 另一方面, Di Sabatino *et al*^[32]认为肠道成纤维化细胞表达膜结合型TNF- α , infliximab可减少胶原的分泌, 增加TIMP-1的表达, 所以, 阻断TNF- α 不但能够促进伤口修复, 而且能阻断肠壁纤维化. 有研究表明^[31], 肠道菌群可刺激上皮下的肌成纤维细胞的促纤维化作用, 在疾病早期给予infliximab, 可有效减少细菌对上皮细胞的刺激作用, 因此减少促纤维化反应. 但是却不能改变纤维性狭窄的既定事实^[33].

4.3 IL-13及其他 IL-13最近被认为是某些器官中的促纤维化因子. 在TNBS诱导慢性结肠炎动物模型中, 辅助性CD4⁺辅助性T细胞2型可刺激IL-13产生TGF- β 1依赖型肠壁纤维化^[34]. 另外CD狭窄肠段中大量产生的黏附分子和生长因子可促进细胞的聚集、细胞间的相互作用、大量ECM合成. 除传统的细胞因子, 肠道成纤维细胞可被一些非细胞因子激活, 如上皮细胞来源的半乳凝素-3^[35], NF- κ B调节半乳凝素的活化, 反义寡核苷酸及诱导寡核苷酸可阻滞这一过程, 从而减低TNBS诱导慢性结肠炎动物模型的炎

■ 相关报道

最近的研究表明, 一些新的促纤维化的介质, 如骨桥素, 炎症相关皮肤纤维化动物模型中敲除骨桥素基因可致疤痕减少式损伤修复, 如果类似的反应在IBD中观察到, 可为根除肠壁纤维化打开大门.

■创新盘点

本文总结了克罗恩病肠壁纤维化机制的研究进展,及目前证实的参与其中的细胞及细胞因子,并对目前的克罗恩病肠壁纤维化动物模型作逐一介绍。

症及纤维化^[9]。最近的研究表明,一些新的促纤维化的介质,如骨桥素,炎症相关皮肤纤维化动物模型中敲除骨桥素基因可致疤痕减少式损伤修复,如果类似的反应在IBD中观察到,可为根除肠壁纤维化打开大门^[36]。

5 动物模型

由于人类临床试验的局限性,建立类似于人类CD肠壁纤维化的动物模型,是研究其发病机制、观察药物疗效以及寻找新的治疗手段的必要条件。尽管有大量的炎症性肠病动物模型可供选择,但是只有小部分动物模型可用于研究肠道狭窄的机制研究中,因为大部分动物模型只伴发了少量的肠壁纤维化。

动物模型中,炎症是肠壁纤维化的先决条件,在肠壁中注射peptidoglycan-polysaccharide(PG-PS)可导致基因敏感大鼠品系产生进展性肉芽肿性小肠结肠炎和严重的回盲部及结肠透壁性纤维化^[37],这种模型虽然与IBD动物模型特征不一致,但可以用于肠壁纤维化的研究。慢性TNBS动物模型通过重复的TNBS灌肠可致小鼠结肠肠壁产生纤维化,以透壁性炎症、肠道形态狭窄为特征,模拟CD中的疾病特点,是较为成功及成熟的动物模型之一。

TGF- β 1通过腺病毒载体转入小鼠肠壁细胞内^[38],其过度表达导致慢性炎症伴随成纤维细胞进入平滑肌层中,肠壁增厚,大量ECM浸润导致肠道梗阻。用类似的腺病毒转导系统,过度表达的细胞因子单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)也最终可致大鼠肠道的慢性炎症和纤维化^[39]。

尽管取得了这些进步,但这些模型仍有缺点。如耗费劳力且动物死亡率高、肠壁纤维化的部位和密度不同、虽然证实了某种纤维化细胞因子过度表达在肠壁纤维化的重要作用,但未充分说明纤维化的机制等。

Grassl *et al*^[30]用沙门氏菌 Δ aroA品系诱导C57/B16小鼠产生一种严重的和持续的肠壁纤维化动物模型。这个动物模型由肠道菌群导致肠道慢性感染,致ECM大量聚集在回盲部和结肠,纤维化和广泛的透壁性炎症延伸至全结肠,但是最严重和广泛的纤维化发生在回盲部。由于这种肠壁纤维化的高度集中性,模拟了CD特点,为说明肠道菌群与肠壁纤维化之间的联系提供了直接证据。但目前此模型的纤维化机制尚需进一步研究完善。

6 结论

IBD是一种肠道慢性炎症反应性疾病,炎症因子长期刺激可引起成纤维细胞、肌成纤维细胞甚至平滑肌细胞等细胞活化,但尽管目前有大量关于炎症性肠病的抗炎性治疗,但是针对CD肠道狭窄的治疗却相对匮乏。今后肠壁纤维化的特异性靶向治疗有赖于对肠道狭窄机制更好的了解,肠壁局部组织纤维化的发生机制尚待进一步深入研究。

7 参考文献

- 1 Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 681-696
- 2 Ferlitsch A, Reinisch W, Püspök A, Dejaco C, Schillinger M, Schöfl R, Pötzi R, Gangl A, Vogelsang H. Safety and efficacy of endoscopic balloon dilation for treatment of Crohn's disease strictures. *Endoscopy* 2006; 38: 483-487
- 3 Burke JP, Mulsow JJ, O'Keane C, Docherty NG, Watson RW, O'Connell PR. Fibrogenesis in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 439-448
- 4 Matthes H, Herbst H, Schuppan D, Stallmach A, Milani S, Stein H, Riecken EO. Cellular localization of procollagen gene transcripts in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 1992; 102: 431-442
- 5 Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Inflammation location, but not type, determines the increase in TGF- β 1 and IGF-1 expression and collagen deposition in IBD intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 16-26
- 6 Dammeier J, Brauchle M, Falk W, Grotendorst GR, Werner S. Connective tissue growth factor: a novel regulator of mucosal repair and fibrosis in inflammatory bowel disease? *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 909-922
- 7 Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 618-633
- 8 Lawrance IC, Wu F, Leite AZ, Willis J, West GA, Fiocchi C, Chakravarti S. A murine model of chronic inflammation-induced intestinal fibrosis down-regulated by antisense NF- κ B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1750-1761
- 9 Wu F, Chakravarti S. Differential expression of inflammatory and fibrogenic genes and their regulation by NF- κ B inhibition in a mouse model of chronic colitis. *J Immunol* 2007; 179: 6988-7000
- 10 McKaig BC, McWilliams D, Watson SA, Mahida YR. Expression and regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinases by intestinal myofibroblasts in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol* 2003; 162: 1355-1360
- 11 Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van Hogezaand RA, Lamers CB, Hommes DW, Verspaget HW. Role of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and tumor necrosis factor- α single nucleotide gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2960-2966
- 12 Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB. Myofibroblasts. II. Intestinal

- subepithelial myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999; 277: C183-C201
- 13 Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Altered response of intestinal mucosal fibroblasts to profibrogenic cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 226-236
- 14 Zimmermann EM, Li L, Hou YT, Cannon M, Christman GM, Bitar KN. IGF-I induces collagen and IGFBP-5 mRNA in rat intestinal smooth muscle. *Am J Physiol* 1997; 273: G875-G882
- 15 Xu X, Weksler-Zangen S, Pikarsky A, Pappo O, Wengrower D, Bischoff SC, Pines M, Rivkind A, Goldin E, Levi-Schaffer F. Mast cells involvement in the inflammation and fibrosis development of the TNBS-induced rat model of colitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 330-337
- 16 Wershil BK. IX. Mast cell-deficient mice and intestinal biology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: G343-G348
- 17 Pucilowska JB, McNaughton KK, Mohapatra NK, Hoyt EC, Zimmermann EM, Sartor RB, Lund PK. IGF-I and procollagen alpha1(I) are coexpressed in a subset of mesenchymal cells in active Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G1307-G1322
- 18 Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973-981
- 19 Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, Kalluri R. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007; 282: 23337-23347
- 20 Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, Wang C, Mezey E, Koteish A. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in vitro. *J Biol Chem* 2007; 282: 22089-22101
- 21 Frid MG, Kale VA, Stenmark KR. Mature vascular endothelium can give rise to smooth muscle cells via endothelial-mesenchymal transdifferentiation: in vitro analysis. *Circ Res* 2002; 90: 1189-1196
- 22 Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, Chandraker A, Yuan X, Pu WT, Roberts AB, Neilson EG, Sayegh MH, Izumo S, Kalluri R. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med* 2007; 13: 952-961
- 23 McKaig BC, Hughes K, Tighe PJ, Mahida YR. Differential expression of TGF-beta isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C172-C182
- 24 Warnaar N, Hofker HS, Maathuis MH, Niesing J, Bruggink AH, Dijkstra G, Ploeg RJ, Schuurs TA. Matrix metalloproteinases as profibrotic factors in terminal ileum in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 863-869
- 25 Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004; 18: 816-827
- 26 Lutz M, Knaus P. Integration of the TGF-beta pathway into the cellular signalling network. *Cell Signal* 2002; 14: 977-988
- 27 Mulsow JJ, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Transforming growth factor-beta promotes pro-fibrotic behavior by serosal fibroblasts via PKC and ERK1/2 mitogen activated protein kinase cell signaling. *Ann Surg* 2005; 242: 880-887, discussion 887-889
- 28 Leask A, Holmes A, Black CM, Abraham DJ. Connective tissue growth factor gene regulation. Requirements for its induction by transforming growth factor-beta 2 in fibroblasts. *J Biol Chem* 2003; 278: 13008-13015
- 29 Bitzer M, von Gersdorff G, Liang D, Dominguez-Rosales A, Beg AA, Rojkind M, Böttinger EP. A mechanism of suppression of TGF-beta/SMAD signaling by NF-kappa B/RelA. *Genes Dev* 2000; 14: 187-197
- 30 Grassl GA, Valdez Y, Bergstrom KS, Vallance BA, Finlay BB. Chronic enteric salmonella infection in mice leads to severe and persistent intestinal fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 768-780
- 31 Beddy D, Mulsow J, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Expression and regulation of connective tissue growth factor by transforming growth factor beta and tumour necrosis factor alpha in fibroblasts isolated from strictures in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93: 1290-1296
- 32 Di Sabatino A, Pender SL, Jackson CL, Prothero JD, Gordon JN, Picariello L, Rovedatti L, Docena G, Monteleone G, Rampton DS, Tonelli F, Corazza GR, MacDonald TT. Functional modulation of Crohn's disease myofibroblasts by anti-tumor necrosis factor antibodies. *Gastroenterology* 2007; 133: 137-149
- 33 Sorrentino D. Role of biologics and other therapies in stricturing Crohn's disease: what have we learnt so far? *Digestion* 2008; 77: 38-47
- 34 Fichtner-Feigl S, Fuss JJ, Preiss JC, Strober W, Kitani A. Treatment of murine Th1- and Th2-mediated inflammatory bowel disease with NF-kappa B decoy oligonucleotides. *J Clin Invest* 2005; 115: 3057-3071
- 35 Lippert E, Falk W, Bataille F, Kaehne T, Naumann M, Goeke M, Herfarth H, Schoelmerich J, Rogler G. Soluble galectin-3 is a strong, colonic epithelial-cell-derived, lamina propria fibroblast-stimulating factor. *Gut* 2007; 56: 43-51
- 36 Mori R, Shaw TJ, Martin P. Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring. *J Exp Med* 2008; 205: 43-51
- 37 van Tol EA, Holt L, Li FL, Kong FM, Rippe R, Yamauchi M, Pucilowska J, Lund PK, Sartor RB. Bacterial cell wall polymers promote intestinal fibrosis by direct stimulation of myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999; 277: G245-G255
- 38 Vallance BA, Gunawan MI, Hewlett B, Bercik P, Van Kampen C, Galeazzi F, Sime PJ, Gaudie J, Collins SM. TGF-beta1 gene transfer to the mouse colon leads to intestinal fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G116-G128
- 39 Motomura Y, Khan WI, El-Sharkawy RT, Verma-Gandhu M, Verdu EF, Gaudie J, Collins SM. Induction of a fibrogenic response in mouse colon by overexpression of monocyte chemoattractant protein 1. *Gut* 2006; 55: 662-670

■同行评价

本文有一定的新意, 内容丰富, 参考文献引用合理, 具有较好的可读性。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕