

成纤维细胞在胃食管反流病中的作用研究进展

王 玮¹, 孙永顺^{2*}

1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 上海市中医医院脾胃病科, 上海 200071

摘要: 胃食管反流病(GERD)中的食管损伤是一种慢性炎性反应,成纤维细胞作为食管基质细胞,在食管黏膜屏障和食管炎性反应中扮演者重要角色。成纤维细胞与GERD的病程进展程度密切相关,在食管受损时,分泌大量胶原蛋白促进食管黏膜屏障修复;通过旁分泌信号调节免疫平衡,除了分泌炎性产物,还能与免疫细胞发生相互作用;但不适当的成纤维细胞被激活会诱导促炎和免疫抑制特性促进疾病的存在,提示其可能在疾病的发展中发挥关键作用。

关键词: 胃食管反流病;成纤维细胞;食管黏膜;食管炎性反应

中图分类号:R573 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2024.11.1594

Advances in the role of fibroblasts in gastroesophageal reflux disease

WANG Wei¹, SUN Yongshun^{2*}

1. Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203;

2. Department of Spleen and Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Abstract: Esophageal damage in gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic inflammation, and fibroblasts, as esophageal stromal cells, play an important role in the oesophageal mucosal barrier and oesophageal inflammation. Fibroblasts are closely associated with the degree of disease progression in GERD, secreting large amounts of collagen to promote oesophageal mucosal barrier repair during oesophageal damage, regulating immune homeostasis through paracrine signaling, and interacting with immune cells. In addition to secreting inflammatory products, but inappropriate fibroblast activation can induce a pro-inflammatory response. Activation of fibroblasts induces pro-inflammatory and immunosuppressive properties promoting the presence of disease, suggesting that they may play a key role in disease progression.

Key words: gastroesophageal reflux disease; fibroblast; esophageal mucosa; esophageal inflammation

炎性反应一直被认为是一个由白细胞驱动的过程,在炎性反应的进展和消退过程中,组织和基质细胞常常被忽视。但其实免疫细胞需要基质细胞才能在炎性反应部位安家并存活^[1]。所有炎性反应都

发生在特定的基质细胞背景下,这些细胞包括组织成纤维细胞、内皮细胞和支持细胞。有研究表明^[2],基质在炎性反应的所有阶段都起关键作用,并可能在从消退到持续炎性的过程中发挥作用。

收稿日期:2024-01-30 修回日期:2024-05-11

基金项目:国家自然科学基金(82174128,81874402);上海市中医医院未来计划项目(WLJH2021ZY-MZY032)

* 通信作者 (corresponding author): sunyongshun@shutcm.edu.cn

食管黏膜的炎性反应包括免疫细胞浸润、反应性上皮改变和成纤维细胞活化^[3]。近年来研究发现,胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)中的食管损伤不是一种化学损伤,反流的胃液并没有直接杀死食管上皮细胞,而是刺激它们分泌细胞因子,诱导上皮细胞增殖改变,吸引T淋巴细胞和其他炎性细胞,最终损伤黏膜^[4-5]。由于长期的刺激,可能导致细胞的增殖和凋亡失衡,成纤维细胞的活性也可能受到调控,激活白细胞,从而引起炎性反应^[6]。

1 食管成纤维细胞概述

食管成纤维细胞作为上皮下基质细胞,是食管基质细胞的一个亚群,显著特征是呈纺锤形态及表达波形蛋白。成纤维细胞在生理过程中起着重要作用,包括伤口愈合、细胞外基质重塑、免疫反应和对干细胞区室的支持。特别是在炎症疾病研究中,过去几十年来,人们已经投入了大量精力来确定靶向成纤维细胞的治疗策略通过旁分泌信号转导在上皮增殖和炎性反应的调节中具有公认的作用。成纤维细胞作为关键的免疫前哨细胞,在检测到病理刺激时激活和调节免疫反应。可以检测损伤相关的分子模式和病原体相关的分子模式,激活促炎信号通路,帮助白细胞募集并调节其活性^[7]。也可以产生炎性因子,表达细胞因子受体,并与免疫细胞发生物理相互作用。

成纤维细胞是结缔组织的主要细胞成分,可能参与了GERD中所见的乳头状伸长,在损伤反应的组织重塑中起着关键作用。成纤维细胞的活化和增殖在GERD中起着至关重要的作用。通常情况下,成纤维细胞在结缔组织中以静态形式存在,负责合成细胞外基质和胶原蛋白,维护组织结构和完整性。然而,在炎性反应刺激下,如食管受到反流性胃酸的侵蚀、感染或其他损伤时,这些原本静态的细胞会被激活^[8]。成纤维细胞的活化是一个多步骤过程,涉及到细胞形态的改变、增殖能力的增强以及细胞功能的转变。激活后的成纤维细胞表现出增强的迁移能力,能够移动到受损组织区域。开始大量增殖和分化,以替代损伤的细胞,并积极合成新的细胞外基质,尤其是胶原蛋白,以支持组织的修复和再生。

2 成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化

成纤维细胞由功能不同的群体组成,在个体组织和疾病中,不同的成纤维细胞亚群可以介导不同的疾病反应。主要分为3种类型,分别为原型成纤维细胞(fibroblast)、原型肌成纤维细胞(proto-myofibroblast)、肌成纤维细胞(myofibroblast)。下文简述了这3种细胞的增殖和分化过程。

成纤维细胞存在于人体的多种器官内,通常是原型成纤维细胞,即未活化的形式。成纤维细胞在受到刺激后会分化成为原型肌成纤维细胞,即存在于原型成纤维细胞和肌成纤维细胞分化过程中的中间形式^[9]。当组织受到物理应激或损伤时,成纤维细胞被激活并发生一系列表型变化,最初增加其增殖和迁移能力,最终完全转化为肌成纤维细胞^[10]。肌成纤维细胞是典型的活化成纤维细胞,也来源于其他类型的细胞,如上皮细胞、内皮细胞和单核细胞。是一种特化的细胞,具有成纤维细胞和平滑肌细胞的特征,它们含有肌动蛋白丝,在伤口愈合中十分重要。肌成纤维细胞常在伤口愈合和病理条件下出现,而成纤维细胞则是结缔组织的常见成分。肌成纤维细胞的激活和积累受机械、神经激素和炎性反应信号的复杂相互作用控制^[11]。例如在肠道慢性炎症状态和纤维化中,成纤维细胞激活和向肌成纤维细胞分化可能需要特定的微生物。

在伤口愈合早期炎症阶段,成纤维细胞表型占主导地位,当伤口环境中促炎作用减弱时,表皮-真皮细胞相互作用,调节角质形成细胞增殖速率,驱动伤口愈合反应,成纤维细胞被 α -SMA、ECM分子和基质修饰酶诱导分化为肌成纤维细胞^[12]。成纤维细胞可以恢复到角化细胞表型,肌成纤维细胞可以恢复到成纤维细胞表型,但肌成纤维细胞不能恢复到角化细胞表型^[13]。经有害刺激处理的肌成纤维细胞,如GERD中遇到的酸性胆汁盐,会分泌因子,增加鳞状上皮的总厚度,使基底层和基底上层都扩大。用酸性胆汁盐处理肌成纤维细胞激活了许多炎性反应、增殖和免疫细胞介导的途径,肌成纤维细胞对上覆鳞状上皮的影响部分是由旁分泌机制介导的。

3 食管成纤维细胞在食管黏膜屏障中的作用

食管黏膜屏障是一种复杂的结构,由表面的上皮

细胞层和下方的结缔组织构成,后者主要由成纤维细胞组成。在正常生理条件下,成纤维细胞协助维持黏膜屏障的稳定性,支持上皮细胞的黏附和再生。然而,在 GERD 中食管黏膜遭受损伤,此时成纤维细胞的作用变得尤为重要。在这些情况下,成纤维细胞会被激活并增殖,以促进受损组织的修复。激活的成纤维细胞增加了细胞外基质的产生,可以合成和分泌胶原蛋白^[14],这对于修复损伤至关重要。

成纤维细胞可以通过分泌物质的清除,维持黏膜表面的清洁状态。在 GERD 中,由于反流引起的炎症反应和损伤,清除机制可能受到影响,成纤维细胞的作用就显得尤为重要。但是过度或异常的成纤维细胞活化可能导致食管黏膜屏障的结构和功能失调。例如,在慢性胃食管反流病中,长期的酸性物质反流可引起食管黏膜的慢性炎症反应,促使成纤维细胞过度合成胶原蛋白,导致食管纤维化。这种纤维化过程可减弱食管的弹性,导致狭窄和吞咽困难。

4 食管成纤维细胞在食管免疫炎症反应中的作用

成纤维细胞被认为是先天免疫系统的“非经典”分支,是关键的免疫哨兵,在检测到病理刺激时激活和调节免疫反应^[15]。通过控制免疫细胞的募集、激活和清除,成纤维细胞起到平衡免疫功能的作用,将控制免疫的天平倾斜到持续的、无法解决的炎症状态。激活的成纤维细胞能够对病原体作出反应,并引发先天免疫效应功能,包括直接的抗菌活性、白细胞募集和细胞因子产生。引导免疫细胞如巨噬细胞和淋巴细胞聚集到炎症反应区域。通过多种方式改变炎症细胞浸润的数量、质量和持续时间,并在急性消退到慢性持续性炎症反应的转变中发挥关键作用^[16]。

在 GERD 中,成纤维细胞与炎症细胞之间的相互作用在炎症调节中发挥关键作用。在炎症反应时,所有成纤维细胞亚群都表达促炎基因,从而影响免疫细胞的募集和功能^[17]。成纤维细胞分泌大量的炎症介质,如细胞因子和趋化因子^[18]。成纤维细胞拥有 toll 样受体,通过产生 IL-6、PGE₂ 和 GM-CSF 等促炎介质对病原体和损伤相关信号作出反应,并能产生一系列趋化因子,如 CXCL12、CXCL13 和 CXCL8,这些趋化因子可吸引 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞、单核细胞和中

性粒细胞到达炎症部位。白细胞和成纤维细胞之间的相互作用可以促进白细胞的存活,并调节表型,导致在炎症介质存在的情况下差异基因表达^[19]。炎症疾病中第一个共享成纤维细胞亚群的特征是趋化因子 CXCL10 和 CCL19 的高表达,表明细胞因子激活诱导的炎症成纤维细胞表型。在炎症疾病中扩增的第二个共享成纤维细胞亚群的特征是胞外基质相关基因 SPARC 和 COL3A1 的表达。

成纤维细胞是 IL-6 的主要来源,许多细胞因子和炎症介质包括 TNF、IL-17、IL-1 β 、LPS 和 IFN- α 、IFN- β 和 IFN- γ (61) 能显著诱导 IL-6 在成纤维细胞中的表达^[20]。成纤维细胞不仅可被 IL-1 激活,而且先天免疫刺激可诱导成纤维细胞分泌 IL-1 α 和 IL-1 β ^[21-22]。体外对成纤维细胞活化的研究表明,炎症组织中的成纤维细胞能够对多种炎症细胞因子和激活剂产生反应。因此,炎症疾病中观察到的炎症成纤维细胞表型的特异性可能是由组织和疾病特异性炎症环境形成的^[23]。除分泌炎症产物外,还能够调节免疫细胞功能,在炎症反应中发挥重要作用,并在某些情况下驱动炎症反应相关病理^[13],因此直接影响炎症反应过程的持续时间。总之,炎症成纤维细胞表型是炎症反应性疾病中的一种共同表型,其中成纤维细胞在激活后成为受影响组织中炎症细胞因子的主要生产者。

5 问题与展望

总体而言,成纤维细胞是复杂的、多方面的,在胚胎发生过程中通过表观遗传印迹被周围组织的需要所塑造。在慢性炎症疾病和癌等疾病中,不适当的成纤维细胞激活分别通过诱导促炎和抑炎特性促进疾病的持续存在。然而,这些成纤维细胞作为食管基质细胞,其多功能性质使其在 GERD 等慢性疾病中扮演着重要的角色,在这种病理过程可能受到影响,导致组织结构的变化和功能异常。目前人们对成纤维细胞在食管炎中的研究尚且不多,更多的关注于食管上皮细胞在 GERD 中的作用,亦或是癌相关成纤维细胞在食管癌中的作用。深入了解这些基质细胞在疾病中的生理和病理作用,有助于更好地理解成纤维细胞 GERD 发生初期和进展中的机制,揭示成纤维细胞在体内平衡和疾病中的组成和功能将解锁其在组织修复中的治疗潜力,为未来的治疗提供新的思路和方法。

参考文献:

- [1] Naylor AJ, Filer A, Buckley CD, *et al.* The role of stromal cells in the persistence of chronic inflammation [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 171:30-35.
- [2] Crowley T, Buckley CD, Clark AR, *et al.* Stroma: the forgotten cells of innate immune memory [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 193:24-36.
- [3] Muir AB, Wang JX, Nakagawa H, *et al.* Epithelial-stromal crosstalk and fibrosis in eosinophilic esophagitis [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54:10-18.
- [4] Souza RF, Bayeh L, Spechler SJ, *et al.* A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2 α ; a potential role for targeting HIF-2 α to prevent and treat reflux esophagitis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 37:93-99.
- [5] Patankar M, Li M, Khalatbari A, *et al.* Inflammatory and proliferative pathway activation in human esophageal myofibroblasts treated with acidic bile salts [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:10371. doi: 10.3390/ijms231810371.
- [6] Nejat Pish-Kenari F, Qujeq D, Maghsoudi H, *et al.* Some of the effective factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 6401-6404.
- [7] Davidson S, Coles M, Thomas T, *et al.* Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21:704-717.
- [8] Muir AB, Dods K, Henry SJ, *et al.* Eosinophilic esophagitis-associated chemical and mechanical microenvironment shapes esophageal fibroblast behavior [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63:200-209.
- [9] 李文殊, 许宇皎, 卓雅婷等. 成纤维细胞在皮肤创伤修复中的作用研究进展 [J]. *药学研究*, 2021, 40: 191-195.
- [10] Tarbit E, Singh I, Peart JN, *et al.* Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24:1-15.
- [11] Hartupee J, Mann DL, *et al.* Role of inflammatory cells in fibroblast activation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 93: 143-148.
- [12] 陶朝宇, 赵月萍. 肌成纤维细胞在糖尿病牙周炎牙周伤口愈合中作用的研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2023, 61: 120-124.
- [13] Doolin MT, Smith IM, Stroka KM, *et al.* Fibroblast to myofibroblast transition is enhanced by increased cell density [J]. *Mol Biol Cell*, 2021, 32: ar41. doi: 10.1091/mbc.E20-08-0536.
- [14] 朱静, 夏志军. 人阴道成纤维细胞功能紊乱与盆腔器官脱垂 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2023, 50: 613-617.
- [15] Krzysiek-Maczka G, Brzozowski T, Ptak-Belowska A, *et al.* Helicobacter pylori-activated fibroblasts as a silent partner in gastric cancer development [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42: 1219-1256.
- [16] Van Linthout S, Miteva K, Tschöpe C, *et al.* Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102:258-269.
- [17] Chalkidi N, Paraskeva C, Koliaraki V, *et al.* Fibroblasts in intestinal homeostasis, damage, and repair [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 924866. doi: 10.3389/fimmu.2022.924866.
- [18] Kirk T, Ahmed A, Rognoni E, *et al.* Fibroblast memory in development, homeostasis and disease [J]. *Cells*, 2021, 10: 2840. doi: 10.3390/cells10112840. PMID: 34831065; PMCID: PMC8616330.
- [19] Turner JD, Naylor AJ, Buckley C, *et al.* Fibroblasts and osteoblasts in inflammation and bone damage [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1060:37-54.
- [20] 周昊, 张颖倩, 胡颖芸等. 巨噬细胞在心肌梗死后成纤维细胞激活中的作用 [J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51: 824-828.
- [21] Cavagnero KJ, Gallo RL, *et al.* Essential immune functions of fibroblasts in innate host defense [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1058862. doi:10.3389/fimmu.2022.1058862.
- [22] Paish HL, Kalson NS, Smith GR, *et al.* Fibroblasts promote inflammation and pain via IL-1 α induction of the monocyte chemoattractant chemokine (C-C Motif) ligand 2 [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188:696-714.
- [23] Wei K, Nguyen HN, Brenner MB, *et al.* Fibroblast pathology in inflammatory diseases [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131: e149538. doi: 10.1172/JCI149538.