

特发性肺纤维化在小鼠模型中病理情况研究论述

田 澳

(河南师范大学生命科学学院 河南 新乡 453000)

【摘要】特发性肺纤维化是一种临床预后较差、具体起因尚不明确的疾病，其发病机制繁琐。本文笔者从成纤维细胞与肌成纤维细胞的增殖分化、氧化应激反应、炎症的产生和细胞质基质的沉积方面对特发性肺纤维化在动物模型诱导过程中发生的可能病理情况进行了简单论述。

【关键词】特发性肺纤维化；发病病理

肺纤维化 (Pulmonary Fibrosis, PF) 是多伴随着炎症因子的产生、细胞外基质 (ECM) 的沉积、氧化应激反应和促纤维化蛋白的大量表达，多种病因产生，预后较差，且常常发病于老年人群中的一种间质性疾病^[1]。特发性肺纤维化 (IPF) 是 PF 的一种，据统计，全球每年约有新增 IPF 患者上百万人，诊断后患者生存期仅为 3-5 年^[2]。在临床上 IPF 还未有效的治疗方法，由于 IPF 发病机制复杂，关键靶点不清楚，因此临床不足效果显著的靶向医用药物。目前关于 IPF 的治疗研究主要关注如何降低细胞外基质的积累和逆转成纤维细胞的转化等问题。目前实验室采用的 IPF 动物模型有多种包括博来霉素 (BLM) 诱导、百草枯中毒、二氧化硅等诱导的小鼠模型^[3-5]。目前实验中的发病病理主要为以下几个方面。

1. 氧化应激反应

BLM 诱导后的 IPF 小鼠中肺组织损伤后的氧化应激反应是导致 IPF 产生的一个重要致病机制。最近，宋桂芹^[6]等人的研究表明在探讨中和白细胞介素 17 (IL-17) 对 BLM 诱导小鼠 IPF 形成过程的治疗作用时，造模后的第 7、14 及 28 天，模型组的小鼠肺组织中活性氧 (ROS) 的含量显著高于正常组 ($P < 0.05$)，但是经过抗体中和后的治疗组肺组织中 ROS 含量与模型组比较明显降低 ($P < 0.01$)，这表明了其抗体在抑制 IPF 产生的过程中是通过降低了肺组织中 ROS 的含量起到的治疗作用。氧化应激反应中的典型标记物 ROS 含量在 IPF 的发生和治疗中动态变化的现象是可观测到的。此外，也说明了中和 IL-17 的抗体有利于减轻 BLM 诱导的小鼠肺纤维化氧化应激反应，近而在一定程度上缓解了肺纤维化的程度。

2. 炎症因子的产生

IPF 的另一个发病病理是炎症因子的调控作用，在肺组织受到损伤时引发的炎症反馈应答过程中，辅助性 T 细胞 (Th) 中有 Th1 型细胞因子可能促进肺组织的正常修复，IL-2 是这个细胞的一种细胞因子，诱导淋巴细胞增殖和活化。在景海卿^[7]等人的实验中，对气管灌注的 BLM 小鼠模型用 ELSA 的方法检测血清中的 IL-2 表达，与空白对照组相比 IL-2 的含量有显著的降低 ($P < 0.05$)，且在经过滇龙血竭的药物干预后与模型组对比，血清中的 IL-2 有极显著的升高 ($P < 0.01$)，说明在此模型中小鼠 IPF 的形成与炎症因子的含量密切相关。

3. 促纤维细胞的产生

在上述中的 Th 细胞中的另一个细胞因子是 Th2，Th2 型细胞因子能够有利于肌成纤维细胞的增殖和分化，使较多的细胞损伤修复，进而导致肺组织破坏。是其细胞的一种标志性细胞因子。在上述的研究实验^[7]中，与正常组对比，经过 BLM 诱导的小鼠肺组织中 IL-5 的含量明显增高。但在经过滇龙血竭药物的干预后，IL-5 含量有明显的降低，说明该药物抑制 IPF 的产生是通过抑制促成纤维的过量表达来达到治疗作用的，同时也说明了在此次实验的动物模型中促纤维细胞的产生起到了至关重要的作用。

4. 细胞外基质的沉积

在 IPF 的发生过程中，已经有研究表明 ECM 的沉积和分解具有相关性，在细胞外基质代谢中有两个典型的酶代谢调节系统，一是基质金属蛋白酶 (MMPs)，二是基质金属蛋白酶组织抑制剂。在张心月^[8]等人的研究中，实验发现在经过 BLM 诱导的 IPF 小鼠肺组织中，通过不同的处理方法各组中的 MMP-9、TIMP-1 水平均有显著变化，表明 IPF 的产生调控两者之间的平衡关系，实验表明改善 MMP-9/TIMP-1 失衡，与调控 ECM 过量沉积有关。其次 MMP-9/TIMP-1 的比值趋近平衡状态时，也促进了 ECM 的下调从而抑制了 IPF。此外，与细胞外基质沉积相关典型标志物还有胶原蛋白 (Collagen)，胶原蛋白有 I 型、III 型、IV 型和 V 型。有研究表明^[9]，在 BLM 诱导的小鼠模型中，经过免疫组化检测后，与模型组相比正常组的 Collagen I 和 Collagen III 型蛋白质的表达明显降低，且通过紫杉醇雾化治疗后，干预组与模型组对比 Collagen I 和 Collagen III 型的表达量也显著降低 ($P < 0.05$)，阐明了在 IPF 的产生过程中 Collagen 在 ECM 中的积累起到了关键的作用。

综上所述，IPF 的发病病理较多且较复杂，但最终重要的是找到 IPF 发病的多个靶点和准确的信号调控通路为临床的治疗药物研发奠定理论基础。

参考文献：

- [1] 陈明，曾明，何兴轩. 肺纤维化疾病生物标志物的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志，2017，31 (02): 187-194.
- [2] 张影影，刘瑞娟. 肺纤维化与肺癌的相关性研究进展 [J]. 临床肺科杂志，2019，24 (03): 563-565+572.
- [3] 梁智华，魏砚明，等. 红花注射液对肺纤维化小鼠的干预作用 [J]. 中国新药与临床杂志，2019，38 (02): 103-107.
- [4] 高薇. TSP-1-CD47 在 ROS 介导百草枯致肺纤维化中的作用 [D]. 川北医学院，2017.
- [5] 杨京津. 地龙提取物减弱矽尘诱导的小鼠肺纤维化机制研究 [D]. 南京医科大学，2016.
- [6] 宋桂芹，马立飞，等. 中和白细胞介素 17 对博来霉素诱导小鼠肺纤维化的干预作用 [J]. 中国现代医学杂志，2019，29 (03): 1-7.
- [7] 景海卿，付义，等. 滇龙血竭对肺纤维化大鼠 IL-2、IL-5 的影响 [J]. 中华中医药学刊，2019，37 (05): 1068-1070.
- [8] 张心月，李慧，等. 连翘、麦冬对肺纤维化大鼠 TIMP-1 表达的影响 [J]. 山东中医药大学学报，2019，3 (02): 175-180.
- [9] 周颖，陈明，柴秀娟，等. 紫杉醇脂质体雾化吸入对大鼠肺纤维化的作用研究 [J]. 中国现代应用药学，2019，36 (17): 2149-2153.

作者简介：

田澳 (1999-)，男，汉族，河南长垣人，河南师范大学 2017 级生物工程专业学生。