

肠纤维化细胞因子相关机制与治疗进展

曲素莹, 林连捷, 王东旭, 郭雪云, 郑诗航

中国医科大学附属盛京医院消化内科, 辽宁 沈阳 110000

摘要: 肠纤维化是一些肠病的主要并发症,与细胞外基质的代谢失衡、活化的间充质细胞的功能异常及参与调节的细胞因子有关。随着对肠纤维化机制的研究越来越深入,对肠纤维化治疗也有了新的认识和进展。本文对参与肠纤维化过程的细胞因子相关的作用机制以及针对细胞因子的治疗策略的研究进展做一综述。

关键词: 肠纤维化; 炎症性肠病; 细胞因子; 作用机制; 治疗

中图分类号: R 574 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)01-0111-05

肠纤维化(intestinal fibrosis)是一些肠病的主要并发症,包括炎症性肠病(IBD)、放射性肠病、移植抗宿主病、胶原性结肠炎、嗜酸性肠病、药物诱导的肠病、囊性纤维化、腹膜内纤维粘连及胃肠道肿瘤中的粘连反应等。这些疾病有不同的病理生理特点,但最终都会导致肠道梗阻及狭窄。在这些疾病中,IBD是肠纤维化的主要病因,其特点是持续的免疫介导的肠道炎症,主要包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)^[1]。超过30%的CD患者及约5%的UC患者会发展为纤维狭窄^[2]。当前尚无治疗肠纤维化的特异性药物,其治疗仍需内镜球囊扩张术、狭窄成形术或肠切除术^[3]。CD伴纤维狭窄的患者中,约80%在确定诊断10年内需要手术切除^[4]。

肠纤维化是局部慢性炎症的结果,其特点是过量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积^[3]。在肠道损伤的部位,间充质细胞聚集并分泌ECM成分,使缺损闭合^[5]。在IBD中,严重的慢性炎症刺激间充质细胞产生过量的ECM成分,导致管腔直径减小、肠道狭窄甚至发生梗阻^[6]。这些过程在UC和CD中都有发生,但是位置不同。在部分UC中,黏膜层及黏膜下层受累^[7]。而在CD及某些病程较长的UC中,全层受累,包括黏膜层、黏膜下层、肌层及浆膜层^[5]。肠纤维化与ECM的代谢失衡、活化的间质细胞的功能异常及参与调节的细胞因子有关。本文将着重介绍肠纤维化中与细胞因子相关的发生机制及可行的治疗策略的研究进展。

1 机制

在肠纤维化患者的肠道中,间充质细胞暴露于一个极其复杂的微环境中,受多种细胞因子的调控,其中促纤维化的细胞因子包括转化生长因子(TGF)- β 、激活素、整合素、结缔组织生长因子(CTGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、白细胞介素(IL)-1、IL-4、IL-6、IL-13、IL-21、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等。抗纤维化的细胞因子包括TGF- β 3、IL-7、IL-10、IL-22、肝细胞生长因子(HGF)、骨形态蛋白等。

1.1 TGF- β TGF- β 是纤维化过程中研究最广泛的一种细胞

因子,是一种多肽类调控蛋白,属于生长因子超家族。TGF- β 主要由巨噬细胞产生,在细胞增生分化、免疫调节、炎症介导、伤口修复中有重要作用^[8]。在纤维化发生过程中,TGF- β 不仅通过激活间充质细胞,增加ECM的合成,还可抑制基质金属蛋白酶(MMP)的产生,促进组织基质金属蛋白酶抑制物(TIMP)的产生,进而减少ECM的降解^[9]。近年来,有研究表明,TGF- β 还能通过促进上皮-间质转化诱导纤维化形成^[10]。

TGF- β 的细胞外信号通路由TGF- β R I、R II、R III三种跨膜受体介导。TGF- β R I、R II有跨膜结构域,能形成与TGF- β 结合的二聚体复合物,诱导Smads蛋白的磷酸化^[11]。TGF- β 的细胞内信号通路由Smads家族成员介导^[12]。磷酸化的Smad2、Smad3与Smad4形成复合物,进入细胞核内激活转录过程^[12]。Smad7是一种抑制性调节分子,通过干预Smad2、Smad3与受体复合物的结合拮抗TGF- β 通路^[12]。TGF- β /Smad通路在促进肠纤维化的过程中发挥重要作用^[6]。在IBD尤其是伴纤维狭窄CD患者的肠道中及肠纤维化动物模型中,TGF- β 及其受体都有过表达^[13-14]。三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的结肠炎模型中,小鼠肠壁I、III型胶原沉积和促纤维化因子表达增加的同时,Smad3磷酸化也增加^[15]。腺病毒介导TGF- β 在小鼠结肠中过表达可导致结肠纤维化及梗阻^[16]。

1.2 激活素 激活素为TGF- β 超家族成员,在细胞生长分化、组织形态形成中有广泛的作用^[17]。其作用由两个具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的受体组成的复合物介导,激活Smad转录因子。激活素在包括肠道在内的多种器官组织炎症、损伤修复及纤维化的发生中有重要作用^[18]。在IBD患者肠道手术切除标本中发现激活素的表达水平升高^[18]。体外杂交实验揭示在肠道黏膜及黏膜下层激活素的mRNA水平升高^[18]。这些研究证明激活素在炎症反应及纤维化中的重要作用。

1.3 整合素 整合素是广泛存在于动植物细胞表面的一类细胞黏附分子,在细胞增生、分化、移行及凋亡方面发挥重要功能^[19]。 α 4 β 7整合素在炎症发生中有重要的作用,是近年来

研究的热点。而 $\alpha V \beta 6$ 及 $\alpha V \beta 3$ 整合素则参与纤维化疾病的发展。 $\alpha V \beta 6$ 整合素正常情况下不表达,在多种器官的纤维化疾病中的表达均有上调。在胆汁淤积诱导的肝纤维化中, $\alpha V \beta 6$ 整合素表达增加,其与配体结合后可以催化上皮细胞中 TGF- β 的激活^[20]。在 CD 狭窄的肠道中, $\alpha V \beta 3$ 整合素表达增高能够导致平滑肌细胞过度增殖,凋亡减少^[21]。

1.4 CTGF CTGF 是 TGF- β 通路下游的一个介质,由活化的成纤维细胞产生,能促进细胞增殖及 ECM 合成^[22]。正常组织中几乎无 CTGF 表达,但在 CD 纤维化肠壁中其表达增多^[23]。CTGF 与 TGF- β 共表达被认为是纤维化进展的关键步骤,几乎在每种器官纤维化中都有发生^[22]。抑制 CTGF 产生或降低 CTGF 活性的制剂可成为肠纤维化疾病中新的治疗策略。

1.5 PDGF PDGF 主要由巨核细胞合成,储存在血小板的 α 颗粒中,在血小板活化后释放^[24]。PDGF 与两种酪氨酸激酶受体结合会导致受体形成二聚体,这一过程是 PDGF 信号的起始。正常情况下间充质细胞仅表达少量 PDGF 受体,炎症发生时其表达显著增加。在 IBD 及胶原性结肠炎患者肠道中,PDGF 表达显著增加,进而促进肠道成纤维细胞、肌成纤维细胞及 Cajal 细胞的活化与增生及成纤维细胞的迁移。PDGF 活动增加还导致肠纤维化过程中 ECM 的过量沉积^[25]。

1.6 IGF IGF-1 是由 70 个氨基酸组成的单链多肽,其有促进上皮细胞增生及抑制凋亡的功能^[26]。IGF-1 与其受体在成纤维细胞、上皮细胞及内皮细胞表面相互作用,其在整个消化道中都有表达,在一些肠病中表达增加。IGF-1 与胶原沉积及纤维化相关。在实验性肠纤维化动物模型及 CD 患者中均发现其表达上调^[27]。有假说认为 IGF-1 通过与 IGF 结合蛋白相结合来调节成纤维细胞的增生及胶原合成^[28]。在小鼠结肠炎模型中发现,IGF 结合蛋白及胶原表达上调,胶原酶的表达下调,证明了 IGF-1 在结肠炎胶原合成中的重要作用,且这种作用是由 IGF 结合蛋白介导的^[29]。

1.7 IL IL 是由单个核细胞(包括淋巴细胞和单核-巨噬细胞)产生的一组免疫活性因子,作用于淋巴细胞、巨噬细胞等,共同参与免疫、炎症和应激反应的调节。近来研究表明,IL 与多种器官纤维化相关。IL-1、IL-4、IL-6、IL-13、IL-17、IL-21、IL-23 具有促纤维化的作用,而 IL-7、IL-10、IL-22 抑制纤维化的发展。因此拮抗促纤维化的 IL 及增加抑制纤维化的 IL 的水平可能成为新的抗纤维化策略。

IL-1 是一种促炎细胞因子,在组织损伤后快速表达,也参与多种器官慢性炎症后的组织重构。其能通过多种机制促进肝脏慢性炎症后的纤维化过程,包括诱导肌成纤维细胞的激活 MMP 的分泌及 ECM 的代谢,促进纤维化的发展等^[30]。此外,IL-1 与 TNF- α 及干扰素 γ (INF- γ) 共同作用,能促进 TGF- β 诱导的上皮间充质转化过程^[31]。

IL-4 与 IL-13 是由活化的 Th2 细胞分泌的两种免疫调节细胞因子。在纤维化过程中它们水平升高,诱导肌成纤维细胞的活化与分化及胶原的产生^[6]。IL-4 参与肺纤维化的发展,IL-4 受体在巨噬细胞中的活化在硅诱导的肺纤维化中有重要作用^[32]。在肝脏的成纤维细胞中,IL-4 能增加胶原的表达^[33]。IL-13 与其受体结合能诱导 TGF- β 在巨噬细胞中的产

生及激活^[34]。在 TNBS 诱导的小鼠结肠炎模型中发现,IL-13 与受体结合能诱导 TGF- β 的产生^[35]。

IL-6 也是一种强有力的促炎细胞因子,在肠纤维化的发展中也有一定作用。在 CD 中,IL-6 的水平显著升高,其作用可能与刺激致纤维化的间充质细胞,升高 TGF- β 的表达有关^[36]。IL-7 则抑制纤维化的进展。在肺纤维化模型中,IL-7 通过增加 Smad7 的表达抑制 TGF- β 的产生,发挥抗纤维化的作用^[37]。IL-21 和 IL-22 可能与 IBD 相关肠纤维化相关。IL-21 能通过增强 Th2 细胞的发育、存活及迁移促进纤维化,还可以促进 IL-4 及 IL-13 受体在巨噬细胞中的表达,并诱导它们的活化^[38]。在 CD 中,IL-21 过量产生。相反,在肺纤维化模型中发现,阻断 IL-22 能增加胶原的沉积,提示其在肺纤维化中的保护作用^[39]。

IL-17/IL-23 轴有维持正常肠道稳态的作用,其在纤维化中的作用尚待明确。正常情况下,肠道产生少量的 IL-17 及 IL-23 用于保护上皮层的紧密连接,抑制细菌的聚集。IL-17 的主要作用是促进趋化因子的产生,从而激活粒细胞,进而加重炎症。IL-17 也能激活间充质细胞,尤其是肌成纤维细胞^[40]。IL-23 在炎症的刺激下大量产生,激活固有免疫细胞产生大量促炎细胞因子。最近的研究表明,抑制 IL-23 能够使胶原沉积显著减少,从而缓解 TNBS 诱导的小鼠结肠炎^[41]。

IL-10 是一种多效性免疫调节因子,在免疫系统中发挥宿主防御功能,在保持上皮完整性和组织修复中具有重要作用。作为调节性 T 细胞的产物,对于肠道炎症也有影响^[42]。在多种实验性动物模型中发现,IL-10 有抑制纤维化的作用^[6]。

1.8 TNF- α TNF- α 是一种具有免疫调节功能的促炎细胞因子,在 IBD 患者肠道中表达丰富,也是纤维化过程的一种调节介质^[43]。TNF- α 可由多种细胞产生,包括活化的巨噬细胞、B 细胞、T 细胞、角质形成细胞和成纤维细胞。TNF- α 可以与两种不同的跨膜受体连接:TNF 受体(TNFR)-1 和 TNFR-2。TNFR-2 在 TNF- α 诱导的肠肌成纤维细胞的增生及胶原合成中有重要作用^[44]。TNF- α 还可通过上调胶原沉积,诱导 TIMP-1 的表达,降低 MMP-2 的活性和胶原降解来诱导肠纤维化^[44]。

1.9 HGF HGF 是一种多效性的细胞因子,能够诱导细胞运动、存活、增生及形态形成。HGF 在人体的组织修复中有关键的作用。在肺纤维化动物模型中注射 HGF 蛋白能够诱导正常组织修复并能预防纤维重构。HGF 抑制纤维化的效应可能是通过诱导肺上皮及内皮的存活与增生及减少肌成纤维细胞的积聚实现的^[45]。在小鼠慢性移植肾肾病模型中,外源性 HGF 通过下调 TGF- β 水平发挥抑制纤维化的作用^[46]。未来的研究或可证实 HGF 是否有抑制肠纤维化的作用。

1.10 BMP-7 BMP-7 也是 TGF- β 超家族成员。最初发现 BMP-7 能诱导骨形成,近来研究表明,BMP-7 也能够促进组织的形态发生,维持组织稳态。BMP-7 也有抑制组织纤维化的作用^[47]。在慢性肾病的实验模型中,BMP-7 能够通过拮抗 TGF- β 诱导的上皮间充质转化来抑制纤维化。在硫代乙酰胺(TAA)诱导的小鼠肝纤维化模型中发现,腺病毒诱导的 BMP-7 表达可以减少 1 型胶原的产生。BMP-7 在肠道中能否发挥

抑制纤维化的作用有待进一步研究。

2 治疗

以往观点认为肠纤维化是个不可逆转的过程,随着对纤维化机制及治疗策略越来越深入的了解,这种观点正在改变^[3]。正如在其他器官如皮肤、肾脏、肺、心脏及肝脏中观察到的,肠纤维化也是一个动态、可逆的过程^[48]。任何炎症性疾病治疗的最终目标是诱导临床缓解,伤口愈合,预防及逆转纤维化^[49]。虽然当前针对肠纤维化尚无批准的药物治疗方案,肠纤维化等相关并发症仍需内镜及手术干预,但新的治疗策略的研究已有很大程度的进展。

阻断 TGF- β 信号通路提供了一个预防及治疗肠纤维化的可行的策略。SD208 是一种选择性 TGF- β 受体抑制剂。在肺纤维化的模型中,SD208 也能抑制 TGF- β 诱导的纤维化发生,延缓纤维化的进展^[50]。在 TNBS 及厌氧菌诱导的实验性动物结肠炎纤维化模型中均发现,SD208 能下调 Smad2、Smad3 的磷酸化,降低 TIMP 水平及减少胶原沉积^[51]。目前 SD208 正处于纤维化疾病的临床前实验探索中。

TGF- β 受体激酶抑制剂能够降低 TGF- β 的表达。酪氨酸激酶抑制剂属于 TGF- β 受体激酶抑制剂,能够抑制纤维化通路中的多种因子,包括 TGF- β 、PDGF、c-Abl、Src 激酶及成纤维细胞生长因子(FGF)等^[52]。最近的临床前研究表明酪氨酸激酶抑制剂可以作为抗纤维化的治疗靶点。用伊马替尼抑制 c-Abl 及 PDGF 受体、用 SU6656 抑制 Src 激酶或用达沙替尼抑制 c-Abl、PDGF 受体及 Src 激酶,都能发挥潜在的抗纤维化效应。伊马替尼、达沙替尼及 SU6656 能够降低 ECM 的合成。伊马替尼及达沙替尼在慢性髓细胞性白血病患者治疗中完全耐受。基于这些可行的临床前研究,伊马替尼用于系统性硬化、肺纤维化、肝纤维化及肾纤维化中的治疗作用正在临床试验中进行评估^[53]。索拉菲尼也是一种酪氨酸激酶抑制剂,在肝细胞癌疗法中被批准应用。肝硬化实验表明,索拉菲尼具有抗纤维化效应^[54]。酪氨酸激酶抑制剂在其他器官中的抗纤维化作用,使其发展为治疗肠纤维化的新型药物成为可能。

吡非尼酮是一种口服小分子化合物,通过抑制 TGF- β 的合成发挥抗纤维化效应。临床试验表明,吡非尼酮具有抗肺、肾纤维化的功能。吡非尼酮可以降低肺功能下降的速率,降低死亡率^[55]。美国食品和药物管理局(FDA)已批准吡非尼酮应用于特发性肺纤维化的治疗。一项异位移植诱导的小鼠小肠纤维化模型中显示,吡非尼酮能显著减少移植物胶原厚度,且 TGF- β 与 MMP 表达明显降低,表明吡非尼酮可以抑制 TGF- β 的表达,减轻胶原沉积从而减轻肠纤维化^[56]。

3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂与 RAS 拮抗剂也能够减少 TGF- β 的产生。在 TNBS 诱导的慢性结肠炎模型中,辛伐他汀通过促进肌成纤维细胞凋亡及降低 CTGF 的表达来减弱肠纤维化^[57]。在肾素-血管紧张素系统(RAS)系统的所有组分中,血管紧张素转换酶(ACE)与血管紧张素 II (Ang II) 是导致纤维化的主要分子。在 TNBS 诱导的慢性结肠炎小鼠模型中注射 ACE 抑制剂卡托普利可发现,结肠炎症及纤维化病变范围缩小,结肠胶原成分减少,TGF- β 1

的 mRNA 水平降低到原来的 60%^[58]。卡托普利的抗纤维化机制可能与抑制 Ang II 介导的 TGF- β 1 过表达及直接下调 TGF- β 1 的转录有关。同样,特异性血管紧张素 II 1 型受体(AT1)拮抗剂氯沙坦的应用也能显著改善实验性慢性结肠炎模型诱导的纤维化,降低 TGF- β 1 浓度,提示氯沙坦能通过下调 TGF- β 1 的表达预防 TNBS 诱导的慢性结肠炎模型并发的肠纤维化^[59]。

核心蛋白聚糖(decorin)是一种主要存在于结缔组织中的蛋白多糖,调控组织形态发生、细胞分化、运动、增殖及胶原纤维形成等过程,其阻断 TGF- β 活性对防止组织纤维化有重要意义。在小鼠中敲除 decorin 基因能够导致基质沉积增多,降解的减少及肝星形细胞的激活,提示 decorin 在肝纤维化过程中具有保护作用^[60]。虽然尚无证据证明其在肠纤维化中的作用,但可以为肠纤维化治疗的研究提供新的思路。然而,除诱导纤维化之外,TGF- β 还有免疫调节的功能,如诱导调节性 T 细胞,所以完全阻断 TGF- β 可能会影响免疫稳态,加重炎症^[2]。而选择性抑制 TGF- β 通路中的单一介质可以选择性阻断 TGF- β 的致纤维化反应而不会影响免疫稳态。

与 TGF- β 相比,CTGF 在选择性干预纤维化疾病的过程中是一个更特异的靶点。抑制 CTGF 的产生或降低 CTGF 的活性在包括肠道在内的多种器官中已表明有抗纤维化的效应^[61]。CTGF 抗体在特发性肺纤维化患者中已显示出了安全性及耐受性^[62]。

抑制 Smad3 蛋白是抗纤维化的一种相对特异的策略。通过诱导 Smad3 缺失,在多种器官中都对纤维化有抑制作用,包括皮肤、肾脏、肺、肝脏及肠道^[63]。在小鼠中敲除 Smad3 可以发挥抑制肠纤维化的作用,并能使鼠存活至成年^[64]。

利用整合素抑制 TGF- β 的激活也是抗纤维化的一个可行的方式。维多珠单抗是一种 α 4 β 7 整合素,在 IBD 中已证明其在抗炎方面的治疗作用。在放射性及博来霉素诱导的肺纤维化模型中, α V β 6 整合素的抑制能有效预防纤维化^[65]。 α V β 6 整合素抑制剂西仑吉肽能够延缓 TNBS 诱导的结肠炎模型肠纤维化的发展^[66]。

在促纤维化的 IL 中,IL-13 可能是抗纤维化治疗中最重要的治疗靶点^[6]。抑制 IL-13 的表达能够减少 TGF- β 的产生,从而结直肠纤维化就不会发生^[13]。中和 IL-6 也能降低纤维化的水平。

目前关于 TNF- α 拮抗剂用于抗肠纤维化的证据尚不充分。有研究表明 CD 患者用英夫利昔治疗阻断 TNF- α 可以减少肌成纤维细胞产生胶原^[67]。一项队列研究表明,应用抗 TNF 制剂后,CD 患者需要手术的几率明显降低^[68]。然而也有研究认为抑制 TNF- α 并不能抑制肠纤维化。早期报道表明,阻断 TNF- α 后,一些患者出现了梗阻等并发症。

3 结语

对于 IBD 肠纤维化的认识,已从过去的不可逆变成一个动态、可逆的过程。虽然目前尚无针对 IBD 肠纤维化的特异性药物治疗,其治疗仍需内镜球囊扩张术、狭窄成形术或肠切除术,但针对肠纤维化过程中参与调节的细胞因子作为新

的治疗策略正在探索中。未来对肠纤维化途径的研究可能会发现更多选择性的治疗靶点,为临床研究新的安全有效抗纤维化药物提供新的可能。

参考文献

- [1] Latella G, Rogler G, Bamias G, et al. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(10): 1147 - 1165.
- [2] Rieder F, de Bruyn JR, Pham BT, et al. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (Group II): markers of intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(10): 1166 - 1178.
- [3] Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, management, and treatment of fibrosis in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(2): 340 - 350.
- [4] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6): 1785 - 1794.
- [5] Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review[J]. *Gut*, 2013, 62(7): 1072.
- [6] Specia S, Giusti I, Rieder F, et al. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(28): 3635.
- [7] Gordon IO, Agrawal N, Goldblum JR, et al. Fibrosis in ulcerative colitis: mechanisms, features, and consequences of a neglected problem[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(11): 2198 - 2206.
- [8] Roberts AB, Flanders KC, Heine UI, et al. Transforming growth factor-beta: multifunctional regulator of differentiation and development[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1990, 327(1239): 145.
- [9] Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in IBD--a dynamic, multifactorial process[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(4): 228.
- [10] Flier SN, Tanjore H, Kokkotou EG, et al. Identification of epithelial to mesenchymal transition as a novel source of fibroblasts in intestinal fibrosis[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(26): 20202 - 20212.
- [11] Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta signaling through the Smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation[J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 118(2): 211.
- [12] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling[J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577 - 584.
- [13] Fichtner-Feigl S, Strober W, Geissler EK, et al. Cytokines mediating the induction of chronic colitis and colitis-associated fibrosis[J]. *Mucosal Immunol*, 2008, 1 Suppl 1: S24 - S27.
- [14] Rieder F, Kessler S, Sans M, et al. Animal models of intestinal fibrosis: new tools for the understanding of pathogenesis and therapy of human disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(7): G786 - G801.
- [15] Zanninelli G, Vetusch A, Sferra R, et al. Smad3 knock-out mice as a useful model to study intestinal fibrogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(8): 1211 - 1218.
- [16] Vallance BA, Gunawan MI, Hewlett B, et al. TGF-beta1 gene transfer to the mouse colon leads to intestinal fibrosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 289(1): G116 - G128.
- [17] Werner S, Alzheimer C. Roles of activin in tissue repair, fibrosis, and inflammatory disease[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17(3): 157 - 171.
- [18] Munz B, Hübner G, Tretter Y, et al. A novel role of activin in inflammation and repair[J]. *J Endocrinol*, 1999, 161(2): 187 - 193.
- [19] van der Flier A, Sonnenberg A. Function and interactions of integrins[J]. *Cell Tissue Res*, 2001, 305(3): 285 - 298.
- [20] Sullivan BP, Weinreb PH, Violette SM, et al. The coagulation system contributes to alphaVbeta6 integrin expression and liver fibrosis induced by cholestasis[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(6): 2837 - 2849.
- [21] Flynn RS, Murthy KS, Grider JR, et al. Endogenous IGF-I and alphaVbeta3 integrin ligands regulate increased smooth muscle hyperplasia in stricturing Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1): 285 - 293.
- [22] Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF-beta action on fibroblasts[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1997, 8(3): 171 - 179.
- [23] di Mola FF, Di Sebastiano P, Gardini A, et al. Differential expression of connective tissue growth factor in inflammatory bowel disease[J]. *Digestion*, 2004, 69(4): 245 - 253.
- [24] Kumagai S, Ohtani H, Nagai T, et al. Platelet-derived growth factor and its receptors are expressed in areas of both active inflammation and active fibrosis in inflammatory bowel disease[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2001, 195(1): 21 - 33.
- [25] Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease: progress in basic and clinical science[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(4): 462 - 468.
- [26] Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone[J]. *MP Mol Pathol*, 2001, 54(5): 311 - 316.
- [27] Simmons JG, Ling Y, Wilkins H, et al. Cell-specific effects of insulin receptor substrate-1 deficiency on normal and IGF-I-mediated colon growth[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(5): G995 - G1003.
- [28] Zimmermann EM, Li L, Hou YT, et al. Insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 5 in Crohn's disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280(5): G1022.
- [29] Zeeh JM, Riley NE, Reinshagen M, et al. Expression of insulin-like growth factor binding protein-5 and collagen in experimental colitis in rats[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13(7): 851 - 858.
- [30] Gieling RG, Wallace K, Han YP. Interleukin-1 participates in the progression from liver injury to fibrosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(6): G1324 - G1331.
- [31] Liu X. Inflammatory cytokines augments TGF-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition in A549 cells by up-regulating TbetaR-I[J]. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2008, 65(12): 935 - 944.
- [32] Migliaccio CT, Buford MC, Jessop F, et al. The IL-4/Ralpha pathway in macrophages and its potential role in silica-induced pulmonary fibrosis[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(3): 630 - 639.
- [33] Aoudjehane L, Pissia A Jr, Scatton O, et al. Interleukin-4 induces the activation and collagen production of cultured human intrahepatic fibroblasts via the STAT-6 pathway[J]. *Lab Invest*, 2008, 88(9): 973 - 985.

- [34] Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, et al. IL-13 signaling through the IL-13 α 2 receptor is involved in induction of TGF- β 1 production and fibrosis[J]. *Nat Med*, 2006, 12(1):99–106.
- [35] Fichtner-Feigl S, Strober W, Geissler EK, et al. Cytokines mediating the induction of chronic colitis and colitis-associated fibrosis[J]. *Mucosal Immunol*, 2008, 1 Suppl 1:S24–S27.
- [36] Ito H. IL-6 and Crohn's disease[J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2003, 2(2):125–130.
- [37] Huang M, Sharma S, Zhu LX, et al. IL-7 inhibits fibroblast TGF- β production and signaling in pulmonary fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(7):931–937.
- [38] Fina D, Caruso R, Pallone F, et al. Interleukin-21 (IL-21) controls inflammatory pathways in the gut[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2007, 7(4):288–291.
- [39] Simonian PL, Wehrmann F, Roark CL, et al. $\gamma\delta$ T cells protect against lung fibrosis via IL-22[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10):2239–2253.
- [40] Hata K, Andoh A, Shimada M, et al. IL-17 stimulates inflammatory responses via NF- κ B and MAP kinase pathways in human colonic myofibroblasts[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282(6):G1035–G1044.
- [41] Guan Q, Ma Y, Hillman CL, et al. Targeting IL-12/IL-23 by employing a p40 peptide-based vaccine ameliorates TNBS-induced acute and chronic murine colitis[J]. *Mol Med*, 2010, 17(7/8):646.
- [42] Asseman C, Mauze S, Leach MW, et al. An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation[J]. *J Exp Med*, 1999, 190(7):995–1004.
- [43] Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(27):4280–4288.
- [44] Theiss AL, Simmons JG, Jobin C, et al. Tumor necrosis factor (TNF) α increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(43):36099–36109.
- [45] Panganiban RA, Day RM. Hepatocyte growth factor in lung repair and pulmonary fibrosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(1):12–20.
- [46] Liu Y, Yang J. Hepatocyte growth factor: new arsenal in the fights against renal fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(2):238–240.
- [47] Weiskirchen R, Meurer SK, Gressner OA, et al. BMP-7 as antagonist of organ fibrosis[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14:4992.
- [48] Bettenworth D, Rieder F. Reversibility of stricturing crohn's disease-fact or fiction[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(1):241–247.
- [49] Spinelli A, Correale C, Szabo H, et al. Intestinal fibrosis in Crohn's disease: medical treatment or surgery? [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(2):242–248.
- [50] Koh RY, Lim CL, Uhal BD, et al. Inhibition of transforming growth factor- β via the activin receptor-like kinase-5 inhibitor attenuates pulmonary fibrosis[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5):3808–3813.
- [51] Medina C, Santos-Martinez MJ, Santana A, et al. Transforming growth factor- β type 1 receptor (ALK5) and Smad proteins mediate TIMP-1 and collagen synthesis in experimental intestinal fibrosis[J]. *J Pathol*, 2011, 224(4):461–472.
- [52] Distler JH, Distler O. Intracellular tyrosine kinases as novel targets for anti-fibrotic therapy in systemic sclerosis[J]. *Rheumatology*, 2008, 47 Suppl 5:10–11.
- [53] Gordon J, Spiera R. Imatinib and the treatment of fibrosis: recent trials and tribulations[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2011, 13(1):51–58.
- [54] Hong F, Chou H, Fiel MI, et al. Antifibrotic activity of sorafenib in experimental hepatic fibrosis: refinement of inhibitory targets, dosing, and window of efficacy in vivo[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(1):257.
- [55] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 377(9779):1760–1769.
- [56] Meier R, Lutz C, Cosin-Roger J, et al. Decreased fibrogenesis after treatment with pirfenidone in a newly developed mouse model of intestinal fibrosis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(3):569–582.
- [57] Burke JP, Watson RW, Murphy M, et al. Simvastatin impairs smad-3 phosphorylation and modulates transforming growth factor β 1-mediated activation of intestinal fibroblasts[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(5):541–551.
- [58] Wengrower D, Zanninelli G, Zanninelli G, et al. Prevention of fibrosis in experimental colitis by captopril: the role of tgf- β 1[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2004, 10(5):536–545.
- [59] Wengrower D, Zanninelli G, Latella G, et al. Losartan reduces trinitrobenzene sulphonic acid-induced colorectal fibrosis in rats[J]. *Can J Gastroenterol*, 2016, 26(1):33–39.
- [60] Baghy K, Iozzo RV, Kovalszky I. Decorin-TGF β axis in hepatic fibrosis and cirrhosis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2012, 60(4):262.
- [61] Phanish MK, Winn SK, Dockrell ME. Connective tissue growth factor (CTGF, CCN2)—a marker, mediator and therapeutic target for renal fibrosis[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2010, 114(3):e83–e92.
- [62] Raghu G, Scholand MB, de Andrade J, et al. FG-3019 anti-connective tissue growth factor monoclonal antibody: results of an open-label clinical trial in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(5):1481–1491.
- [63] Latella G, Vetuschi A, Sferra R, et al. Smad3 loss confers resistance to the development of trinitrobenzene sulfonic acid-induced colorectal fibrosis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(2):145–156.
- [64] Datto MB, Frederick JP, Pan L, et al. Targeted disruption of Smad3 reveals an essential role in transforming growth factor β -mediated signal transduction[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(4):2495–2504.
- [65] Horan GS, Wood S, Ona V, et al. Partial inhibition of integrin α (v) β 6 prevents pulmonary fibrosis without exacerbating inflammation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(1):56–65.
- [66] Li C, Flynn RS, Grider JR, et al. Increased activation of latent TGF- β 1 by α V β 3 in human Crohn's disease and fibrosis in TNBS colitis can be prevented by cilengitide[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(13):2829–2839.
- [67] Di Sabatino A, Pender SL, Jackson CL, et al. Functional modulation of Crohn's disease myofibroblasts by anti-tumor necrosis factor antibodies[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1):137–149.
- [68] Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk[J]. *Gut*, 2011, 60(9):1178–1181.