

克罗恩病肠道纤维化的发生机制和临床治疗

陈宁, 刘玉兰

陈宁, 刘玉兰, 北京大学人民医院消化科 北京市 100044
通讯作者: 刘玉兰, 100044, 北京市西城区西直门南大街11号,
北京大学人民医院消化科. liuyulan@pkuph.edu.cn
电话: 010-88325559
收稿日期: 2010-03-11 修回日期: 2010-06-12
接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-08

Pathogenesis and management of intestinal fibrosis in Crohn's disease

Ning Chen, Yu-Lan Liu

Ning Chen, Yu-Lan Liu, Department of Gastroenterology,
Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China
Correspondence to: Yu-Lan Liu, Department of Gastro-
enterology, Peking University People's Hospital, Beijing
100044, China. liuyulan@pkuph.edu.cn
Received: 2010-03-11 Revised: 2010-06-12
Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-08

Abstract

Crohn's disease (CD) is characterized by intestinal fibrosis that can eventually result in intestinal strictures, one of the most severe complications in CD. At present, few effective therapies for strictures are available. Here, we review the pathogenesis and management of intestinal fibrosis in CD.

Key Words: Crohn's disease; Fibrosis; Extracellular matrix

Chen N, Liu YL. Pathogenesis and management of intestinal fibrosis in Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(19): 2017-2019

摘要

肠道纤维化是克罗恩病的特征表现, 其反复发作导致的肠道狭窄是克罗恩病最严重的并发症之一, 目前治疗手段有限. 本文对克罗恩病肠道纤维化发生机制及目前治疗手段进行综述.

关键词: 克罗恩病; 纤维化; 细胞外基质

陈宁, 刘玉兰. 克罗恩病肠道纤维化的发生机制和临床治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18(19): 2017-2019

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2017.asp>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)的特征性临床表现之一为肠道纤维化, 进而形成狭窄. CD的发病过程中, 肠道慢性透壁性炎症以及过度的损伤修复, 导致过多异常的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积, 最终引发肠道狭窄的形成^[1]. ECM收缩还会进一步引发瘢痕形成、组织扭曲和肠梗阻. 约有1/3的CD患者合并肠道狭窄, 为缓解肠道狭窄, CD患者不得不接受手术治疗, 而术后仍有70%患者再次发生狭窄^[2,3], 反复发生的肠道炎症和狭窄严重影响了患者的生活质量. 虽然CD的炎症发病机制已有广泛研究, 但针对肠道纤维化和狭窄的发生机制研究仍较为局限, 本文将CD肠道纤维化发生机制和目前治疗手段进行综述.

1 肠道纤维化的发生机制

目前认为CD肠道纤维化是ECM、成纤维细胞、细胞因子等多种因素之间复杂作用的结果. 炎症等因素引发的肠道组织细胞因子增加, 这些细胞因子刺激成纤维细胞、肌成纤维细胞等间充质细胞异常活跃, 过度表达大量细胞外基质, 沉积在组织内, 引发肠道纤维化, 同时激活的成纤维细胞和炎症细胞又进一步分泌细胞因子, 形成恶性循环.

1.1 ECM 狭窄肠道主要表现为肠壁全层增厚, 病理组织学表现为黏膜下层大量平滑肌细胞, 伴有胶原沉积和黏膜肌层破裂扩张. 胶原在固有肌层之间延伸, 形成明显增厚的肌层^[1]. 胶原是主要的ECM成分, 具有很多亚型. 正常肠道中主要的胶原亚型为I型胶原、III型胶原和V型胶原. 狭窄肠道胶原总量增加, 其中III型和V型胶原的相对量也增加. 这些亚型在修复组织中含量很高, III型胶原还具有收缩的倾向^[4]. CD患者肠道中胶原的过度表达导致疤痕收缩和狭窄形成. 除此之外, 其他ECM也参与了纤维化的形成, 如纤连蛋白, 促进细胞基质之间的相互作用, 从

■背景资料

CD的发病过程中, 肠道慢性透壁性炎症以及过度的损伤修复, 导致过多异常的细胞外基质(ECM)沉积, 最终引发肠道狭窄的形成. ECM收缩还会进一步引发瘢痕形成、组织扭曲和肠梗阻. 约有1/3的CD患者合并肠道狭窄, 为缓解肠道狭窄, CD患者不得不接受手术治疗, 而术后仍有70%患者再次发生狭窄, 反复发生的肠道炎症和狭窄严重影响了患者的生活质量. 虽然CD的炎症发病机制已有广泛研究, 但针对肠道纤维化和狭窄的发生机制研究仍较为局限.

■同行评议者

江学良, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

■研发前沿

近几年对于肠道纤维化发病机制的研究提示,对TGF- β 的抑制有望成为治疗靶点,但由于缺少合适的反应CD肠道纤维化的动物模型,相关研究仍具有较大难度。

而有助于成纤维细胞与ECM的联系^[5]。

1.2 成纤维细胞 成纤维细胞在纤维化的发生机制中占有主要位置。狭窄部位的纤维化组织中具有大量成纤维细胞聚积,他们的聚集与促纤维化生长因子和ECM的表达相关^[6]。从CD狭窄组织分离的成纤维细胞具有独特的特性:可表达黏附分子、生长因子、ECM,即使失去体内刺激也可以持续生长,这些都与从正常人肠道、溃疡性结肠炎肠道、甚至CD患者非狭窄肠道分离的成纤维细胞不同^[7]。这种独特的成纤维细胞表达的黏附分子,如细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)-1,在细胞动员和细胞间相互作用中具有重要作用^[8]。另外这些成纤维细胞过度表达核转录因子NF- κ B,反映出细胞因子刺激增强。

除成纤维细胞外,众多其他间充质细胞也可能参与了CD肠道纤维化的过程,如肌成纤维细胞、平滑肌细胞等,目前认为肠道纤维化并非由其中某一种细胞类型单一主导,成纤维细胞、肌成纤维细胞以及各种类型的平滑肌细胞可能是处于不断分化和去分化的同一群细胞的不同阶段^[9]。这些细胞可以根据细胞骨骼细丝波形蛋白(V)和 α 平滑肌肌动蛋白(A)的染色来鉴别。典型的成纤维细胞为V+/A-,平滑肌细胞为V-/A+,肌成纤维细胞为V+/A+。

1.3 生长因子 已有研究发现,众多生长因子在CD的狭窄组织中过度表达,从而促进成纤维细胞和肌成纤维细胞的进一步增生。如胰岛素样生长因子 I (insulin like growth factor 1, IGF- I)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板来源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、基础成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)^[10-13]。这些因子还可刺激ECM合成,促进血管生成和组织愈合。最近发现结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)在慢性纤维化的形成中至关重要,狭窄组织的成纤维细胞可以持续过度表达CTGF, TGF- β 1在调节其产生中起关键作用^[14]。

TGF- β 是调节成纤维细胞活性的重要因子。成纤维细胞本身就可以过度表达TGF- β 。正常组织愈合过程是促纤维化与抗纤维化细胞因子相互作用的结果,其中TGF- β 1、CTGF具有促纤维化作用,其过度表达使组织愈合过程不能正常终止,过度纤维化产生,最终致使肠道狭窄形成。

TGF- β 具有不同亚型,其中TGF- β 1是最主要的促纤维化因子^[11]。

2 肠道纤维化的治疗

2.1 手术治疗 狭窄部位切除术或者狭窄成形术是治疗CD有症状肠道狭窄的首选方式,但复发率较高。复发部位以吻合口近端新的回肠末端最为常见^[15]。相对于传统的端端缝合手术,采用宽肠腔的订书器吻合可能会减少复发^[16]。狭窄成形术不需切除肠道,从而保留了原肠道的长度,但最终术后结果与切除手术相差无几。术后的复发危险因素包括青年、病程短、距上次手术短时间内非弥漫性病变等^[17]。有一些药物可用于减少术后复发,如硝基咪唑类抗生素奥硝唑、甲硝唑, 6-巯基嘌呤, 柳氮磺胺吡啶,但这些药物并非专门针对预防纤维化形成,疗效有限^[18,19]。

2.2 内镜下治疗 内镜下球囊扩张术可能推迟外科手术的时间,但复发率较高。有报道局部辅助激素和硫唑嘌呤注射可能延缓复发^[20],但缺乏循证医学证据。

2.3 生物学治疗

2.3.1 英夫利昔: 为TNF- α 单克隆抗体,已经被包括我国在内的众多国家应用于临床诱导和维持CD缓解。有研究认为他的早期应用可以减少表皮下组织与细菌成分接触,从而缓解促纤维化反应,因而对预防纤维化形成具有长期益处。但也有研究认为该药物促使组织迅速愈合,可能导致过多瘢痕组织形成,并可通过抑制TNF- α 对TGF- β 信号通路作用,进而促进狭窄形成^[14]。总之英夫利昔对CD肠道纤维化的作用还需进一步研究定论。

2.3.2 其他: IL-10和抗CD40抗体被证实具有抗纤维化作用^[21,22],可能具有一定的治疗前景。

3 结论

相对于CD的肠道炎症反应,我们对于CD的肠道纤维化和狭窄形成所知甚少,目前的治疗手段也极为有限,复发率较高。近几年对于肠道纤维化发病机制的研究提示,对TGF- β 的抑制有望成为治疗靶点,但由于缺少合适的反应CD肠道纤维化的动物模型,相关研究仍具有较大难度。总之,CD肠道纤维化是成纤维细胞、平滑肌细胞、细胞因子、局部炎症细胞等多种因素之间复杂作用的结果,目前缺乏行之有效的治疗和预防方法,更好的了解肠道纤维化的形成机制可能有助于未来寻找有效的治疗手段。

■应用要点

IL-10和抗CD40抗体被证实具有抗纤维化作用,可能具有一定的治疗前景。

4 参考文献

- 1 Graham MF, Diegelmann RF, Elson CO, Lindblad WJ, Gotschalk N, Gay S, Gay R. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 257-265
- 2 Cohen RD, Larson LR, Roth JM, Becker RV, Mummert LL. The cost of hospitalization in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 524-530
- 3 Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999; 117: 49-57
- 4 Ehrlich HP, White BS. The identification of alpha A and alpha B collagen chains in hypertrophic scar. *Exp Mol Pathol* 1981; 34: 1-8
- 5 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
- 6 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
- 7 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
- 8 Beddy DJ, Watson WR, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Critical involvement of stress-activated mitogen-activated protein kinases in the regulation of intracellular adhesion molecule-1 in serosal fibroblasts isolated from patients with Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 234-242
- 9 Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P. Medical therapy for Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 55-60
- 10 Simmons JG, Pucilowska JB, Keku TO, Lund PK. IGF-I and TGF-beta1 have distinct effects on phenotype and proliferation of intestinal fibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G809-G818
- 11 Vallance BA, Gunawan MI, Hewlett B, Bercik P, Van Kampen C, Galeazzi F, Sime PJ, Gaultie 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
- 12 Jobson TM, Billington CK, Hall IP. Regulation of proliferation of human colonic subepithelial myofibroblasts by mediators important in intestinal inflammation. *J Clin Invest* 1998; 101: 2650-2657
- 13 Beddy D, Watson RW, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Increased vascular endothelial growth factor production in fibroblasts isolated from strictures in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 2004; 91: 72-77
- 14 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
- 15 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963
- 16 Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, Keighley MR. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 20-25; discussion 25-26
- 17 Dietz DW, Fazio VW, Laureti S, Strong SA, Hull TL, Church J, Remzi FH, Lavery IC, Senagore AJ. Strictureplasty in diffuse Crohn's jejunoileitis: safe and durable. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 764-770
- 18 Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, Aerden I, De Hertogh G, Geboes K, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 856-861
- 19 Ewe K, Herfarth C, Malchow H, Jesdinsky HJ. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion* 1989; 42: 224-232
- 20 Brooker JC, Beckett CG, Saunders BP, Benson MJ. Long-acting steroid injection after endoscopic dilation of anastomotic Crohn's strictures may improve the outcome: a retrospective case series. *Endoscopy* 2003; 35: 333-337
- 21 Mu W, Ouyang X, Agarwal A, Zhang L, Long DA, Cruz PE, Roncal CA, Glushakova OY, Chiodo VA, Atkinson MA, Hauswirth WW, Flotte TR, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. IL-10 suppresses chemokines, inflammation, and fibrosis in a model of chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3651-3660
- 22 Kasran A, Boon L, Wortel CH, Hogezaand RA, Schreiber S, Goldin E, Boer M, Geboes K, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Safety and tolerability of antagonist anti-human CD40 Mab ch5D12 in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 111-122

■同行评价

本文对CD肠道纤维化部分形成原因和机制进行了综述, 有一定学术价值和临床意义。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才