

肌成纤维细胞的病理意义

(综述)

病理教研室 刘剑峰

审校 朱茂德 徐英含

肌成纤维细胞(Myofibroblast)是一种特殊类型的平滑肌样细胞。最早由 Gabbiani 等于 1971 年提出¹。尔后许多学者对其来源、特征及其在疾病发生中的作用作了较多的研究,证明肌成纤维细胞在创伤愈合、纤维化形成和肿瘤生物学行为等方面发挥很大作用^{12~5}。本文就此作一综述。

1 肌成纤维细胞的特征

肌成纤维细胞是一种超微结构介于平滑肌细胞和成纤维细胞之间的特殊类型的平滑肌样细胞^{1,6,7}。Ryan 等最先描述了人类肉芽组织中的“成纤维细胞”,具有典型的平滑肌细胞结构特征,包括核褶、丰富的细胞质微丝、密体、细胞连接复合体、基底层样物质(basal lamina-like material),同时它还具有丰富的粗面内质网和高尔基体等成纤维细胞的结构特征¹⁸。

Skalli 和 Gabbiani, Ryan 等学者观察了人类肉芽组织中肌成纤维细胞的超微结构,描述如下:①很长的胞质微丝(直径 50 Å ~ 100 Å)聚成束状,多与细胞的长轴平行,束内还有很多密体。在大部分肌成纤维细胞中,这些束状物分散分布在细胞的不同部位,有时则融合起来,偶尔仅见一、二个较细的束状物,位于细胞膜下;②细胞核有多个深的折叠切迹,呈现核变形;③细胞间有桥粒和缝隙连接;④有些基底层样物质紧靠在细胞表面,但在远离细胞的基质中亦并非罕见,有时则与另一个细胞周围的基底层连接。束状物内的

密体紧靠在质膜下,形成半桥粒复合物样的结构。

近年来,许多学者对其免疫组化表现型作了研究。Ryan 和 Iwasaki 等应用含抗平滑肌抗体的人类自身抗血清,发现肌成纤维细胞不同于真正的平滑肌细胞,它不表达结蛋白(desmin),但也有例外,肥大性疤痕和纤维瘤病中的肌成纤维细胞则表达结蛋白。Tomasketa 等在研究 Dupuytren 挛缩中,发现肌成纤维细胞中不存在肌凝蛋白(myosin)和层粘连蛋白(laminin)¹⁹,但 Tsukada 证明 Dupuytren 挛缩病者的肌成纤维细胞中有肌动蛋白同形物(actin isoforms)。以后研究发现,在许多肌成纤维细胞中存在着平滑肌肌动蛋白(α -sm-actin),而且这是肌成纤维细胞的主要免疫组织化学特征。

肌成纤维细胞虽可存在于许多组织中,如各种瘤的间质¹³、肝硬化时增生的纤维组织¹⁴、增生性疾病如 Dupuytren 挛缩和纤维瘤病的纤维组织,甚至在正常的肺间质中¹⁵,但其免疫组织化学表现不尽相同。为避免混乱,1989 年,Skalli 和 Schurch 按波形蛋白(vimentin)、结蛋白和 α -sm-actin 的存在与否,将肌成纤维细胞分为四个亚类,见附表。

2 肌成纤维细胞的来源

肌成纤维细胞的祖细胞是成纤维细胞、平滑肌细胞抑或巨噬细胞?目前尚不清楚¹¹⁰。

附表 肌成纤维细胞免疫组化中间丝特征

类别	vimentin	α -sm-actin	desmin
I	+	-	-
II	+	+	+
III	+	+	-
IV	+	-	+

已经知道,中间丝蛋白可因细胞来源、分化周期、功能状态的不同而有不同的表达。基于这种观点, Schurch 等认为,在肺纤维化¹¹、侵袭性乳房癌间质中的肌成纤维细胞来源于成纤维细胞,因为它表达波形蛋白而不表达结蛋白。Schultz 认为掌纤维瘤病中的肌成纤维细胞也来源于成纤维细胞,根据是肌成纤维细胞能被抗血小板的肌凝蛋白所染色,而不被抗平滑肌的肌凝蛋白所染色¹⁹。创伤愈合中的肌成纤维细胞也来自成纤维细胞¹²。Darby 和 Skali 发现,创伤后第 4 天的成纤维细胞不含有微丝束,约在第 6 天开始出现微丝束;但在电子显微镜下观察, α -平滑肌肌动蛋白的免疫组化局部定位显示:当成纤维细胞性的细胞一旦出现,其中的微丝束即被抗 α -平滑肌肌动蛋白所标记;并且, α -sm-actin 单克隆抗体免疫银电镜研究证明,在创伤后第 6~12 天,银染色密度日益增加,之后则逐渐减少,这与肌成纤维细胞中张力丝和肌成纤维细胞本身的逐渐消失相对应。而小血管周围的周细胞和血管壁平滑肌细胞的抗 α -平滑肌肌动蛋白染色始终呈现强阳性,这进一步证明,在创伤愈合过程中肌成纤维细胞来自成纤维细胞。

有人认为,肌成纤维细胞仅代表成纤维细胞增殖过程的一个特殊阶段,因为体外培养成纤维细胞具有体内肌成纤维细胞相似的特征¹¹。

但上述结果并不能完全排除肌成纤维细胞来源于平滑肌细胞的可能性。因为人类的平滑肌细胞,如大部分动脉、静脉的平滑肌也

可仅表达波形蛋白,无论是体内还是体外增殖的血管平滑肌细胞可不表达平滑肌肌凝蛋白,而表达非肌肌凝蛋白。

另一种观点认为肌成纤维细胞可以来源于巨噬细胞。Bhawan 和 Majno 检查一例组织特征非常典型的黄色肉芽肿,电子显微镜显示,许多含脂质的巨噬细胞中含有横向带状原纤维束,它与肌成纤维细胞的特点一致,支持了这一观点¹⁰。

3 肌成纤维细胞与肺纤维化

在肺纤维化中肌成纤维细胞参与收缩作用,已获大量事实支持。Kennethb 和 Evans 在 5 例弥漫性纤维化肺标本超微结构的研究中发现,在肺间质中存在大量含胞质微丝的细胞,这些微丝相互平行,往往连着细胞膜的胞质面¹³,这一观察为肌成纤维细胞具有收缩功能提供了形态学佐证。Masaski 和 Yuhfukuda 在博莱霉素诱导的鼠纤维化肺中发现, I 型肺泡上皮和肌成纤维细胞自损伤后第 2 天开始增殖,且肌成纤维细胞的增殖和随后的减少与纤维化肺收缩力的变化是一致的¹⁴。Evans 等发现,由肾上腺素诱导的纤维化肺收缩,只有在其间质中有大量肌成纤维细胞的肺组织中才能观察到¹⁵。Skalli 和 Sappin 在体外实验中发现,肌成纤维细胞分泌 I 型和 III 型前胶原,并以前者为主,同时还分泌 V 型前胶原¹⁶。Sobin 及其同事观察到纤维化肺间质中的肌成纤维细胞与 I 型胶原形成链锁状结构(lock-step),并与相邻的肺泡基底膜连接,这些细胞的舒缩对局部血流有调节作用。同时,肌成纤维细胞与肺间质中弹性蛋白和胶原蛋白网络的紧密关系也提示了它可能参与肺泡壁硬度的调节¹⁷。因此推测,在纤维化肺间质中,肌成纤维细胞与 I 型胶原形成链锁状结构而产生收缩力。

肺纤维化时收缩力增加是由于肌成纤维细胞数目增加,还是因为细胞内收缩蛋白种

类改变,尚不能完全肯定。当然,纤维化肺收缩力也与间质中平滑肌数量多少相关¹¹⁸。

4 肌成纤维细胞与创伤愈合

在实验性创伤中发现,第6天时创口基底肉芽组织中,方可见到肌成纤维细胞,此后数量日益增加,15天后,肌成纤维细胞又开始减少,达创口愈合时肌成纤维细胞也随之消失¹¹⁹。创口收缩力的变化与其中肌成纤维细胞的数量变化一致¹¹⁵。

肌成纤维细胞核的切迹和折叠提示了肌成纤维细胞核的变化与收缩状态的平滑肌细胞、心肌、静脉内皮的核变化类似。另外,肌成纤维细胞借助于桥粒和缝隙连接而互相连接,通过基底样物质附着在肌成纤维细胞表面,藉此使肌成纤维细胞与细胞间基质相连¹¹⁹。因此,一旦肌成纤维细胞收缩时,就可相互传递,并把拉力传递到其它组织成份,同时,肌成纤维细胞和胶原蛋白连结成链锁状结构,从而引起整块肉芽组织的收缩。

5 肌成纤维细胞与肿瘤

肌成纤维细胞存在于各种癌的间质中¹³。至于软组织肿瘤,如皮肤纤维肉瘤,均有肌成纤维细胞¹⁶。肿瘤间质中的肌成纤维细胞与肉芽组织中的肌成纤维细胞超微结构相似,不过,肿瘤间质中的肌成纤维细胞增殖速度较肉芽组织中的慢得多¹²⁰。

肌成纤维细胞或许也与肿瘤的收缩功能有关。1978年 Tremblay 描述了存在于乳房癌间质中的肌成纤维细胞,并指出这种细胞可能与乳癌具有收缩功能有关¹²。Schurch 和 Seemayer 等观察到乳癌起始时间质是有水肿的,主要由Ⅲ型胶原组成,但在癌形成过程中,Ⅰ型胶原开始合成(也许来自肌成纤维细胞),并沉积在浸润生长的癌细胞之间,与肌成纤维细胞形成链锁状结构,从而使肿瘤具有收缩功能。不过,在肿瘤组织收缩力达到

最大时,肌成纤维细胞也变成了成纤维细胞¹¹⁵。

有报道提示,肌成纤维细胞与肿瘤生物学行为密切相关。肌成纤维细胞往往存在于侵袭性和转移性乳癌间质中,相反,它不存在于乳腺导管原位癌的间质中¹⁶,这是否说明肌成纤维细胞的出现对肿瘤细胞的侵袭和转移有一定的限制作用。例如成骨肉瘤的骨旁型,其间质中90%的细胞都是肌成纤维细胞,这与生物学行为表现为恶性的成骨肉瘤(肌成纤维细胞很少)形成明显对比¹⁶。同样,肌成纤维细胞往往能在结节性硬化型何杰金氏病病变组织中找到,这种类型何杰金氏病在临床上呈低度恶性。由此看来,间质内肌成纤维细胞反应明显者预后较好,可能是机体的一种防卫反应,由于间质内此类细胞的增生、收缩和胶原纤维形成可包绕肿瘤细胞而延缓肿瘤的浸润过程,并限制肿瘤细胞进入血管和神经周围间隙而发生播散^{13,16}。当然,肌成纤维细胞对肿瘤生物学行为影响的真实作用,还有待更多的研究。

肌成纤维细胞与肿瘤关系是肿瘤研究中饶有兴趣的领域,但肿瘤细胞通过何种机制引起肌成纤维细胞增殖,肌成纤维细胞的出现和量的改变与肿瘤生物学行为的关系究竟如何等,均有待更多的研究来阐明。

参 考 文 献

1. Gabbiani G, et al. *Experientia* 1971; 27(3): 549
2. Tremblay G. *Exp Mol Pathol* 1979; 31(2): 248
3. Schurch W, et al. *Virchows Arch Pathol Anato* 1981; 391(1): 125
4. Rudolph R, et al. *Gastroenterology* 1979; 76(3): 704
5. Kapanci Y, et al. *J Cell Biol* 1974; 60(2): 375
6. Seemayer TA, et al. *Pathol Ann* 1980; 15(2): 409
7. Vande Berg JS, et al. *Lab Invest* 1989; 61(6): 532
8. Ryan GB, et al. *Hum Pathol* 1974; 5(1): 55
9. Tomasek JJ, et al. *J Hand Surg* 1986; 11(2): 365
10. Bhawan J and Majno G. *Am J Dermatopathol* 1989; 11(2): 255

(下转第 143 页)

短¹⁵。Niki 等发现,红细胞氧化受损后可形成膜孔,除对钾、钙离子通透性增加外,还可造成乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶和血红蛋白等细胞内容物的外漏,最终引起红细胞破坏¹⁸。Chiu 等认为红细胞氧化损伤后,其膜脂质、骨架蛋白或过氧化物间的交联聚集等可破坏膜上的细小通道而形成新的孔道,并影响离子泵的功能,从而使膜通透性增高¹¹。

3.3 红细胞抗原性改变 红细胞抗原性改变是其在体内易被破坏的一个重要原因¹¹。经氧化物处理过的兔或狒狒红细胞用同位素⁵¹Cr 标记后回输其体内,结果表明这些红细胞寿命明显缩短¹⁵。Kannan 等发现巨噬细胞对与氧化物孵育过的红细胞的吞噬作用明显增强¹⁹。Glass 等认为,红细胞氧化损伤后氧化产物的增加可造成膜上不成熟抗原的暴露,从而易被正常循环体系中的 IgG 抗自身抗体所识别和结合,使得这些红细胞易被脾窦扣留而吞噬²⁰。另有作者则明确指出,氧化物能使红细胞膜结构改变,使膜上一些特定抗原标记变化而成为红细胞自身免疫抗体的结合位点,然后通过 IgG 依赖或不依赖的途径促进人巨噬细胞对这些红细胞的吞噬²¹。

4 结 语

新生儿红细胞由于其抗氧化酶活力及其 Vit E/PUFA 比值较低、细胞膜和血红蛋白结构的特殊性等原因,而使其氧化易感性增加,容易导致红细胞的过氧化损伤,从而出现

红细胞变形能力下降、膜通透性增高及抗原性改变等而加速红细胞的破坏。因此,氧化易感性的增高是新生儿红细胞寿命较短的重要原因之一。

参 考 文 献

1. Chiu D, et al. *Semin Hematol* 1989; 26(4) : 257
2. Scott MD, et al. *Blood* 1989; 74(7) : 2542
3. Matovick LM and Mentzer WC. *Clin Haematol* 1985; 14(1) : 203
4. Jain SK. *Semin Hematol* 1989; 26(4) : 286
5. Halliwell B. *Free Radic Res Commun* 1990; 9(1) : 1
6. Vanderpas J and Vertongen F. *Blood* 1985; 66(6) : 1272
7. Saugatad OD. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(10) : 881
8. Ripalda MJ, et al. *Pediatr Res* 1989; 26(4) : 366
9. Mohandas N and Shohet SB. *Clin Haematol* 1981; 10(1) : 223
10. Ogihara T, et al. *Clin Chim Acta* 1988; 174(3) : 299
11. Watkins JA, et al. *Fed Proc* 1986; 45(6) : 1640
12. Lunec J. *Ann Clin Biochem* 1990; 27(2) : 173
13. Miki M, et al. *Arch Biochem Biophys* 1987; 258(2) : 373
14. Novak Z, et al. *Clin Chim Acta* 1990; 194(2-3) : 115
15. Jain SK, et al. *Br J Haematol* 1983; 53(2) : 247
16. Watanabe H, et al. *Free Rad Biol Med* 1990; 9(6) : 507
17. Claster S, et al. *J Lab Clin Med* 1987; 109(2) : 201
18. Niki E, et al. *J Nutr Sci Vitaminol* 1988; 34(5) : 507
19. Kannan R, et al. *J Biol Chem* 1988; 263(27) : 13766
20. Glass GA and Gershon D. *Biochem J* 1984; 218(2) : 531
21. Hebbel RP and Miller WJ. *Am J Hematol* 1988; 29(4) : 222

(1992年5月12日收稿,同年12月20日修回)

(上接第140页)

11. Woodcock-Mitchell J, et al. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(6) : 910
12. Skalli O, et al. *Lab Invest* 1989; 60(2) : 275
13. Adler KB, et al. *Am J Pathol* 1981; 102(3) : 427
14. Masaski WA and Syuhfuku DA. *Am J Pathol* 1985; 102(2) : 227
15. Seemayer T A, et al. *Hum Pathol* 1981; 12(6) : 491

16. Dda D, et al. *Exp Mol Pathol* 1988; 49(3) : 316
17. Sobin SS, et al. *Circ Res* 1972; 30(4) : 440
18. Evans JN, et al. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(1) : 89
19. Dabby, O, et al. *Lab Invest* 1990; 63(1) : 21
20. Vande Berg JS, et al. *Plast Reconstr Surg*; 1984; 73(7) : 605

(1992年4月20日收稿,同年10月24日修回)