

特发性肺纤维化分子生物标志物的研究进展

赵佳莹 俞昌赫

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】特发性肺纤维化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种病因不明、预后差的慢性进行性肺纤维化疾病, 涉及上皮-间质转化、氧化应激、炎症及纤维化重塑等病理过程。临床急需用于诊断、预后及风险评估的生物标志物, 以实现早期干预并为新药研发提供靶点。本文综述多种生物标志物在 IPF 中的临床价值, 并展望多技术融合与标准化的发展方向。

【关键词】特发性肺纤维化 分子生物学标志物 炎症因子 细胞转导

Research Progress on Molecular Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Zhao Jiaying Yu Changhe

(Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive pulmonary fibrotic disease of unknown etiology with poor prognosis, involving pathological processes such as epithelial-stromal transition, oxidative stress, inflammation, and fibrotic remodeling. There is an urgent clinical need for biomarkers for diagnosis, prognosis, and risk assessment to enable early intervention and provide targets for novel drug development. This article reviews the clinical value of various biomarkers in IPF and outlines future directions for the integration of multiple technologies and standardization.

[Key words] Idiopathic pulmonary fibrosis; Molecular biological markers; Inflammatory factors; Cell transduction

特发性肺纤维化 (IPF) 是一种病因未明的慢性、进行性纤维化性间质性肺病^[1], 发病机制涉及上皮损伤与异常修复、成纤维细胞活化、细胞外基质 (ECM) 重塑失衡、免疫炎症、端粒缩短、氧化、内质网应激、血管异常及表观遗传调控等多维度。在遗传、环境及衰老因素下, 肺泡上皮细胞损伤活化, 通过旁分泌驱动成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 后者过度沉积 ECM, 破坏肺修复稳态, 最终导致肺结构毁损和呼吸衰竭^[2]。主要病理特征为成纤维细胞异常增殖和 ECM 过度沉积, 形成瘢痕组织。流行病学显示, IPF 全球合并发病率为 5.8/10 万人且多见于老年人, 临床表现为进行性呼吸困难、干咳、乏力, 病情逐渐恶化。目前治疗无法逆转病程, 早期识别与干预尤为迫切^[3]。

一、临床相关生物标志物

趋化因子配体 18 (CCL18) 主要由替代激活巨噬细胞释放, 具有趋化和免疫调节功能。CCL18 可上调肺成纤维细胞的胶原蛋白产生, 诱导胶原和 α SMA 合成。IPF 患者血清 CCL18 水平越高, 生存率越低。即使在抗纤维化治疗中, CCL18 水平仍显著升高, 且与基因型和所用药物无关, 因此是一种有潜力的预后标志物^[4]。

C-C 趋化因子受体 6 型 (CD196) 作为 ccl18 的一种受体, 表达在纤维化肺组织和源自纤维化肺的肺成纤维细胞中, 在正常肺组织及细胞中几乎不表达, ccl18 可通过 CCR6 触发促纤维化过程。若切断 ccl18-CCR6 信号轴, 则可消

除 ccl18 对于胶原的诱导作用,对于未来药物研发,提供一个新的靶点^[5]。

基质金属蛋白酶 7 (MMP-7) 是 MMP 家族中最小的一员,由胶质细胞和成纤维细胞分泌,是一种锌和钙依赖性内肽酶。它在多数正常组织中表达,但在成人肺中水平极低;而在 IPF 中,其表达显著上调。MMP-7 可降解细胞外基质大分子及非细胞外基质蛋白, mmp-7 在调控衰老, 伤口愈合, 骨骼生长, 炎症, 血管生成的信号通路等多个过程中扮演重要角色, 因此 mmp-7 可作为 IPF 的一个生物标记物, 对于 IPF 的预后具有重要的提示作用^[8]。

涎液化糖链抗原-6 (Krebs von den Lungen-6 KL-6) 是一种高分子量糖蛋白, 主要在受损和再生的肺泡 II 型细胞中表达, 因此可作为肺泡上皮细胞损伤和再生的标志。IPF 正是一种以肺泡上皮细胞损伤和进行性间质增厚为特征的疾病^[9], 研究表明, 通过监测血清中 KL-6 的浓度, 不仅可以评估疾病的进程, 还可以评估抗纤维化治疗的疗效, 对于 IPF 的治疗具有很好的提示作用。

肺表面活性蛋白 A (SP-A) 与肺表面活性蛋白 D (SP-D) 同属 C 型寡聚凝集素家族中的凝集素亚类。SP-A 与 SP-D 能作为巨噬细胞的趋化因子, 增强其吞噬功能, 调节促炎及抗炎细胞因子的生成, 并与抗原呈递细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞发生相互作用。在 IPF 急性加重期, 患者血清 SP-A 与 SP-D 水平较稳定期显著升高, 反映了肺泡上皮细胞的急性损伤, 可作为辅助诊断的标志物^[10]。因此检测这两项指标有助于 IPF 的鉴别诊断及患者生存期的预测。

二、驱动纤维化通路因子

白细胞介素-20 受体 β 亚基 (IL20Rb) 是 IL-20 受体家族单次跨膜受体, 参与宿主防御、自身免疫及组织修复。其可通过激活 Jak2/Stat3、PI3K/Akt 通路, 促进 M2 型促纤维化巨噬细胞活化极化, 进而加速纤维化。动物实验表明, IL20R β 中和抗体可抑制促纤维化巨噬细胞活化、延缓肺纤

维化, 具备潜在临床治疗价值^[6]。

半乳糖凝集素-3 (Gal-3) 是一种促纤维化的 β -半乳糖苷结合凝集素, 在 IPF 及其急性加重中起关键作用。Gal-3 在 IPF 患者的支气管肺泡灌洗液和血清中表达上调, 急性期进一步升高。其主要机制是与整合素、TGF- β 受体、VEGF 受体及 PDGF 受体等交联, 激活下游促纤维化信号。抑制分泌 Gal-3 的巨噬细胞的募集与扩增, 可减少肌成纤维细胞活化, 缓解 IPF 进展^[7]。因此靶向 Gal-3 通路是 IPF 治疗的一项有前景的新策略。

转运蛋白 ASCT2 是一种负责细胞摄取的谷氨酰胺的转运蛋白, 如果抑制 ASCT2 会阻断谷氨酰胺的摄取, 从而抑制下游的谷氨酰胺分解代谢过程, 使得此过程的关键物质 (谷氨酸以及 α -酮戊二酸) 生成减少, ATP 和谷胱甘肽的生成也大大减少, 通过干预此过程, 可以达到减轻肺损伤、抗纤维化、抵抗炎症的作用^[11]。通过靶向抑制 ASCT2 能有效缓解 IPF 的核心病理特征—损伤、纤维化和炎症。因此, ASCT2 可作为治疗 IPF 的一个新的、有潜力的药物靶点。

三、免疫微环境与调控网络

MicroRNA 是一类长度约为 19 - 22 个核苷酸的小型非编码 RNA, 主要通过靶向 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' UTR) 结合, 参与基因表达的调控。在 IPF 患者中, 肺泡巨噬细胞 (AM) 表现出明显的线粒体形态异常和转录功能紊乱。miR-33 可调控脂质代谢与线粒体功能, 通过影响巨噬细胞能量代谢、自噬、线粒体自噬及炎症反应, 参与肺纤维化进程。抑制 miR-33 能修复细胞代谢紊乱, 减轻纤维化病变^[12]。相较于传统单分子、单靶点的治疗策略, 靶向单个 miRNA 能够带来更为广泛的生物学效应, 为未来实现更精准的医学干预提供了可能。

转化生长因子- β (TGF- β) 是 TGF- β 超家族成员, 在胚胎发育和成体稳态中发挥重要作用。在纤维化进程中, TGF- β 处于核心驱动地位: 其过度表达可促进上皮-间质转

化 (EMT) 和细胞外基质 (ECM) 过度沉积, 引发组织纤维化。尽管在癌前病变中具有抑癌作用, 但病理状态下的异常高表达会加剧组织损伤, 通过促进 EMT、ECM 沉积、免疫逃逸及癌相关成纤维细胞活化等机制推动纤维化进展^[13]。因此, TGF- β 信号通路已成为抗纤维化治疗的重要干预靶点。

四、总结与展望

随着分子生物学的发展, 分子标志物在 IPF 的早期诊

断、病情评估、风险预测及治疗监测中展现出潜力, 涉及上皮损伤、免疫炎症、成纤维活化、基质重塑及代谢重编程等环节, 反映发病机制复杂性并支持个体化治疗。但目前标志物在特异性和敏感性上仍有局限。未来应构建多标志物联合诊断模型, 解析其动态变化规律, 并探索靶向纤维化、炎症、代谢及表观调控的多靶点协同干预策略, 以提高早期识别准确性和患者预后。

参考文献:

- [1]王佳,支政,王杰鹏,等.特发性肺纤维化发病机制研究[J].临床误诊误治,2025,38(17):105-110.
- [2]Richeldi L, Collard H R, Jones M G. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. The Lancet, 2017, 389(10082): 1941-1952.
- [3]King Jr T E, Bradford W Z, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. New England journal of medicine, 2014, 370(22): 2083-2092.
- [4]Schutysse E, Richmond A, Van Damme J. Involvement of CC chemokine ligand 18 (CCL18) in normal and pathological processes[J]. Journal of leukocyte biology, 2005, 78(1): 14-26.
- [5]Höhne K, Wagenknecht A, Maier C, et al. Pro-fibrotic effects of CCL18 on human lung fibroblasts are mediated via CCR6[J]. Cells, 2024, 13(3): 238.
- [6]Zhu J, Jiang Q, Gao S, et al. IL20Rb aggravates pulmonary fibrosis through enhancing bone marrow derived profibrotic macrophage activation[J]. Pharmacological Research, 2024, 203: 107178.
- [7]Calver J F, Parmar N R, Harris G, et al. Defining the mechanism of galectin-3 - mediated TGF- β 1 activation and its role in lung fibrosis[J]. Journal of Biological Chemistry, 2024, 300(6): 107300.
- [8]Liao H Y, Da C M, Liao B, et al. Roles of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in cancer[J]. Clinical biochemistry, 2021, 92: 9-18.
- [9]Wakamatsu K, Nagata N, Kumazoe H, et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respiratory investigation, 2017, 55(1): 16-23.
- [10]Wang K, Ju Q, Cao J, et al. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2017, 96(23): e7083.
- [11]Lian N, Jin H, Zhu W, et al. Inhibition of glutamine transporter ASCT2 mitigates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. Acta Histochemica, 2022, 124(8): 151961.
- [12]Ahangari F, Price N L, Malik S, et al. microRNA-33 deficiency in macrophages enhances autophagy, improves mitochondrial homeostasis, and protects against lung fibrosis[J]. JCI insight, 2023, 8(4): e158100.
- [13]Peng D, Fu M, Wang M, et al. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. Molecular cancer, 2022, 21(1): 104.