

特发性肺纤维化与肺癌的共同致病机制

山春玲¹, 拉周措毛²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院呼吸科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

在特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)病程进展中, 患者并发肺癌的概率明显偏高, 且严重威胁患者生命健康, 而IPF合并肺癌在肿瘤表现、临床诊断和治疗方面均有不同于单纯肺癌患者的特点。大量的流行病学证据支持IPF和肺癌之间的联系。对IPF和肺癌患者的最佳管理需要了解这两种疾病共同的致病机制和分子途径。本文综述了目前关于肺纤维化发病机制的研究现状, 并通过其分子机制总结了IPF和肺癌的共同通路。

关键词

特发性肺纤维化, 肺癌, 发病机制

The Co-Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer

Chunling Shan¹, Lazhoucuomao²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Respiratory Medicine, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

In the progression of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the probability of patients with lung cancer is significantly higher, and seriously threatens the life and health of patients, while IPF with lung cancer has characteristics different from those of patients with lung cancer alone in tumor manifestations, clinical diagnosis and treatment. Substantial epidemiological evidence supports an association between IPF and lung cancer. Optimal management of patients with IPF and lung

cancer requires an understanding of the common pathogenic mechanisms and molecular pathways of both diseases. This paper reviews the current research on the pathogenesis of pulmonary fibrosis, and summarizes the common pathway of IPF and lung cancer through its molecular mechanism.

Keywords

Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Lung Cancer, Pathogenesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

IPF 是一种进行性的、通常是致命的肺部疾病,其特征是成纤维细胞增殖和细胞外基质重塑,导致肺结构的不可逆损伤。人们普遍认为环境、职业因素、吸烟、病毒感染和对外周肺的牵引损伤可导致肺泡上皮的慢性损伤[1]。IPF 的发病率近年来有所增加,然而,除肺移植外,IPF 目前尚无有效药物治疗方案,患者中位生存期仅为 2~4 年。IPF 在病情进展中可能出现多种合并症或并发症,包括心血管疾病、肺动脉高压、肺癌等。其中,肺癌已成为中国癌症患者致死的主要疾病类型。既往已有流行病学研究表明,IPF 患者患肺癌的风险是匹配对照人群的 5 倍[2]。肺癌和 IPF 都是致死性疾病,合并肺癌患者较单纯 IPF 患者病死风险增加 7 倍[3]。因此,充分了解和关注 IPF 合并肺癌患者的共病机制及临床特点有重要临床意义。

2. 肺纤维化的机制

虽然对 IPF 的发病机制的了解仍然不全面,但大量的研究论文有助于理解该疾病。特别是与一些环境和微生物暴露与 IPF 的启动有关,个体的遗传和表观遗传因素也与纤维化的发展有关。对肺泡上皮组织的反复微损伤已被揭示为异常修复过程的第一个触发器,其中一些肺细胞发展并促进纤维化过程的异常行为。IPF 目前被认为是一种上皮驱动的疾病,其中功能失调的衰老肺上皮暴露于反复的微损伤,破坏再生,导致异常的上皮-间充质串扰,造成促纤维化和抗纤维化介质之间的不平衡。与此同时,支持成纤维细胞和肌成纤维细胞活性升高的环境得以维持,正常的修复机制被慢性纤维化所取代,最终进展为纤维化。

2.1. 功能失调的上皮细胞触发异常的伤口愈合过程

在正常的肺损伤条件下,肺泡 I 型上皮细胞(AEC1s)被增殖和分化的肺泡 II 型上皮细胞(AEC2s)细胞和间质干细胞所取代,它们通过刺激凝血、新血管的形成、成纤维细胞的激活和迁移以及胶原蛋白的合成和排列来恢复肺泡的完整性。趋化因子,如转化生长因子- β (TGF- β)、血小板源性生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF),是这些过程的核心。相反,持续的肺损伤或正常恢复能力的丧失会引起伤口愈合过程中的炎症阶段。相关的白细胞介素-1 (IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF- α)表达水平的增加创造了一个有利于再生和组织重塑的慢性缺陷的生化环境[4]。

2.2. 与肺纤维形成的初始阶段相关的生长因子

1) TGF- β 是一种多功能的细胞因子,以三种亚型的形式存在: TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3, TGF- β 1

被认为是 IPF 最重要的介质。AEC2s 通过肌动蛋白 - 肌球蛋白介导的细胞骨架收缩产生 TGF- β 1, 这是由 avp6 整合素激活的。avp6 整合素/TGF- β 1 通路是一种构成性表达的分子感知机制, 可启动识别损伤刺激。TGF- β 1 是一种强的促纤维化介质, 可促进肺泡上皮 - 间充质转化(EMT); 上皮细胞凋亡; 上皮细胞迁移; 其他促纤维化介质的产生; 循环纤维细胞募集; 成纤维细胞活化和增殖并向肌成纤维细胞转化; 以及 VEGF、结缔组织生长因子和其他促血管生成介质的产生[5]。

2) PDGF 是一种有效的间充质细胞趋化剂, 可诱导成纤维细胞的增殖和 ECM 的合成。活化的 PDGF 的同源 A 和 B 亚基可以形成三种二聚体 PDGF 亚型。在动物模型中, AEC2s 和间充质细胞也表达异常水平的 PDGF [6]。

3) bFGF 是成纤维细胞和内皮细胞增殖的刺激因子, 与纤维化的增殖方面相关。特别是 bFGF 的表达在伤口愈合的不同时期都被上调, 而重组的 bFGF 已被证明可以加速伤口愈合。因此, 抗 bFGF 抗体抑制了颗粒状组织的形成和正常的伤口修复。肥大细胞是主要的产生 bFGF 的细胞, 而 bFGF 水平与支气管肺泡灌洗细胞的数量和气体交换异常的严重程度相关[7]。

4) TGF- α 诱导内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞的增殖, 并存在于纤维化区域。在石棉霉素诱导的肺纤维化大鼠增殖性纤维化病变中, AECs 和巨噬细胞中 TGF- α 表达水平升高[8]。同样, 在表达人 TGF- α 的转基因小鼠中, 间质和胸膜表面的增殖纤维化反应是上皮细胞特异性的[9]。这些结果表明, TGF- α 参与了肺损伤后纤维化条件下的细胞增殖。

5) 角质形成细胞生长因子(KGF)由间充质细胞产生。在大鼠实验中, KGF 加速了 AEC2 的功能分化, 气管内灌注 KGF 显著改善了博莱霉素诱导的肺纤维化[10]。表明 KGF 参与了肺泡上皮细胞的维持和修复, 并在肺损伤和肺纤维化的治疗中具有潜力。

6) 肝细胞生长因子(HGF)由间充质细胞产生, 已被鉴定为成熟肝细胞的有效有丝分裂原。IPF 患者的支气管肺泡灌洗液和血清中的 HGF 水平高于健康人的血清[11]。

2.3. AEC2s 的变化导致异常的组织修复

肺泡上皮重复暴露于微损伤, 如感染、吸烟、有毒环境吸入剂和胃食管反流, 可导致 AEC1 损伤。aec2 通常能再生受损细胞, 但当功能失调时, 它们重建稳态的能力就会受损。这种情况被认为是 IPF 发病机制的重要机制。肺泡结构的损伤和具有基底膜的 AEC2s 的改变, 导致血管通透性的增加, 随后, 通过内皮细胞和内皮祖细胞(EPCs)的增殖形成新的血管。内皮细胞受损的 IPF 患者的 EPCs 数量显著减少, 可能导致肺泡 - 毛细血管屏障功能障碍、促纤维化反应和代偿性的 VEGF 表达增强。

2.4. 导致肺纤维化的免疫原性变化

IPF 的病理生物学是由异常的上皮-间充质信号引起的, 但炎症也可能发挥重要作用, 因为炎症细胞从早期阶段就参与了正常的伤口愈合。最初, 巨噬细胞产生细胞因子, 诱导炎症反应, 并通过招募成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞参与向愈合环境的过渡。纤维化进展过程中, 中性粒细胞和单核细胞会被招募, 活性氧的产生会加剧上皮损伤。由此产生的抗氧化剂和促氧化剂之间的失衡也可能促进上皮细胞的凋亡和损害功能的通路的激活。

2.5. ECM 与间充质细胞、成纤维细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞之间的相互作用

间充质细胞, 特别是成纤维细胞和肌成纤维细胞的存在, 是 IPF 发病机制的关键。这些细胞在被激活的上皮细胞和内皮细胞产生的异常生化环境中被招募、激活和诱导分化和增殖。虽然间充质细胞募集的最初触发因素和来源尚不清楚, 但目前发表的共识将成纤维细胞和肌成纤维细胞定义为 IPF 的关键细胞类型[12]。

3. IPF 和肺癌的共同特征

3.1. 表观遗传和遗传异常

癌基因的低甲基化和抑癌基因的甲基化是大多数肿瘤的致病机制。最近在 IPF 患者中发现了对环境暴露的表观遗传反应, 包括吸烟和饮食因素, 以及衰老。最近的研究也表明, IPF 患者的整体甲基化模式的变化与肺癌患者的变化是相互的[13]。吸烟是患肺癌和 IPF 的共同危险因素。众所周知, 吸烟会增加患肺癌的风险, 它还与 IPF 的风险增加有关[14]。几乎所有 IPF 合并肺癌患者(95%)都出现手指杵状, 而仅 IPF 患者的百分比约为 60%, 杵状畸形通常先于肺癌的临床证据[15]。在大约一半的 IPF 病例中, 可以观察到致癌基因 p53、脆性组氨酸三联体、微卫星不稳定和杂合性缺失的表达, 通常发生在 IPF 特有特征的周围蜂窝状肺区域[16]。越来越多的证据表明, IPF 和肺癌具有共同的发病特征。令人鼓舞的治疗数据显示, 抗癌药物(尼达尼布)也显示出多效抗纤维化特性, 这加强了人们对 IPF 和肺癌发病机制相似性的研究[17]。成纤维细胞具有许多与癌细胞相似的特征, 包括增殖率增加、蛋白酶抑制剂的丧失、免疫失调、衰老和抵抗凋亡的特征、端粒磨损和细胞生物能学受损, 此外, 上皮细胞间充质转化是纤维化的一个关键特征, 通常被认为通过赋予早期癌细胞侵袭性, 在肺癌中发挥关键作用[18]。肺癌常发生在 IPF 紧邻纤维化区域的病灶周围, 提示它们可能有共同的发育部位[19]。假设有一个异常的伤口愈合过程对重复的伤害刺激的反应, 导致进行性肺瘢痕形成, 更易患肺癌。此外, 在这两者之间的分子结构的相似性也被报道过[20]。在家族性 IPF 中还观察到通常与癌症发生和发展相关的突变, 包括那些影响端粒缩短和端粒酶表达的突变。家族性 IPF 合并肺癌与表面活性蛋白生殖细胞突变相关, 提示可能存在一种共同的病因[21]。

3.2. 细胞间通信异常

细胞间通道提供细胞的代谢和电耦合, 并由连接蛋白(Cxs)家族的蛋白质形成。Cxs 对于细胞增殖和组织修复的同步化是必需的[22]。在 IPF 合并肺癌患者的肺成纤维细胞中, Cx43 的表达减少, 并且在这些细胞中也发现了细胞间通讯的减少, 这反映了接触抑制和不受控制的增殖的共同缺陷。

3.3. 信号通路的异常激活

TGF- β 可能激活细胞外信号调节蛋白激酶 1 和 2 (ERK1/2), 以及该通路的靶基因激活其他信号通路, 包括磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 通路, 调节增殖和凋亡。在癌细胞中, PI3K 通路的激活参与了对细胞增殖的调控控制的死亡。TGF- β 、PDGF、VEGF 和 FGF 是癌变和纤维化的常见介质。其中, VEGF 可通过激活 ERK1/2 和 PI3K 直接或间接促进细胞存活和增殖。酪氨酸激酶是健康细胞中多种信号通路的关键介质, 在细胞生长、分化、粘附和运动以及细胞死亡的调节中发挥作用。酪氨酸激酶的活性是由特定的跨膜受体控制的, 它介导各种配体的活性。相反, 这些激酶的异常活动与几种癌症的发展、进展和扩散有关[23]。

3.4. 异常的迁移和入侵活动

TGF- β 是 IPF 的发病机制和癌变过程中最重要的中介物。在肿瘤微环境中, TGF- β , 主要来自癌症来源的上皮细胞, 诱导肌成纤维细胞在肿瘤组织的侵袭性前沿募集, 并保护肌成纤维细胞免于凋亡。这些细胞包围着肿瘤组织并产生 TGF- β 。通过炎症介质和金属蛋白酶, 肌成纤维细胞会破坏周围组织的基底膜, 以促进肿瘤的侵袭[24]。在癌细胞中, 侵袭周围组织的能力与各种分子的表达密切相关, 包括层粘连蛋白和热休克蛋白 27。IPF 中, 成纤维细胞病灶周围的上皮细胞也表达这些分子[25]。这些分子只由细支气管基底细胞表达, 它们位于管腔上皮细胞层和肌成纤维细胞层之间。因此, 这些分子可能有助于细胞

的迁移和细支气管基底细胞侵袭到肌成纤维细胞和管腔上皮, 并在肿瘤的侵袭前沿表达。基质金属蛋白酶和整合素与细胞的侵袭和迁移密切相关。据报道, 整合素在肺损伤后的肌成纤维细胞和 AECs 中表达较高。整合素也被认为是 TGF- β 的强调节剂肺纤维化进展[26]。

3.5. 炎症环境

炎症反应被一些报道描述为在肿瘤发生的发展和进展步骤中的一个促进因素。某些类型的巨噬细胞产生的细胞因子有助于炎症反应, 如纤维化相关的巨噬细胞。该巨噬细胞表现为 M2 表型巨噬细胞, 表达精氨酸酶和 CD206, 巨噬细胞已被广泛确定为肿瘤进展的触发细胞[27]。

4. 结论

综上所述, 癌症和纤维化都是严重的肺部疾病, 它们有共同的生物学途径。虽然具体的遗传和细胞机制尚未完全了解, 但一些信号通路和微环境已被证明会破坏肺组织结构并导致功能障碍。癌基因和肿瘤抑制基因之间的失衡, 并最终在纤维化肺内发生癌变。同时, 肺肿瘤的发生和纤维化表现出高度异质性的行为, 需要个性化的治疗方法, 这也需要多中心临床实验及多医院全面的共同研究与经验分享有助于该疾病的诊疗。

参考文献

- [1] Selman, M., King, T.E. and Pardo, A. (2001) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prevailing and Evolving Hypotheses about Its Pathogenesis and Implications for Therapy. *Annals of Internal Medicine*, **134**, 136-151. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015>
- [2] 沈梦君, 曹卫军. 伴肺癌的特发性肺纤维化 22 例临床分析[J]. 国际呼吸志, 2018, 38(8): 584-589.
- [3] 张楠, 雷伟, 曾辉, 黄建安. 特发性肺纤维化合并肺癌 37 例临床分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(9): 1473-1475+41479.
- [4] Betensley, A., Sharif, R. and Karamichos, D. (2016) A Systematic Review of the Role of Dysfunctional Wound Healing in the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Clinical Medicine*, **6**, Article No. 2. <https://doi.org/10.3390/jcm6010002>
- [5] Grimminger, F., Gunther, A. and Vancheri, C. (2015) The Role of Tyrosine Kinases in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal*, **45**, 1426-1433. <https://doi.org/10.1183/09031936.00149614>
- [6] Liu, J.Y., Morris, G.F., Lei, W.H., Hart, C.E., Lasky, J.A. and Brody, A.R. (1997) Rapid Activation of PDGF-A and -B Expression at Sites of Lung Injury in Asbestos-Exposed Rats. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **17**, 129-140. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.17.2.2956>
- [7] Inoue, Y., King Jr., T.E., Tinkle, S.S., Dockstader, K. and Newman, L.S. (1996) Human Mast Cell Basic Fibroblast Growth Factor in Pulmonary Fibrotic Disorders. *The American Journal of Pathology*, **149**, 2037-2054.
- [8] Madtes, D.K., Busby, H.K., Strandjord, T.P. and Clark, J.G. (1994) Expression of Transforming Growth Factor-Alpha and Epidermal Growth Factor Receptor Is Increased Following Bleomycin-Induced Lung Injury in Rats. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **11**, 540-551. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.11.5.7524566>
- [9] Korfhagen, T.R., Swantz, R.J., Wert, S.E., McCarty, J.M., Kerlakian, C.B., Glasser, S.W. and Whitsett, J.A. (1994) Respiratory Epithelial Cell Expression of Human Transforming Growth Factor-Alpha Induces Lung Fibrosis in Transgenic mice. *Journal of Clinical Investigation*, **93**, 1691-1699. <https://doi.org/10.1172/JCI117152>
- [10] Sugahara, K., Iyama, K., Kuroda, M.J. and Sano, K. (1998) Double Intratracheal Instillation of Keratinocyte Growth Factor Prevents Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Rats. *The Journal of Pathology*, **186**, 90-98. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199809\)186:1<90::AID-PATH137>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199809)186:1<90::AID-PATH137>3.0.CO;2-X)
- [11] Maeda, J., Ueki, N., Hada, T. and Higashino, K. (1995) Elevated Serum Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Levels in Inflammatory Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **152**, 1587-1591. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.152.5.7582299>
- [12] Hinz, B. (2012) Mechanical Aspects of Lung Fibrosis: A Spotlight on the Myofibroblast. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **9**, 137-147. <https://doi.org/10.1513/pats.201202-017AW>
- [13] Rabinovich, E.I., Kapetanaki, M.G., Steinfeld, I., Gibson, K.F., Pandit, K.V., Yu, G., Yakhini, Z. and Kaminski, N. (2012)

- Global Methylation Patterns in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS ONE*, **7**, Article ID: e33770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033770>
- [14] Baumgartner, K.B., Samet, J.M., Stidley, C.A., Colby, T.V. and Waldron, J.A. (1997) Cigarette Smoking: A Risk Factor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **155**, 242-248. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001319>
- [15] Turner-Warwick, M., Lebowitz, M., Burrows, B. and Johnson, A. (1980) Cryptogenic Fibrosing Alveolitis and Lung Cancer. *Thorax*, **35**, 496-499. <https://doi.org/10.1136/thx.35.7.496>
- [16] Hojo, S., Fujita, J., Yamadori, I., Kamei, T., Yoshinouchi, T., Ohtsuki, Y., Okada, H., Bandoh, S., Yamaji, Y., Takahara, J., *et al.* (1998) Heterogeneous Point Mutations of the p53 Gene in Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal*, **12**, 1404-1408. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12061404>
- [17] Richeldi, L., Costabel, U., Selman, M., Kim, D.S., Hansell, D.M., Nicholson, A.G., *et al.* (2011) Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, **265**, 1079-1087. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103690>
- [18] Drakopanagiotakis, F., Xifteri, A., Polychronopoulos, V. and Bouros, D. (2008) Apoptosis in Lung Injury and Fibrosis. *European Respiratory Journal*, **32**, 1631-1638. <https://doi.org/10.1183/09031936.00176807>
- [19] Khan, K.A., Kennedy, M.P., Moore, E., Crush, L., Prendeville, S., Maher, M.M., *et al.* (2015) Radiological Characteristics, Histological Features and Clinical Outcomes of Lung Cancer Patients with Coexistent Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*, **193**, 71-77. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9664-8>
- [20] Vancheri, C. (2015) Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Cancer: Do They Really Look Similar? *BMC Medicine*, **13**, Article No. 220. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0478-1>
- [21] Nathan, N., Giraud, V., Picard, C., Crush, L., Nunes, H., Dastot-Le Moal, F., Copin, B., *et al.* (2016) Germline *SFTPA1* Mutation in Familial Idiopathic Interstitial Pneumonia and Lung Cancer. *Human Molecular Genetics*, **25**, 1457-1467. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw014>
- [22] Losa, D., Chanson, M. and Crespin, S. (2011) Connexins as Therapeutic Targets in Lung Disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **15**, 989-1002. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.584875>
- [23] Grimminger, F., Schermuly, R.T. and Ghofrani, H.A. (2010) Targeting Non-Malignant Disorders with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, **9**, 956-970. <https://doi.org/10.1038/nrd3297>
- [24] Desmouliere, A., Guyot, C. and Gabbiani, G. (2004) The Stroma Reaction Myofibroblast: A Key Player in the Control of Tumor Cell Behavior. *The International Journal of Developmental Biology*, **48**, 509-517. <https://doi.org/10.1387/ijdb.041802ad>
- [25] Chilosi, M., Zamo, A., Doglioni, C., Reghellin, D., Lestani, M., Montagna, L., Pedron, S., Ennas, M.G., Cancellieri, A., Murer, B., *et al.* (2006) Migratory Marker Expression in Fibroblast Foci of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Research*, **7**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-95>
- [26] Kidera, Y., Tsubaki, M., Yamazoe, Y., Shoji, K., Nakamura, H., Ogaki, M., Satou, T., Itoh, T., Isozaki, M., Kaneko, J., *et al.* (2010) Reduction of Lung Metastasis, Cell Invasion, and Adhesion in Mouse Melanoma by Statin-Induced Blockade of the Rho/Rho-Associated Coiled-Coil-Containing Protein Kinase Pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **29**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-127>
- [27] Mills, C.D., Lenz, L.L. and Harris, R.A. (2016) A Breakthrough: Macrophage-Directed Cancer Immunotherapy. *Cancer Research*, **76**, 513-516. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1737>