

系统性硬化症纤维化的国内外研究进展与现状分析

马思佳

新疆医科大学

DOI:10.12238/bmtr.v7i4.15504

[摘要] 系统性硬化症(SSc)是一种病因未明的慢性结缔组织疾病,以皮肤及其附属结构异常纤维化为显著特点,目前尚无特效治疗方法,其主要治疗目标是缓解和改善患者的病况。本文旨在通过系统回顾和分析SSc的国内外研究进展与现状,揭示现有治疗方法的局限性,以及未来可能的研究方向和发展趋势,这为今后SSc治疗的研究提供了有益的参考和启示。

[关键词] 系统性硬化症; 纤维化; 发病机制; 治疗

中图分类号: R764.32 **文献标识码:** A

Research progress and current situation analysis of systemic sclerosis fibrosis at home and abroad

Sijia Ma

Xinjiang Medical University,

[Abstract] Systemic sclerosis (SSc) is a chronic connective tissue disease of unknown etiology, characterized by abnormal fibrosis of the skin and its accessory structures. The purpose of this article is to systematically review and analyze the research progress and current status of SSc at home and abroad, reveal the limitations of existing treatment methods, as well as possible future research directions and development trends, which will provide useful reference and enlightenment for future research on SSc treatment.

[Key words] systemic sclerosis; fibrosis; Pathogenesis; treat

引言

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc),也称为硬皮病,是一种累及小动脉、微血管和广泛结缔组织的系统性自身免疫疾病,以局限性或弥漫性皮肤增厚纤维化为特征,亦可累及其他脏器导致食道狭窄、肺间质病变、肺动脉高压等内脏损害,严重降低患者生活质量^[1]。该病病因尚不十分明确,发病机制较为复杂,临床表现多样,目前尚无特效治疗方法,除免疫调节、扩血管、抗纤维化等基础干预外,仅辅以止痛、抗凝、抗氧化等对症治疗,疗效不甚理想,从而极大地增加了医疗负担和患者的身心压力^[2]。

纤维化是异常的组织修复,正常情况下,完成组织修复后的成纤维细胞进入凋亡,完成自我清除,纤维化疾病中,成纤维细胞逃避了凋亡而持续存在,分泌大量的炎症因子,引起慢性炎症,最终导致病理性瘢痕,即纤维化^[3]。系统性硬化症是以皮肤和内脏器官纤维化为主要特征,同时伴有炎症和微血管损伤的自身免疫性疾病,其纤维化阶段的治疗一直是医学研究的重点和难点。

近年来,抗纤维化药物的研究取得了显著进展,这些药物主要通过抑制或调节导致纤维化的生物途径来发挥作用。随着分

子生物学、免疫学和遗传学等领域的快速发展,国内外学者对SSc纤维化的发病机制、诊断技术和治疗方法进行了深入的研究和探索,取得了一系列重要成果,为开发新的治疗策略提供了理论基础。SSc纤维化的治疗正处于一个快速发展的阶段,未来的工作将继续深化我们对疾病机制的理解,并在此基础上开发出更有效、更安全的治疗手段。

1 国内研究现状

在国内,关于SSc纤维化领域的研究已经取得了一定的进展。近年来许多研究者针对SSc纤维化相关的细胞因子、信号通路的特定问题进行了深入的探讨和研究,越来越多的证据表明,纤维化这一过程主要涉及如白细胞介素(interleukin, ILs)、Keap1-Nrf2-ARE信号通路、经典Wnt/ β -catenin、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等信号传导通路的激活。

1.1 白细胞介素

白细胞介素(interleukins, ILs)是一类具有免疫调节功能的细胞因子,ILs的功能复杂多样,通过参与固有免疫应答、促进特异性免疫细胞增殖分化、招募炎症细胞等方式调节免疫反应,因此ILs在SSc中发挥着重要作用。郭容宏等人的研究聚焦于白

细胞介素家族在SSc中的角色,详细阐述了IL-6、IL-17等关键因子如何促进炎症反应与纤维化进程,提示免疫调节可能成为治疗SSc的新途径^[3]。袁显墩等通过构建过表达丝氨酸蛋白酶23(serine protease 23, PRSS23)的皮肤成纤维细胞系,探究PRSS23在SSc皮肤纤维化中的作用及机制,发现SSc患者皮肤成纤维细胞中PRSS23表达上调、PRSS2抑制皮肤成纤维细胞凋亡以及PRSS23促进皮肤成纤维细胞分泌炎症因子,过表达的PRSS23促进成纤维细胞分泌IL-6和TNF- α 。在纤维化疾病中,经历凋亡逃避的成纤维细胞持续存在,并可能分泌促炎因子,导致炎症无法消退或转变为慢性炎症,致使组织修复异常并促进纤维化的发生和发展^[4]。因此,PRSS23可能是治疗SSc纤维化有希望的靶点,值得进一步探索。

1.2 Keap1-Nrf2-ARE信号通路

近年来,许多证据表明氧化应激(oxidativestress, OS)是系统性硬化症发病机制中的关键过程。Keap1-Nrf2-ARE信号通路作为机体调控氧化应激的主要通路,对于SSc中氧化还原稳态的维持发挥关键的作用。廖羽青等通过研究Keap1-Nrf2-ARE信号通路发现,Nrf2的下调可导致SSc产生纤维化、自身免疫的异常调控以及炎症的发生。因此Nrf2在Keap1-Nrf2-ARE信号通路中发挥着重要作用,是细胞氧化应激反应中的关键因子和中枢调解者。由此,现阶段围绕Nrf2为靶点的靶向药物已开展了相关临床研究。包含富马酸二甲酯、吡非尼酮、丹酚酸B等成分有成为治疗SSc纤维化的潜在可能^[5]。

1.3 Wnt/ β -catenin信号通路

Li M等人通过研究天然化合物淫羊藿素对SSc纤维化的作用及机制,发现其淫羊藿素在体外抑制人包皮成纤维细胞(HFF-1)细胞的活力和增殖、抑制HFF-1细胞和SSc成纤维细胞中ECM基因的表达和胶原蛋白的产生、抑制tgf- β 诱导的HFF-1细胞胶原沉积、通过激活HFF-1细胞中的AMPK信号和抑制Wnt/ β -catenin信号传导^[6],因此淫羊藿素具有抗皮肤纤维化作用。

1.4 TGF- β /Foxp3/ROR γ t信号通路

已有证据发现中药具有副作用小,药物靶点多等优势,对于SSc治疗中医界目前也在积极寻找有确切疗效的中药来治疗。李想等研究经过当归四逆汤干预的SSc小鼠,其IL-6、IL-17、TGF- β 、ROR γ t、TH-17细胞水平明显降低,Foxp3、Treg细胞水平明显升高。表明当归四逆汤可有效调节TGF- β /Foxp3/ROR γ t信号通路,从而调节Treg和Th17细胞失衡状态,调节免疫细胞因子分泌,改善SSc的发生发展,有效改善患者临床症状^[2]。

1.5 REG-EGFR-MEK信号通路

许多证据表明经过博来霉素诱导成功成为SSc的小鼠是一种常用的皮肤纤维化小鼠模型^[7],是以国内研究者致力于探索AREG在博来霉素诱导的皮肤纤维化模型中的关键作用。通过实验发现通过司美替尼抑制MEK (AREG的下游信号传导效应子)可以有效地阻断基于博来霉素的皮肤纤维化模型。由此可见AREG在调控纤维化过程中扮演了重要角色,认为AREG-EGFR-MEK信号通路的抑制剂能预防和治疗SSc纤维化^[8]。

2 国外研究现状

从国际视角来看,针对SSc纤维化的治疗策略已逐渐呈现出多元化的趋势。针对SSc纤维化的研究正日益增多,涉及基础科学研究、临床试验以及新型治疗方法的开发等多个方面。例如,利用基因编辑技术进行的研究正在探索直接修正导致疾病的基因变异的可能性。同时免疫调节疗法也显示出了一定的前景,尤其是在调控免疫系统反应以防止过度纤维化方面。

2.1 CD13氨肽酶N

Muraoka S等人的研究聚焦于CD13氨肽酶N这一新颖靶点,为SSc纤维化的治疗开辟了新路径。本研究通过在SSc成纤维细胞和纤维化动物模型中确定了sCD13的促纤维化特性。sCD13通过作用于B1R发挥其促纤维化作用,这反过来加强了SSc成纤维细胞中的肌成纤维细胞表型^[9]。这些结果首次证明了sCD13在SSc皮肤纤维化中的关键作用,并提示靶向sCD13-B1R信号轴是SSc的潜在治疗方法。这一发现不仅丰富了我们对于疾病机制的理解,也为药物研发提供了潜在的分子靶标。

2.2 miR-138

Bayat Pi等人通过评估miR-138的基因表达,发现SSc患者的全血中的改变,与对照组相比,SSc患者的miR-138相对表达明显降低,miR-138在有效区分SSc患者和健康对照者方面具有适当的诊断价值,得出miR-138可能参与SSc的发病机理,并且进一步评估可以用作SSc中的诊断生物标志物^[10]。此外,在未来的研究中,靶向miR-138可能有望为SSc患者找到一种新的治疗选择。

2.3 4-辛基衣康酸酯

Henderson, J等人研究了衣康酸酯的细胞渗透性衍生物4-辛基衣康酸酯(4-OI)在SSc中的作用。4-OI激活抗氧化反应元件(ARE)依赖性基因表达,减少炎症细胞因子IL-6和MCP-1释放并减少TGF- β 1诱导的真皮成纤维细胞中的胶原蛋白和ROS产生,经过实验证明了4-OI的抗纤维化作用需要Nrf2,表明通过化合物如4-OI恢复Nrf2将是一种可能的治疗策略。Nrf2激活剂如富马酸二甲酯已被证明在SSc成纤维细胞中具有抗纤维化作用,但它们的临床应用有限,因此4-OI也可能是SSc的一种新型治疗方法^[11]。

这些研究成果不仅丰富了对疾病机制的理解,也为开发针对特定免疫通路的药物提供了理论依据,为SSc纤维化的治疗提供了新的方向。与此同时,我们也应当认识到,目前的研究仍处于初级阶段,需要更多的试验与实践来验证这些发现的实际效果和安全性。

3 国内外研究现状的对比与不足

关于系统性硬化症的治疗重点在于抑制免疫系统过度活化引起的炎症和纤维化反应。传统的免疫抑制剂如环磷酰胺和甲氨蝶呤仍然是主要治疗手段,长期使用免疫抑制剂,生物制剂或糖皮质激素可能会导致许多严重的副作用,例如肾毒性,高血压和感染风险增加。

但近年来,针对免疫介质的新型治疗药物表现出了巨大潜

力。例如, IL-6抑制剂托珠单抗和IL-17抑制剂伊利珠单抗已经进入临床试验, 显示出显著的疾病改善效果, 特别是在皮肤纤维化和内脏器官损伤的减轻方面。Nrf2在Keap1-Nrf2-ARE信号通路中发挥着重要作用, 因此现阶段围绕Nrf2为靶点的靶向药物已开展了相关临床研究^[5]。针对转化生长因子- β (TGF- β) 这一关键信号通路的抑制剂, 已在多个临床试验中显示出良好的疗效与安全性, 为SSc患者带来了新的治疗选择。针对胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂TAK-875在动物模型中显示出抗纤维化作用, 正在进行早期临床试验。抗TGF- β 抗体作为靶向TGF- β 的治疗策略, 也在进行相关研究, 显示出抑制纤维化过程的初步效果。生物制剂实现对炎症反应的有效控制; 基因治疗也在SSc纤维化领域也展现出广阔的应用前景^[12]。

综合国内外研究现状来看, 对于SSc治疗领域的研究虽然有一定的成果但在某些特定方面仍存在着不足和亟待解决的问题。例如, 国内外在SSc发生机制方面的研究虽然涵盖了不同的方面, 但在其治疗方面的深度和广度还有提升的空间, 此外, Khanna D等人关于研究SSc纤维化患者皮下注射托珠单抗的安全性和有效性中有不良事件的发生^[13]。因此在治疗药物的适用性、安全性和长期效果的验证方面仍需进一步研究和优化, 技术和安全性方面仍面临挑战。基因治疗在递送效率、安全性和长期稳定性方面也面临挑战, 需要进一步的技术改进和临床验证; 干细胞治疗在适用性、安全性和长期效果的验证方面仍需进一步研究和优化。SSc纤维化这一复杂且多因素交织的疾病, 其治疗策略已从传统的单一疗法逐步转向多元化、精准化的模式。

4 总结与展望

随着医学科技的进步, SSc的治疗策略已从传统的非特异性免疫抑制和抗炎治疗, 逐步拓展到了针对特定分子靶点和小分子药物的研发和应用, 标志着SSc治疗领域正迈入一个崭新的阶段。这些研究成果不仅丰富了我们对于SSc纤维化机制的理解, 也为未来临床治疗提供了宝贵的科学依据和新的思路。虽然国内外学者已经提出了多种理论来解释SSc纤维化的各个方面以及多种机制, SSc纤维化治疗领域虽已取得重要突破, 但仍面临靶点特异性、机制复杂性、安全性评估、治疗反应个体差异及长期疗效维持、治疗疗效与安全性的不足等多重挑战。

未来研究应继续深化对理论框架的探讨, 进一步完善和验证相关理论, 为实践提供更加准确和可靠的指导, 同时鼓励各位学者进行相关药物开发与创新, 为SSc纤维化治疗提供新的方案。SSc纤维化的治疗正呈现出多元化、精准化、个性化的发展趋势。随着科技的不断进步和研究的深入, 我们有理由相信, 未来会有更多的新药物、新方法和新技术应用于SSc纤维化的治疗。这将有助于提高治疗效果, 降低副作用, 最终实现SSc患者的

长期生存和生活质量的改善。

[参考文献]

- [1]刘梦玉, 冯兴华教授应用补肾活血法治疗风湿病经验探析[D].北京中医药大学, 2013.
- [2]李想, 周于捷, 张楠, 等. 基于TGF- β /Foxp3/ROR γ t通路探讨当归四逆汤治疗小鼠系统性硬化症的作用机制[J]. 中医学报 [2024-10-24].
- [3]郭容宏, 温鸿雁. 白细胞介素家族在系统性硬化症中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2023, 17(05): 450-454.
- [4]袁显墩, 李照华, 徐丹, 等. 丝氨酸蛋白酶23在系统性硬化病皮肤纤维化中的作用和机制[J/OL]. 北京大学学报(医学版), 1-15 [2025-09-09].
- [5]廖羽青, 罗婧莹. Keap1-Nrf2-ARE信号通路与系统性硬化症氧化应激的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2024, 38(09): 1053-1057.
- [6]Li M, Liu Q, He S, et al. Icaritin Inhibits Skin Fibrosis through Regulating AMPK and Wnt/ β -catenin Signaling[J]. Cell biochemistry and biophysics, 2021, 79(2): 231-238.
- [7]张羽, 周雪艳, 赵亮娟, 等. 博来霉素诱导系统性硬化病小鼠肠道菌群改变及醋酸泼尼松龙的干预作用[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(11): 2255-2264.
- [8]Zhang M Y, Fang S, Gao H, et al. A critical role of AREG for bleomycin-induced skin fibrosis[J]. Cell & Bioscience, 2021, 11: 1-10.
- [9]Muraoka S, Brodie W D, Mattichak M N, et al. Targeting CD 13/aminopeptidase Nasa novel therapeutic approach for scleroderma fibrosis[J]. Arthritis & Rheumatology.
- [10]Bayati P, Poormoghim H, Mojtavani N. Aberrant expression of miR-138 as a novel diagnostic biomarker in systemic sclerosis[J]. Biomarker Insights, 2022, 17: 11772719221135442.
- [11]Steven O' Reilly. The Cell-Permeable Derivative of the Immunoregulatory Metabolite Itaconate, 4-Octyl Itaconate, Is Anti-Fibrotic in Systemic Sclerosis[J]. Cells, 2021, 10.
- [12]谢美娟, 吕小岩. 抗纤维化药物在皮肤纤维化疾病中的应用进展[J/OL]. 中国皮肤性病学杂志, 1-8 [2024-10-15].
- [13]Khanna D, Denton C P, Jähreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial[J]. The Lancet, 2016, 387(10038).

作者简介:

马思佳(2001--), 女, 汉族, 新疆奇台人, 本科, 研究方向: 临床医学。