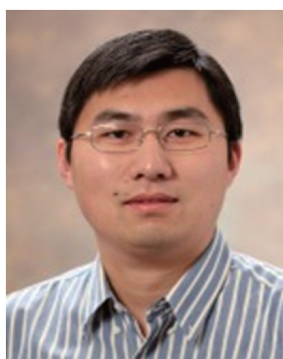


综述



余路阳, 浙江大学生命科学学院教授、博士生导师、副院长, 教育部生命系统稳态与保护重点实验室PI, 浙江省特聘专家, 爱丁堡大学荣誉教授。2000年毕业于浙江大学生物科学与技术系, 获得学士学位; 2005年毕业于中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所细胞生物学专业, 获得博士学位; 2006年赴美国耶鲁大学医学院血管生物学与治疗学中心和病理系先后从事博士后研究和担任Associate Research Scientist。获国家自然科学基金委优秀青年基金、浙江省自然科学基金委杰出青年基金、国家载人空间站科学项目等资助, 担任中国生理学会基质生物专业委员会副主任委员、中国药理学会表观遗传药理学专业委员会常务委员、中国病理生理学会血管医学专业委员会委员等。实验室主要从事蛋白质翻译后修饰与心血管病理生理机制研究和围产期干细胞治疗研究。迄今发表SCI论文60余篇, 其中第一或通讯作者论文发表于*PNAS*、*Journal of the American College of Cardiology*、*Journal of Experimental Medicine*、*Nature Communications*、*Circulation Research*、*Science Signaling*等杂志。获得教育部科技进步二等奖、美国研究病理协会ASIP优秀实验病理研究奖、美国心脏协会AHA科学家发展基金奖、中国心脏大会基础研究青年学者奖等。

组织纤维化与细胞微环境

杨卓衡^{1,2}, 余路阳^{1,2*}(¹浙江大学生命科学学院, 杭州 310058; ²教育部生命系统稳态与保护重点实验室, 杭州 310058)

摘要: 纤维化是组织损伤修复和组织结构损伤中重要的病理生理事件。细胞微环境在组织纤维化的过程中通过多个方面的相互联系发挥重要作用, 包括细胞外基质与纤维化效应细胞之间的相互作用、细胞与细胞之间的相互作用以及细胞微环境的机械力学特性等方面。近年来, 多种体内体外模型从不同角度揭示了细胞微环境对组织纤维化的影响, 揭示了与信号通路、关键分子和生化过程相关的重要信息, 并为治疗组织纤维化提供了关键的思路。在未来, 进一步研究细胞微环境对纤维化过程的调控机制、开发新的治疗策略和新型材料将为纤维化疾病的治疗和预防提供更多可能性。

关键词: 细胞微环境; 纤维化; 细胞外基质; 治疗

Tissue fibrosis and the cellular microenvironment

YANG Zhuoheng^{1,2}, YU Luyang^{1,2*}(¹College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; ²Key Laboratory of Biosystems Homeostasis, and Protection, Zhejiang University, Ministry of Education, Hangzhou 310058, China)

Abstract: Fibrosis is an important pathological and physiological event in tissue injury repair and tissue structural damage. The cellular microenvironment plays a crucial role in the process of tissue fibrosis, influencing various aspects including the interaction between the extracellular matrix and fibrogenic cells, cell-cell interactions, and the mechanical properties of the cellular microenvironment. In recent years, diverse *in*

收稿日期: 2023-05-20

基金项目: 浙江省重点研发计划“领雁”研发攻关计划项目(2022C03097); 浙江省自然科学基金重点项目(LZ20H020002)

第一作者: E-mail: 3190103436@zju.edu.cn

*通信作者: E-mail: luyangyu@zju.edu.cn

vitro and *in vivo* models have shed light on the effect of cellular microenvironment on tissue fibrosis, revealing important insights into signaling pathways, key molecules, and biochemical processes involved. These findings have provided vital perspectives for therapeutic strategies of tissue fibrosis. Further investigation into the regulatory mechanisms of the cellular microenvironment in the fibrotic process, along with the development of new treatment strategies and innovative materials, holds great potential for the treatment and prevention of fibrotic diseases.

Key Words: cellular microenvironment; fibrosis; extracellular matrix; treatment

纤维化是在所有器官和组织内可能发生的一种组织修复反应, 它是一种正常且在组织器官修复中扮演重要角色的生理事件。然而, 当组织修复反应出现失调, 纤维化就成为一种关键的病理事件, 在工业化国家中, 由纤维化导致的死亡可以占到死亡总数的45%^[1]。当组织受到损伤时, 局部的成纤维细胞被激活, 炎症反应增加, 并启动伤口愈合过程。胶原蛋白、纤连蛋白等细胞外基质(extra-cellular matrix, ECM)组分随之累积。但是当组织受到严重的或者长期、反复的损伤时, ECM的组分会过度累积, 进而导致组织结构的损伤、器官功能的失调, 严重时会导致器官的衰竭^[1]。细胞微环境指的是对细胞产生影响的周围组分和结构, 这些组分和结构包括起到支撑作用的由细胞分泌的蛋白质和多糖等组成的ECM、细胞因子、趋化因子、细胞外囊泡等分泌成分和与细胞存在直接或者间接联系的其他周边细胞。细胞微环境不仅提供了支持细胞生长的机械结构, 其理化性质也在细胞的生长、发育以及免疫调节等方面发挥作用。因此, 了解纤维化相关细胞及其微环境之间的相互作用方式, 可以更深入地认识纤维化疾病, 从而为缓解和治疗这种疾病提供指导。

1 ECM在组织纤维化中的作用

1.1 胶原与组织纤维化

ECM由大量的纤维蛋白、蛋白聚糖和基质细胞相关的蛋白质组成^[2]。其中, 纤维蛋白是ECM最重要的成分之一, 包括胶原蛋白、弹性蛋白和纤维连接蛋白等。在纤维化的过程中, ECM的组成以及多种胶原的相对表达量发生了很大的变化。而胶原又恰恰作为ECM中含量最丰富的分子, 在调节生理活动和细胞功能方面发挥了十分显著的

作用。

Karsdal等^[3]假设了在组织纤维化中存在所谓“好”和“坏”的胶原, 同一种胶原在不同地方的出现可能使其在组织中的功能发生截然不同的变化。比如, 在纤维化的过程中, 间质膜和基底膜胶原的相对数量和位置都发生了很大的变化。这些变化引发了一系列生理活动, 包括血管化程度的改变和免疫细胞的浸润。这些生理活动在肝纤维化过程中起着重要作用, 并且与组织结构和功能的变化密切相关。血管化程度的增加可能是为了满足纤维化组织的代谢需求, 同时也可能导致血流改变和局部缺氧。一个引人注目的例子是, 通常主要分布在基底膜上的Ⅳ型胶原和层黏连蛋白在肝纤维化组织的窦周隙中的含量也明显增加^[4]。这一现象揭示了在纤维化过程中基质胶原成分的表达和空间分布都会随纤维化的进行发生改变。

1.2 ECM重塑

ECM在空间分布和数量上的变化造成了ECM的重塑, 所有类型的ECM组分都在经历不间断的动态重塑。在健康状态下, ECM重塑使ECM的组分处于一个相对平衡的状态, 并在正常的生理过程中起到维持机体内稳态的作用。在纤维化的组织中, 这类原有的稳态被破坏, 从而造成了ECM组分的过度积累。ECM的形成和降解主要由两类蛋白质家族完成, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)。MMPs是一组锌依赖的内肽酶, 是参与ECM重塑的主要酶。ECM的形成和降解都和MMPs相关, 而TIMPs则起到抑制MMPs活性的作用。MMPs的激活主要通过丝氨酸蛋白酶或者其他MMPs以蛋白水

解裂解的方式或者以白细胞产生的活性氧过氧化修饰巯基完成。大体上来讲, MMPs可以降解所有的ECM蛋白^[5]。

也有其他的蛋白酶家族参与了ECM的重塑, 包括去整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinases, ADAMs)以及带血栓反应基序的去整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)。ADAMs是跨膜蛋白, 而ADAMTS由于缺乏跨膜结构域但带有一段血栓反应基序而作为分泌蛋白存在于细胞的微环境之中^[6]。ADAMs是一类脱落酶, 它们在细胞膜附近发挥作用, 通过切割跨膜蛋白, 释放细胞因子、生长因子、受体和黏附分子等物质^[7]。和ADAMs不同的是, ADAMTS是一类分泌蛋白, 参与胶原等多种成分的加工过程。

ECM重塑不仅影响了ECM的数量分布, 也影响了ECM的质量。所谓的ECM“质量”指的是在ECM重塑的过程中, 胶原表面的成分经过一系列的修饰, 发生的胶原交联现象。赖氨酸氧化酶(lysyl oxidase, LOX)家族在纤维化的过程中起到催化ECM结构组分交联的作用, 这有助于稳定ECM, 从而起到促进纤维化形成的作用。LOX家族成员参与交联ECM的结构基础和它们在纤维化肝脏中的表达模式尤其值得关注。LOX和赖氨酸氧化酶样酶1(lysyl oxidase like-enzymes 1, LOXL1)表达的mRNA在患有不同病因的纤维化肝脏组织中显著上调^[8]。除了LOX外, LOXL、谷氨酰胺转氨酶2(transglutaminase 2, TG2)以及过氧化物酶(peroxidase, PDXN)等都通过广泛的胶原交联促进了ECM向硬化的方向变化, 进而推动纤维化的进展^[9]。

纤维化发生的一大重要原因是正常生理条件下维持ECM组分动态平衡的重塑过程发生了变化, 促进ECM降解的MMPs减少, 而抑制MMPs的TIMPs增加。MMPs和TIMPs之间的失衡导致了纤维化组织中ECM的过度沉积。在肝脏中, 不论是基底膜还是间质ECM, 都在纤维化发生和进展中扮演了重要角色。例如, 在肝纤维化的早期阶段, ECM的降解通常先于肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的早期激活。在肝纤维化的初始

阶段, 肝细胞周围的网状胶原纤维以及肝窦中的精细纤维网络会被降解, 这种降解与MMPs的表达失调有关, ECM也随着网状胶原网络的崩解而重塑^[10]。

1.3 组织细胞与ECM的相互作用

在功能组织中, 细胞和ECM之间的相互作用是通过ECM结合的整合素等跨膜受体介导的。整合素是一类由18种不同 α -亚基和8种 β -亚基组成的非共价 α - β 异源二聚体蛋白质家族, 在人类中有24种已知的整合素蛋白质家族成员。整合素发挥细胞外的信号和细胞状态改变之间的桥梁作用, 整合素也参与了ECM和细胞内肌动蛋白和细胞骨架的中间丝之间的机械连接, 并且深刻参与了细胞黏附、迁移、增殖、分化和凋亡等过程^[11]。整合素是一种跨膜糖蛋白, 可以同包括胶原、层黏连蛋白和纤连蛋白等在内的多种ECM组分相互连接。

整合素在激活TGF β 信号通路中发挥了重要的作用, TGF β 结合蛋白-1含有整合素结合的共同识别基序(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸), 使细胞能够介导激活存储在细胞外基质中的TGF β ^[12]。肌动蛋白-肌球蛋白的收缩和机械变形对于TGF β 的激活至关重要, 肌动蛋白细胞骨架的收缩通过物理力介导了整合素介导的TGF β 的激活。Campbell等^[13]指出, 整合素 α v β 6及其整个外结构域能够在不释放成熟的TGF β 的前提下, 激活潜伏的TGF β 。该模型不同于所有其他需要成熟TGF β 释放和扩散的激活模型。

整合素也同巨噬细胞参与的ECM重塑相互关联。作为基底膜成分之一的XV型胶原会在脂肪组织中高表达, 并且参与脂肪组织纤维化和炎症的细胞外基质重塑^[14]。XV型胶原通过活化整合素 β 1/FAK途径、干扰细胞内Ca²⁺平衡、诱导脂肪细胞内质网应激, 并通过IRE1 α /XBP1信号传导调节内质网应激诱导的炎症反应。整合素本身的状态也影响了其在细胞和ECM之间的连接作用。有研究表明, 使用整合蛋白聚合抑制剂pUR4治疗后, 肌成纤维细胞减少了在细胞外基质中的FN和胶原沉积, 并且细胞增殖得到减弱^[15]。pUR4给药激活的肌成纤维细胞减少了整合素的表达和胶原沉积, 并且减弱了细胞增殖。换言之, 抑制整合蛋白的聚合或者心脏成纤维细胞的表达可以减弱体外肌

成纤维细胞的病理特性, 从而改善心脏纤维化现象。

2 细胞间相互作用与组织纤维化

细胞间相互作用可以通过细胞黏附分子、细胞间通信和信号传递等方式影响细胞的功能和行为。细胞间相互作用在组织纤维化的发展中起着重要的作用, 而巨噬细胞与其他细胞之间的相互作用尤为关键。

通常, 巨噬细胞通过M1-M2模式来进行功能异质性的分类。M1巨噬细胞具有促进炎症和抗肿瘤的表型, M2巨噬细胞具有抗炎和致瘤的表型, 可能具有促进纤维化的作用, 巨噬细胞这种表型上的分化通常被称为巨噬细胞极化^[16]。当M2巨噬细胞暴露于M1型巨噬细胞相关的信号下, 会诱导分化巨噬细胞重编程转变为M1型巨噬细胞, 反之亦然^[17]。在某些特殊情况下, 巨噬细胞可能发生非典型的转换。IL-4诱导的M2巨噬细胞会产生代谢分化, 形成一种非典型的、具有促炎倾向的M2巨噬细胞——M2_{INF}, 这种巨噬细胞具有更强大的抗病原体感染效果^[18]。在非小细胞性肺癌中, 命运映射、RNA速率以及伪时分析结果证明了有一类肿瘤相关的成纤维细胞是由巨噬细胞谱系转变而来^[19]。在肾纤维化中, 巨噬细胞向肌成纤维细胞的转变备受关注, 这种细胞命运上的转变在胶原沉积和纤维化过程中扮演了重要角色, 多条信号传导途径被认为参与了这一转变反应^[20,21]。巨噬细胞-成纤维细胞的转变, 给探究巨噬细胞在纤维化相关疾病中发挥的作用提供了新的见解。了解巨噬细胞在不同情况下的可塑性和高功能性, 可以为了解巨噬细胞影响纤维化相关细胞微环境提供指导。

巨噬细胞和成纤维细胞几乎存在于所有的组织中, 越来越多的证据表明二者之间存在直接通讯。Buechler等^[22]提出了成纤维细胞和巨噬细胞之间通过CSF1-CSF1R轴相互联系的观点。成纤维细胞通过表达CSF1和CCL2等巨噬细胞引诱剂, 与巨噬细胞发生相互作用。此外, 成纤维细胞还可以通过释放IL-6等细胞因子来促进巨噬细胞的活化。而活化的巨噬细胞则通过产生PDGFs等细胞因子以及TGFβ途径来促进成纤维细胞的激活。这种相互

作用的调节对于纤维化过程的发展至关重要。

近年来, 有许多针对巨噬细胞的研究进一步揭示了其在调节细胞微环境中的关键作用。巨噬细胞参与纤维化过程通常是通过巨噬细胞的代谢重塑完成的。在肾脏中, 巨噬细胞表达的Twist1直接激活半乳糖凝集素-3的转录, 半乳糖凝集素的表达恢复了Twist1介导的M2巨噬细胞的极化, 从而促进肾纤维化^[23]。在胰腺肿瘤中, 肿瘤相关的巨噬细胞是胰腺肿瘤基质中最丰富的免疫细胞群之一。肿瘤相关的巨噬细胞通过甘露糖受体介导的胶原内化导致了胶原性细胞内的游离氨基酸积累和精氨酸生物合成的增加, 从而促进了胰腺星状细胞的纤维化表型, 导致肿瘤内胶原沉积的增加^[24]。作为肝纤维化中的重要效应细胞, HSC和巨噬细胞之间的关系也备受研究者关注。巨噬细胞和HSC之间的相互作用对HSC的激活和纤维化发展至关重要, 这种相互作用可以通过ECM重塑、免疫抑制等形式进行^[16]。

3 细胞微环境的力学性质和组织纤维化

细胞微环境的机械力学性质对调节细胞的形态和功能起到了一定的作用, 同时也影响了纤维化的进行。增加基质硬度可激活成纤维细胞并促进胶原生成, 而更柔软的基质则可以逆转成纤维细胞的激活。ECM的生物力学特性直接受基质和其组分的生化组成的影响。ECM的成分, 如胶原蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白和糖胺聚糖, 决定了健康和疾病组织的机械特性^[12]。在病理条件下, 由促纤维化生长因子、细胞间相互作用和基质相关信号传导产生的纤维化过程, 不仅会导致ECM组分的过度沉积, 也会导致ECM生物力学特性的改变。值得注意的是, 即使在没有损伤刺激的情况下, 细胞微环境本身生化和生物力学特性的变化也可以使成纤维细胞激活并导致肺脏等组织纤维化的发生^[12]。

糖基化产物的积累会增加组织的硬度^[25]。当细胞遇到ECM时, 它们会以细胞形状和活性的变化、长期的基因表达变化等多种方式对ECM的硬度做出反应。这种机械反应是由细胞-ECM黏附物和细胞骨架之间的反馈连接产生的, 它会调节细胞骨架之间的收缩力和ECM拉伸强度之间的

平衡^[26]。

在多个器官的纤维化中,细胞微环境的硬度参与了纤维化的形成和发展。Junior等^[27]通过原子力显微镜和可拉伸膜芯片结合,比较了纤维化ECM在基线状态和拉伸条件下的微机械性能,发现拉伸诱导的肺ECM力学行为从生理ECM刚度下的应变硬化转变为纤维化ECM刚度下的应变软化。拉伸下纤维化ECM的机械行为涉及一种潜在的内在机械转导机制,该机制可能通过引导常驻成纤维细胞远离促纤维化特征来减缓肺纤维化的进展。

Brougham-Cook等^[28]通过细胞阵列研究了作为肝纤维化主要效应细胞之一的HSC在受到体外生物化学机械变化的影响时的激活表现。HSC主要存在于肝窦,而肝窦ECM的成分和硬度都影响了HSC的纤维化表型和增殖状态。在成分上,透明质酸和Ⅲ型胶原促进Ⅰ型胶原表达升高,Ⅳ型胶原介导Ⅰ型胶原表达降低。Ⅲ型胶原和Ⅳ型胶原促进了HSC的增殖,而透明质酸则产生相反的效果。而已经激活的HSC在微阵列基质硬度增加时LOX的表达量减少,对ECM成分的依赖性减少。与体外模拟的高硬度环境相比,模拟相对较软的健康组织中培养的活化状态的HSC,存在更高水平表达的细胞内Ⅰ型胶原和LOX的现象。这说明HSC可以功能性地适应细胞微环境的特定生化以及机械性能的变化。Paradiso等^[29]使用体外3D仿生胶原模型验证了在较硬的支架上生长的成纤维细胞会拥有较低的迁移能力,这在基因表达谱上显示为DNA复制、DNA修复和染色体组织基因簇的上调,并伴随着重塑和沉积ECM能力的丧失。

ECM的硬度可能通过多种途径影响组织纤维化的进行和发展。ECM的硬度可以通过免疫调节影响组织纤维化。Chen等^[30]通过聚丙烯酰胺水凝胶构建了梯度基质硬度的体外模型,证明了在不同的基质硬度条件下,骨髓来源的巨噬细胞会朝向不同方向分化。在低刚度的刺激条件下,巨噬细胞会通过NF- κ B途径调节巨噬细胞向M1型分化;而在中等刚度的情况下,巨噬细胞会向M2表型分化进而发挥可能的促进纤维化作用。在肾脏组织中,一种被称为Piezo1的对机械敏感的阳离子通道参与了纤维化过程^[31]。Piezo1的激动剂Yoda1

在激活后,会通过提高黏连蛋白复合物Talin1的裂解和整合素 β 1的表达,促进ECM同整合素 β 1结合,最终实现促进HK2细胞的钙内流、促进纤维化的生物学功能。最近也有研究证明,肌成纤维细胞产生的收缩力可以通过纤维化的胶原基质传递给临近的成纤维细胞,导致成纤维细胞通过机械传导的信号活化^[32]。并且,在纤维化边界区域,肌成纤维细胞-成纤维细胞的串联有助于调节成纤维细胞的病灶生长和纤维化扩张。

4 调控细胞微环境抑制组织纤维化

调控细胞微环境是一种有希望的干预纤维化进程的途径。ECM是一种复杂的结构,由蛋白质、多糖类物质和其他分子组成,为细胞提供支持和结构。通过影响ECM的组成和结构、调节细胞-细胞相互作用以及调控细胞微环境的力学性质,我们可以干预纤维化进程中细胞的行为和功能。这为开发新的治疗策略提供了潜在的方向,以抑制或逆转纤维化过程,并改善与纤维化相关疾病的治疗效果。

4.1 调控ECM重塑过程

许多针对纤维化的治疗方法聚焦于与ECM重塑相关的蛋白因子和酶。Witherell等^[33]设计了含有IL4和IL13的聚合物微粒的水凝胶,在小鼠体内模型中促进了M2型巨噬细胞表型,对M2型巨噬细胞表型的调控导致了ECM结构和成分的变化,有助于减少纤维化组织的形成。

Yang等^[34]通过RNA测序技术发现,整合素 α 8是LOXL1介导的肝纤维化的关键调控因子。功能和机制分析揭示了LOXL1通过激活FAK/PI3K/AKT/HIF1 α 信号通路来促进成纤维细胞活化。此外,他们的研究还发现,HIF1 α 与LOXL1直接相互作用并上调其表达,形成正向自调节回路,这个信号通路对LOXL1的功能和表达至关重要。此外,HSC特异性LOXL1缺陷可以预防纤维化和炎症。这一研究为未来治疗纤维化提供了新的机制和靶点。Alonso-Nocelo等^[35]发现了胰腺导管癌小鼠模型中体内靶向巨噬细胞会影响LOXL2基因的表达以及胶原纤维的排列。而LOXL2在体内通过影响细胞外基质重塑影响组织纤维化和肿瘤的生长。

4.2 调控细胞间以及细胞-ECM相互作用

基于巨噬细胞在纤维化进程中的重要作用, 当前的研究正聚焦于通过干预策略调节巨噬细胞的功能以及巨噬细胞的极化状态, 从而缓解纤维化过程。有研究发现, 在肺纤维化的小鼠中, 其巨噬细胞中的甲基-CpG岛结合域2(methyl-CpG binding domain 2, MBD2)发生了改变, MBD2主要通过增强巨噬细胞的PI3K/AKT信号途径, 促进巨噬细胞的M2程序^[36]。通过抑制小鼠的MBD2结合域, 可以减少小鼠TGFβ1的产生, 并且抑制肺部的巨噬细胞向促进纤维化的M2表型转变。巨噬细胞在纤维化进程中的重要作用引起了广泛的研究兴趣, 为开发针对巨噬细胞的干预策略提供了新的方向。通过单细胞分析和空间转录组学分析, 研究者发现了肿瘤特异性FAP⁺成纤维细胞和SPP1⁺巨噬细胞空间上的相邻性和功能上的互作。这可能成为改善免疫环境的肿瘤以及相关的纤维化进行治疗的靶点^[37]。上文提到, Piezo1是一种在肾脏组织中研究较多的离子通道, 其通过感知包括剪切应力和ECM基质在内的机械力信号而推动血管形成和血压调节反应。有研究发现, 敲除或抑制Piezo1基因可以通过Notch信号通路, 抑制巨噬细胞活化, 从而阻断骨髓来源的巨噬细胞中的脂多糖和Piezo1激活的炎症反应, 抑制肾脏的纤维化^[38]。

调节巨噬细胞的功能和极化状态, 干预其与细胞外基质的相互作用, 以及利用细胞治疗和基因工程技术, 有望开发出更具针对性和有效性的治疗手段, 以缓解纤维化过程并改善相关疾病的预后。

4.3 调控细胞微环境机械性质

在纤维化过程中, 有许多信号途径参与了细胞微环境硬度的调节。Hippo通路及其下游效应因子——转录共激活因子Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)和转录共激活因子PDZ结合基序转录共激活因子, 在动物再生和发育过程中起到了一定的作用^[39]。有研究证明, 抑制YAP/TAZ的活性可以显著缓解脂肪细胞的纤维化^[40]。在高纤维化的肿瘤组织病理性血管生成过程中, 基质刚度可以触发YAP/TAZ途径的激活并引起血管生长异常^[41]。YAP途径在感知和响应基质硬度变化方面起

着关键作用, 并且为开发新的治疗策略提供潜在的靶点。

5 结论与展望

组织纤维化是一种复杂的病理生理过程, 涉及多种细胞类型和分子机制的相互作用。ECM不仅提供了细胞支架和结构支持, 还包含多种细胞黏附分子和信号分子, 与细胞之间的相互作用密切相关。ECM的异常沉积和改变会导致细胞信号通路的异常激活, 促进纤维化的发生和进展。细胞与ECM之间的相互作用对于纤维化的调控至关重要。细胞通过表面受体和ECM分子之间的相互作用, 感知ECM的物理和化学特性, 并调控细胞的功能和行为。这种相互作用可以影响细胞黏附、迁移、增殖和分化等生物学过程, 从而影响组织纤维化的发展。细胞间的相互作用也在组织纤维化中发挥重要作用。细胞通过直接细胞接触、细胞间信号传递和细胞外囊泡释放等方式与邻近细胞进行相互作用。这种细胞间相互作用可以调节细胞的活性和功能, 并影响组织中纤维化反应的传播和扩散。此外, 细胞微环境的力学性质也对组织纤维化过程起着重要作用。细胞微环境的力学刚度、局部的血管动力学等特性可以调节细胞形态、功能和信号传导。当细胞微环境发生改变时, 如ECM刚度增加或张力增加, 会触发细胞的应激反应和纤维化相关信号通路的激活, 从而影响纤维化的进程。细胞微环境与纤维化之间存在紧密的联系, 这为通过干预和改变细胞微环境来治疗纤维化疾病提供了潜在的可能性。进一步的研究将有助于深入了解细胞微环境与纤维化之间的相互关系, 为开发创新的治疗策略提供理论基础和实践指导。

单细胞分析、命运映射、空间转录组学等技术的运用, 可以为研究不同类型之间的细胞转化和细胞之间的相互作用、揭示纤维化过程中异常细胞群的起源和发展轨迹、了解细胞微环境的动态变化提供更可靠的支撑。新兴技术的应用将帮助我们发现细胞转化和相互作用的细节, 寻找新的治疗靶点, 为个性化治疗纤维化提供更多可能

性。同时,调节微环境将以更系统的方式影响纤维化的整体过程。随着新型材料不断的发展,人造细胞微环境和调节细胞微环境方法的结合将进一步推动该领域的进展。人造细胞微环境体外模型能够为研究人员提供更精确和可控的工具,以研究纤维化过程中的细胞行为和相互作用。通过精确控制细胞微环境的物理、化学和生物学参数,我们可以更好地理解并干预纤维化过程。

然而,依旧有许多挑战亟待我们突破。我们需要深入了解纤维化的分子机制和细胞行为,细胞微环境对纤维化的影响需要更系统化的认识和总结,以便更好地设计和优化微环境调节的方法。总体而言,通过调节微环境,特别是结合新型材料和新兴技术的研究,纤维化领域将迎来更加光明的未来。

参考文献

- [1] Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature*, 2020, 587(7835): 555-566
- [2] Mouw JK, Ou G, Weaver VM. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 771-785
- [3] Karsdal MA, Nielsen SH, Leeming DJ, et al. The good and the bad collagens of fibrosis—their role in signaling and organ function. *Adv Drug Deliver Rev*, 2017, 121: 43-56
- [4] Mak KM, Chen LL, Lee TF. Codistribution of collagen type IV and laminin in liver fibrosis of elderly cadavers: immunohistochemical marker of perisinusoidal basement membrane formation. *Anat Rec*, 2013, 296(6): 953-964
- [5] Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 786-801
- [6] Zhong S, Khalil RA. A Disintegrin and Metalloproteinase (ADAM) and ADAM with thrombospondin motifs (ADAMTS) family in vascular biology and disease. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 188-204
- [7] Murphy G. The ADAMs: signaling scissors in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(12): 932-941
- [8] Chen W, Yang A, Jia J, et al. Lysyl oxidase (LOX) family members: rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis. *Hepatology*, 2020, 72(2): 729-741
- [9] Pehrsson M, Mortensen JH, Manon-Jensen T, et al. Enzymatic cross-linking of collagens in organ fibrosis – resolution and assessment. *Expert Rev Mol Diagnostics*, 2021, 21(10): 1049-1064
- [10] Wen SL, Feng S, Tang SH, et al. Collapsed reticular network and its possible mechanism during the initiation and/or progression of hepatic fibrosis. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 35426
- [11] Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. *Cell Tissue Res*, 2010, 339(1): 269-280
- [12] Nho RS, Ballinger MN, Rojas MM, et al. Biomechanical force and cellular stiffness in lung fibrosis. *Am J Pathol*, 2022, 192(5): 750-761
- [13] Campbell MG, Cormier A, Ito S, et al. Cryo-EM reveals integrin-mediated TGF- β activation without release from latent TGF- β . *Cell*, 2020, 180(3): 490-501
- [14] Li C, Liu Y, Li Y, et al. Collagen XV promotes ER stress-induced inflammation through activating integrin β 1/FAK signaling pathway and M1 macrophage polarization in adipose tissue. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9997
- [15] Valiente-Alandi I, Potter SJ, Salvador AM, et al. Inhibiting fibronectin attenuates fibrosis and improves cardiac function in a model of heart failure. *Circulation*, 2018, 138(12): 1236-1252
- [16] Matsuda M, Seki E. Hepatic stellate cell-macrophage crosstalk in liver fibrosis and carcinogenesis. *Semin Liver Dis*, 2020, 40(03): 307-320
- [17] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440
- [18] Dang B, Gao Q, Zhang L, et al. The glycolysis/HIF-1 α axis defines the inflammatory role of IL-4-primed macrophages. *Cell Rep*, 2023, 42(5): 112471
- [19] Tang PC, Chung JY, Xue VW, et al. Smad3 promotes cancer-associated fibroblasts generation via macrophage-myofibroblast transition. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(1): 2101235
- [20] Liang H, Liu B, Gao Y, et al. Jmjd3/IRF4 axis aggravates myeloid fibroblast activation and M2 macrophage to myofibroblast transition in renal fibrosis. *Front Immunol*, 2022, 13: 978262
- [21] Zeng H, Gao Y, Yu W, et al. Pharmacological inhibition of STING/TBK1 signaling attenuates myeloid fibroblast activation and macrophage to myofibroblast transition in renal fibrosis. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 940716
- [22] Buechler MB, Fu W, Turley SJ. Fibroblast-macrophage reciprocal interactions in health, fibrosis, and cancer. *Immunity*, 2021, 54(5): 903-915
- [23] Wu Q, Sun S, Wei L, et al. Twist1 regulates macrophage plasticity to promote renal fibrosis through galectin-3.

- [Cell Mol Life Sci](#), 2022, 79(3): 137
- [24] LaRue MM, Parker S, Puccini J, et al. Metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages by collagen turnover promotes fibrosis in pancreatic cancer. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2022, 119(16): e2119168119
- [25] Burgstaller G, Oehrle B, Gerckens M, et al. The instructive extracellular matrix of the lung: basic composition and alterations in chronic lung disease. [Eur Respir J](#), 2017, 50(1): 1601805
- [26] Schiller HB, Fässler R. Mechanosensitivity and compositional dynamics of cell-matrix adhesions. [EMBO Rep](#), 2013, 14(6): 509-519
- [27] Júnior C, Narciso M, Marhuenda E, et al. Baseline stiffness modulates the non-linear response to stretch of the extracellular matrix in pulmonary fibrosis. [Int J Mol Sci](#), 2021, 22(23): 12928
- [28] Brougham-Cook A, Jain I, Kukla DA, et al. High throughput interrogation of human liver stellate cells reveals microenvironmental regulation of phenotype. [Acta Biomater](#), 2022, 138: 240-253
- [29] Paradiso F, Quintela M, Lenna S, et al. Studying activated fibroblast phenotypes and fibrosis-linked mechanosensing using 3D biomimetic models. [Macromol Biosci](#), 2022, 22(4): 2100450
- [30] Chen M, Zhang Y, Zhou P, et al. Substrate stiffness modulates bone marrow-derived macrophage polarization through NF- κ B signaling pathway. [Bioactive Mater](#), 2020, 5(4): 880-890
- [31] Zhao X, Kong Y, Liang B, et al. Mechanosensitive Piezo1 channels mediate renal fibrosis. [JCI Insight](#), 2022, 7(7): e152330
- [32] Liu L, Yu H, Zhao H, et al. Matrix-transmitted paratenile signaling enables myofibroblast⁺ fibroblast cross talk in fibrosis expansion. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2020, 117(20): 10832-10838
- [33] Witherel CE, Sao K, Brisson BK, et al. Regulation of extracellular matrix assembly and structure by hybrid M1/M2 macrophages. [Biomaterials](#), 2021, 269: 120667
- [34] Yang A, Yan X, Xu H, et al. Selective depletion of hepatic stellate cells-specific LOXL1 alleviates liver fibrosis. [FASEB J](#), 2021, 35(10): e21918
- [35] Alonso-Nocelo M, Ruiz-Cañas L, Sancho P, et al. Macrophages direct cancer cells through a LOXL2-mediated metastatic cascade in pancreatic ductal adenocarcinoma. [Gut](#), 2023, 72(2): 345-359
- [36] Wang Y, Zhang L, Wu GR, et al. MBD2 serves as a viable target against pulmonary fibrosis by inhibiting macrophage M2 program. [Sci Adv](#), 2021, 7(1): eabb6075
- [37] Qi J, Sun H, Zhang Y, et al. Single-cell and spatial analysis reveal interaction of FAP⁺ fibroblasts and SPP1⁺ macrophages in colorectal cancer. [Nat Commun](#), 2022, 13(1): 1742
- [38] He Y, Deng B, Liu S, et al. Myeloid piezo1 deletion protects renal fibrosis by restraining macrophage infiltration and activation. [Hypertension](#), 2022, 79(5): 918-931
- [39] Moya IM, Halder G. Hippo-YAP/TAZ signaling in organ regeneration and regenerative medicine. [Nat Rev Mol Cell Biol](#), 2019, 20(4): 211-226
- [40] Shen H, Huang X, Zhao Y, et al. The Hippo pathway links adipocyte plasticity to adipose tissue fibrosis. [Nat Commun](#), 2022, 13(1): 6030
- [41] Shen Y, Wang X, Lu J, et al. Reduction of liver metastasis stiffness improves response to bevacizumab in metastatic colorectal cancer. [Cancer Cell](#), 2020, 37(6): 800-817