

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003812

SIRT1/NRF2 信号通路调控肺驻留巨噬细胞参与肺纤维化的分子机制研究

王 茜¹, 石 磊², 苏 旋¹, 张 宁¹, 宁 杰¹

(1.河北医科大学公共卫生学院实验中心, 石家庄 050000; 2.河北医科大学公共卫生学院劳动卫生教研室, 石家庄 050000)

【摘要】目的:探究 SIRT1/NRF2 信号通路调控肺驻留巨噬细胞参与肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)损伤的可能机制。**方法:**将 30 只小鼠分为对照组、PF 组与 PF+激活 SIRT1 组, 每组 10 只。培养小鼠肺泡巨噬细胞(murine alveolar macrophage cell Line MH-S, MH-S)分为对照组、博来霉素组与博来霉素+激活 SIRT1 组。H&E 染色检测肺组织病理变化。Masson 染色检测小鼠肺组织纤维化水平。免疫荧光染色检测肺组织 SIRT1、NRF2、TGF- β 1 与 F4/80 共表达情况。Western blot 检测肺组织与巨噬细胞中 SIRT1、NRF2 及 F4/80 蛋白水平。RT-qPCR 检测肺组织与巨噬细胞中 SIRT1、NRF2 mRNA 水平。ELISA 试剂盒检测巨噬细胞 TNF- α 、IL-6 及 TGF- β 1 含量。**结果:**与对照组相比, PF 组小鼠肺泡间隔增厚, 肺泡内具有大量分泌物及炎性细胞, 肺间质可见大量纤维增生, 小鼠肺组织 SIRT1、NRF2 蛋白及 mRNA 水平减少($P<0.05$); 与 PF 组相比, PF+激活 SIRT1 组小鼠肺泡间隔厚度减少, 肺泡内分泌物及炎性细胞减少, 肺泡间隔纤维增生减少, 小鼠肺组织 SIRT1、NRF2 蛋白及 mRNA 水平增加($P<0.05$)。免疫荧光染色检测结果显示, PF 小鼠肺组织中 SIRT1、NRF2 及纤维化标志蛋白 TGF- β 1 分别与巨噬细胞标志蛋白 F4/80 存在共表达。与对照组相比, 博来霉素组巨噬细胞 SIRT1、NRF2 蛋白及 mRNA 水平减少($P<0.05$), 巨噬细胞活化相关标志蛋白 F4/80 蛋白水平增加, 炎性因子 TNF- α 、IL-6 含量及促纤维化因子 TGF- β 1 含量增加($P<0.05$); 与博来霉素组相比, 博来霉素+激活 SIRT1 组小鼠肺组织 SIRT1、NRF2 蛋白及 mRNA 水平增加($P<0.05$), F4/80 蛋白水平减少, 炎性因子 TNF- α 、IL-6 含量及促纤维化因子 TGF- β 1 含量减少($P<0.05$)。**结论:**上调 SIRT1/NRF2 信号通路可抑制肺驻留巨噬细胞的活化及功能改善 PF 损伤。

【关键词】肺纤维化; SIRT1/NRF2 信号通路; 巨噬细胞**【中图分类号】**R563**【文献标志码】**A

Molecular mechanism of the SIRT1/NRF2 signaling pathway regulating lung-resident macrophages in pulmonary fibrosis

Wang Qian¹, Shi Lei², Su Xuan¹, Zhang Ning¹, Ning Jie¹

(1. Experimental Center, School of Public Health, Hebei Medical University; 2. Department of Occupational Health, School of Public Health, Hebei Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the possible mechanism of the SIRT1/NRF2 signaling pathway regulating lung-resident macrophages in pulmonary fibrosis (PF). **Methods:** A total of 30 mice were divided into control group, PF group, and PF+activated SIRT1 group, with 10 mice in each group. Mouse alveolar macrophages (MH-S) were divided into control group, bleomycin group, and bleomycin+activated SIRT1 group. HE staining was used to observe the pathological changes of lung tissue, and Masson staining was used to observe the level of lung fibrosis in mice. Immunofluorescent staining was used to measure the co-expression of SIRT1, NRF2, TGF- β 1, and F4/80 in lung tissue. Western blotting was used to measure the protein expression levels of SIRT1, NRF2, and F4/80 in lung tissue and macrophages, and RT-qPCR was used to measure the mRNA expression levels of SIRT1 and NRF2 in lung tissue and macrophages. ELISA kits were used to measure the content of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in macrophages. **Results:** Compared with the control group, the PF group had thickening of the alveolar

作者介绍: 王 茜, Email: fcoa1765@163.com,

研究方向: 环境污染和健康。

基金项目: 河北省医学科学研究课题资助项目(编号: 20200865)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250319.1746.010>

(2025-03-20)

septae, a large amount of secretions and inflammatory cells in the alveoli, a high degree of fibrosis in lung interstitium, and significant reductions in the protein and mRNA expression levels of SIRT1 and NRF2 in lung tissue ($P<0.05$); compared with the PF group, the PF+activated SIRT1 group had significant reductions in the thickness of

alveolar septa, the amount of secretions and inflammatory cells in alveoli, the degree of fibrosis in alveolar septa, and the protein and mRNA expression levels of SIRT1 and NRF2 in lung tissue ($P < 0.05$). Immunofluorescent staining showed that SIRT1, NRF2, and the fibrosis marker protein TGF- β 1 were co-expressed with the macrophage marker protein F4/80 in lung tissue of PF mice. Compared with the control group, the bleomycin group had significant reductions in the protein and mRNA expression levels of SIRT1 and NRF2 in macrophages ($P < 0.05$), as well as significant increases in the protein expression level of the macrophage activation-related marker protein F4/80 and the content of the inflammatory factors TNF- α and IL-6 and the pro-fibrotic factor TGF- β 1 ($P < 0.05$); compared with the bleomycin group, the bleomycin+activated SIRT1 group had significant increases in the protein and mRNA expression levels of SIRT1 and NRF2 in lung tissue ($P < 0.05$), as well as significant reductions in the protein expression level of F4/80 and the content of the inflammatory factors TNF- α and IL-6 and the pro-fibrotic factor TGF- β 1 ($P < 0.05$). **Conclusion:** Upregulation of the SIRT1/NRF2 signaling pathway can inhibit the activation and function of lung-resident macrophages, thereby improving PF injury.

[Key words] pulmonary fibrosis; SIRT1/NRF2 signaling pathway; macrophages

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是一种病因不明的慢性进行性纤维化性间质性肺炎, 可使气体交换受损、呼吸急促, 最终导致呼吸衰竭甚至死亡^[1]。PF 的特点是成纤维细胞增殖和细胞外基质大量沉积^[2]。研究显示, PF 相关疾病的发病率仍在逐年增加, 且目前尚无相关有效治疗药物^[3]。因此, 深入探究其发病机制及可能治疗靶点至关重要。SIRT1 一种去乙酰化酶, 参与多种生理病理过程^[4]。研究显示, SIRT1 可调控 NRF2 等转录因子, 提高细胞的抗氧化能力, 减轻氧化应激损伤^[5]。最新研究显示, 甘草素可通过 SIRT1/NRF2 通路靶向促进成纤维细胞分化, 改善 PF^[6]。这提示着 SIRT1/NRF2 通路在治疗 PF 中具有重要作用, 但其作用机制尚未完全阐明。既往研究表明, M2 巨噬细胞参与 PF 进展, 其可产生促纤维生长因子 TGF- β 1, 也可释放炎症因子促进 PF^[7]。值得关注的是, SIRT1/NRF2 通路可调控巨噬细胞参与急性肺损伤、动脉粥样硬化等疾病进展^[8-9]。然而, SIRT1/NRF2 通路可调控肺驻留巨噬细胞参与 PF 进展, 未见报道。本研究通过体内体外实验, 探究 SIRT1/NRF2 通路是否可调控巨噬细胞及其在 PF 中的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

SIRT1 抗体, NRF2 抗体, TGF- β 1 抗体, F4/80 抗体, GAPDH 抗体 (美国 Affinity 生物技术公司); 博来霉素 (上海易恩化学技术有限公司); SRTCX1003 (美国 MedChemexpress 生物技术公司); H&E 染色试剂盒, DAPI 染色液, Masson 染色试剂盒 (美国 Sigma 公司); TNF- α 检测试剂盒, IL-6 检测试

剂盒, TGF- β 1 检测试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司); 落射倒置荧光显微镜 RX-XDY01 (东莞市瑞显光学仪器有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组及模型的建立 将 30 只 8 周龄, 体质量 23~25 g 的 C57BL/6J 小鼠分为对照组、PF 组与 PF+激活 SIRT1 组, 每组 10 只。PF 组与 PF+激活 SIRT1 组小鼠麻醉后, 用镊子钝性分离颈部肌肉以暴露气管, 向气管内注射博来霉素 (5 mg/kg), 选装小鼠使药物在肺部均匀分布, 则 PF 模型建立成功。PF+激活 SIRT1 组小鼠在气管内注射博来霉素前 1 h 给小鼠灌胃 SIRT1 激活剂 SRTCX1003 (100 mg/kg)。对照组小鼠分离暴露气管注射等体积生理盐水。

培养小鼠肺泡巨噬细胞 (MH-S) 分为对照组、博来霉素组与博来霉素+激活 SIRT1 组。博来霉素组与博来霉素+激活 SIRT1 组巨噬细胞加入博来霉素 (10 μ g/mL) 24 h, 博来霉素+激活 SIRT1 组巨噬细胞在加博来霉素前 6h 加入 SIRT1 激活剂 SRTCX1003 (100 μ mol/L), 对照组细胞正常培养。

1.2.2 H&E 染色检测肺组织病理变化 将各组小鼠肺组织切片烘烤, 浸入二甲苯溶液中透明组织, 浸入上行梯度酒精中脱水。将肺组织切片浸入自来水中水化, 滴加适量苏木素染液浸染肺组织中的细胞核, 将肺组织切片置于缓慢的流水中反蓝, 滴加适量的伊红染液浸染胞质, 再依次浸入不同浓度的下行梯度酒精、二甲苯溶液中进行脱水、透明, 最后封片并在光镜下观察并拍照。

1.2.3 Masson 染色检测小鼠肺组织纤维化水平 将各组小鼠肺组织切片脱蜡, 浸入重铬酸钾溶液 12 h, 使用自来水洗涤, 滴加预先配置的 Weigert 铁苏木素染色液染色 5 min, 用蒸馏水洗涤后将组织切片浸入 Masson 丽春红酸性复红液中 5 min, 再浸入 2% 冰醋酸溶液中 3 min, 1% 钼酸水 3 min, 滴加苯胺蓝染色 5 min, 浸入 0.2% 冰醋酸溶液中 3 min, 再依次浸入不同浓度下行梯度酒精与二甲苯溶液中将组织切片脱

水并透明,封片后镜下观察并拍照。

1.2.4 免疫荧光染色检测肺组织 SIRT1、NRF2、TGF-β1 与 F4/80 共表达情况 将各组小鼠肺组织通过固定,石蜡包埋、组织切片,制备成肺组织石蜡切片备用。将组织切片烘烤、透明、脱蜡、抗原修复、阻断内源性过氧化物酶、封闭,滴加 SIRT1、NRF2、TGF-β1 与 F4/80 混合抗体 4 °C 孵育过夜,次日清洗后滴加对应的荧光二抗室温染色后,清洗后加 DAPI 滴染细胞核,最后在荧光显微镜下观察。

1.2.5 Western blotting 检测肺组织与巨噬细胞中 SIRT1、NRF2 及 F4/80 蛋白水平 提取小鼠肺组织与巨噬细胞中的总蛋白,将各组蛋白浓度使用 BCA 试剂盒,配置合适的体系,高温将蛋白变性处理,置于 -20 °C 备用。提前配置合适浓度的凝胶块,向凝胶孔道中加入相同体积的样品进行电泳,配置转膜液进行预冷,将电泳结束的凝胶与 PVDF 膜按照一定顺序置于转膜夹中进行转膜,80 v 转膜适当时长,转膜后浸入快速封闭液中封闭,PBST 清洗 10 min/3 次,分别孵育 SIRT1、NRF2 及 F4/80 抗体,PBST 清洗 10 min/3 次,室温孵育对应的二抗,PBST 清洗 10 min/3 次,使用发光液进行曝光,最后使用 Image J 软件分析。

1.2.6 RT-qPCR 检测肺组织与巨噬细胞中 SIRT1、NRF2 mRNA 水平 提取各组小鼠肺组织与巨噬细胞总 RNA 量,逆转录总 RNA 为 cDNA。参照试剂盒说明书设置程序,

GAPDH 为内参,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 SIRT1、NRF2 的 mRNA 水平。引物序列见表 1。

1.2.7 ELISA 试剂盒检测巨噬细胞 TNF-α、IL-6 及 TGF-β1 含量 收集各组小鼠血清,离心后得到血清储存待用。收集各组巨噬细胞上清液待用。将 TNF-α 检测试剂盒、IL-6 检测试剂盒及 TGF-β1 检测试剂盒,置于室温平衡 30min,按照说明书上的实验步骤进行操作,将所得的数据参考说明书进行统计分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,GraphPad 9.0 软件进行绘图。计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 上调 SIRT1 对 PF 小鼠肺组织病理结构及纤维化水平的影响

与对照组相比,PF 组小鼠肺泡间隔增厚,肺泡内具有大量分泌物及炎性细胞,肺间质可见大量纤维增生;与 PF 组相比,PF+激活 SIRT1 组小鼠肺泡间隔厚度减少,肺泡内内分泌物及炎性细胞减少,肺泡间隔纤维增生减少(图 1)。

表 1 SIRT1、NRF2 及 GAPDH 引物序列

基因	上游引物	下游引物
SIRT1	GCTAACTGCTAGCAGTCGTAC	ACTAGCATGCATGTCGTAGATGC
NRF2	CTAGCTAGCTAGAATGCCATA	CTGCAAGCATGCGAGATAGCTAA
GAPDH	CGATCTTATTAGCAGAGATCG	GGCATGCAATGCCCTAGCTAGAC

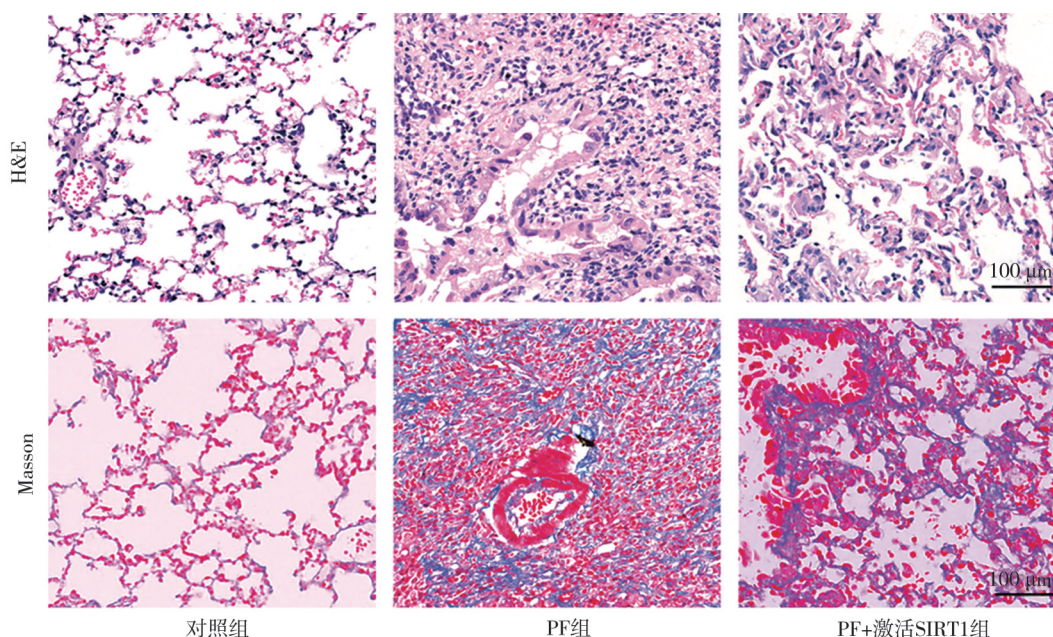


图 1 各组小鼠肺组织病理结构及纤维化水平。

2.2 上调 SIRT1 对 PF 小鼠肺组织 SIRT1、NRF2 表达水平的影响

与对照组相比,PF 组小鼠肺组织 SIRT1、NRF2 蛋白及 mRNA 水平减少($P<0.05$);与 PF 组相比,PF+激活 SIRT1 组小鼠肺组织 SIRT1、NRF2 蛋白及 mRNA 水平增加(图 2A、B, $P<0.05$)。

2.3 PF 小鼠肺组织中 SIRT1、NRF2、TGF- β 1 与 F4/80 共表达情况

免疫荧光染色检测结果显示,PF 小鼠肺组织中 SIRT1、NRF2 及纤维化标志蛋白 TGF- β 1 分别与巨噬细胞标志蛋白 F4/80 存在共表达(图 3)。

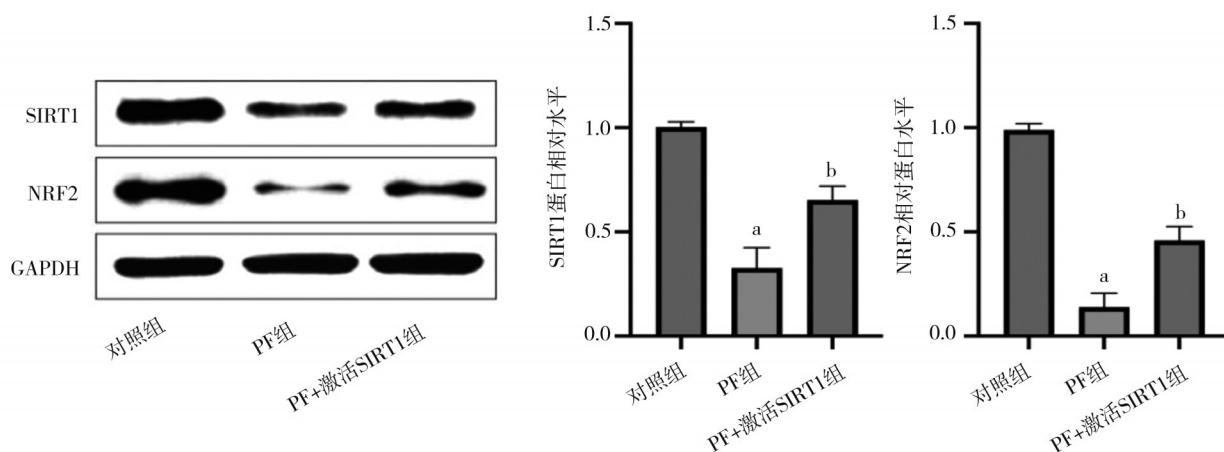
2.4 上调 SIRT1 对博来霉素干预的巨噬细胞 SIRT1、NRF2 表达水平的影响

与对照组相比,博来霉素组巨噬细胞 SIRT1、NRF2 蛋白

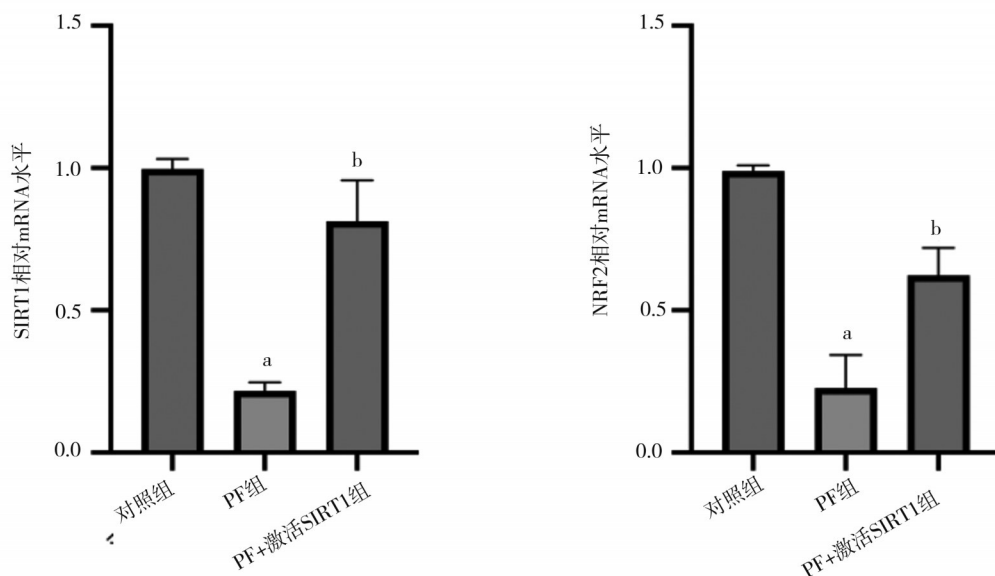
及 mRNA 水平减少($P<0.05$);与博来霉素组相比,博来霉素+激活 SIRT1 组小鼠肺组织 SIRT1、NRF2 蛋白及 mRNA 水平增加(图 4A、B, $P<0.05$)。

2.5 上调 SIRT1 对博来霉素干预的巨噬细胞 F4/80、炎症因子及促纤维化因子水平的影响

与对照组相比,博来霉素组巨噬细胞中 F4/80 蛋白水平增加,炎症因子 TNF- α 、IL-6 含量及促纤维化因子 TGF- β 1 含量增加($P<0.05$);与博来霉素组相比,博来霉素+激活 SIRT1 组巨噬细胞中 F4/80 蛋白水平减少,炎症因子 TNF- α 、IL-6 含量及促纤维化因子 TGF- β 1 含量减少(图 5A、B, $P<0.05$)。



A. Western blotting 检测肺组织中 SIRT1、NRF2 蛋白水平



B. RT-qPCR 检测肺组织中 SIRT1、NRF2 mRNA 水平

注:a,与对照组比较, $P<0.05$;b,与 PF 组相比, $P<0.05$

图 2 各组小鼠肺组织 SIRT1、NRF2 蛋白及 mRNA 水平。

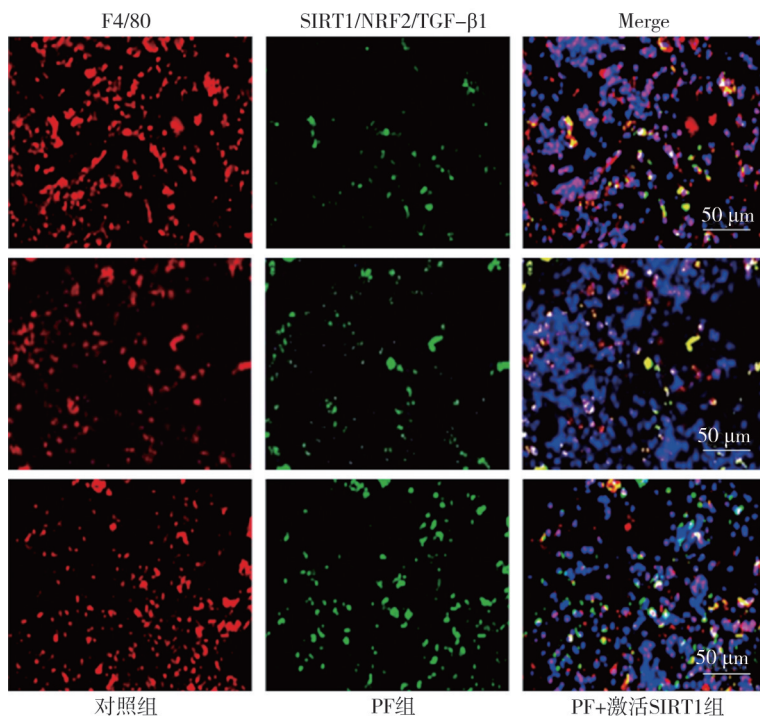
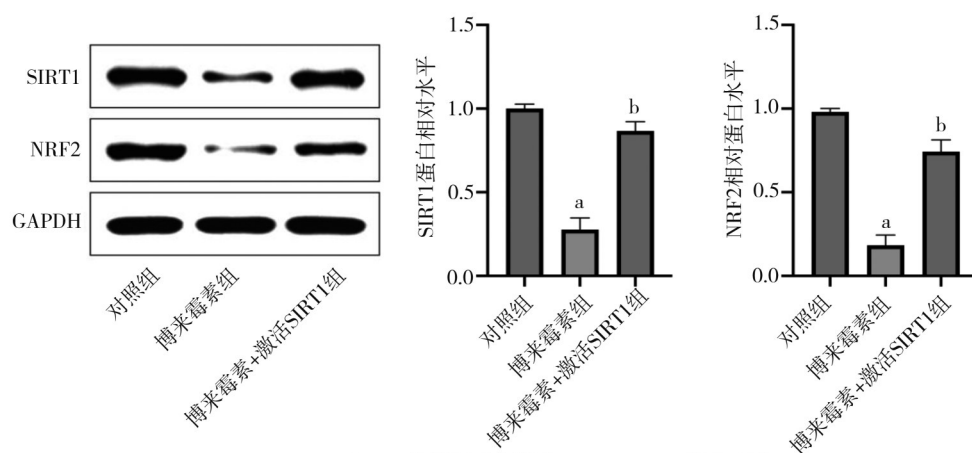
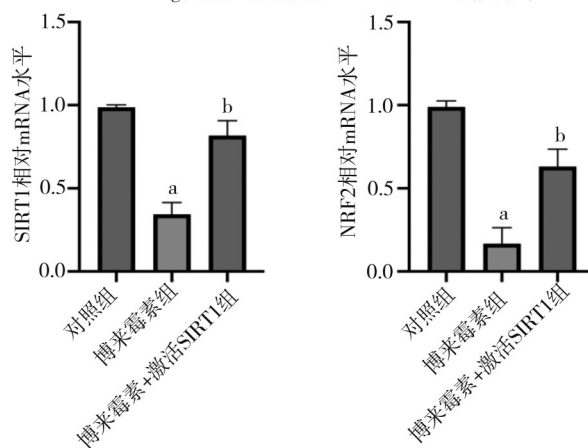


图3 PF小鼠肺组织中SIRT1、NRF2、TGF-β1与F4/80共表达情况



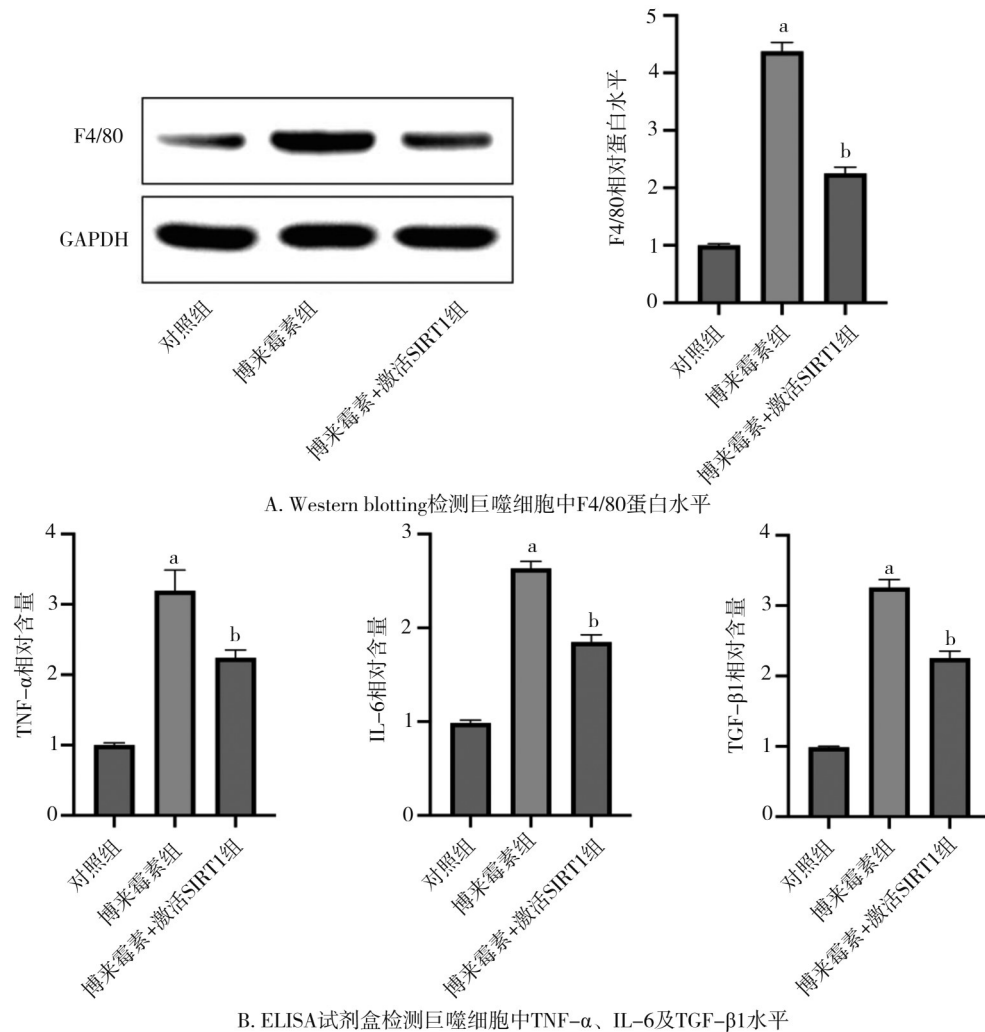
A. Western blotting检测巨噬细胞中SIRT1、NRF2蛋白水平



B. RT-qPCR检测巨噬细胞中SIRT1、NRF2 mRNA水平

注:a与对照组比较, $P < 0.05$;b与PF组相比, $P < 0.05$

图4 各组巨噬细胞中SIRT1、NRF2蛋白及mRNA水平



注:a与对照组比较, $P<0.05$;b与PF组比较, $P<0.05$

图5 各组巨噬细胞中F4/80、炎症因子及促纤维化因子水平

3 讨论

PF是一种间质性肺疾病,其特征是瘢痕形成和肺实质的不可逆破坏,且接受治疗的IPF患者在诊断后的生存期仅为3~5年^[10]。目前,PF的发病率和死亡率逐年上升^[11]。研究显示,PF是由肺上皮的重复损伤引起的,经过一系列过程使肺组织反复重塑和自我永久性纤维化^[12]。本研究结果显示,PF小鼠肺组织间隙大量胶原沉积,这与既往研究保持一致,提示模型成功建立。现有的治疗策略效果不理想且存在副作用,影响着全球500多万人^[13]。因此,需要不断挖掘PF可能的损伤机制以期为其治疗提供新研究方向。

SIRT1通过去乙酰化修饰多种关键蛋白,调节细胞的增殖、凋亡、炎症反应等过程,其主要功能是

通过蛋白质的去乙酰化作用来调节细胞的代谢、应激反应等,参与急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肺癌等肺部疾病过程^[14]。近年来研究发现,SIRT1可通过调控2型肺泡上皮细胞、肺成纤维细胞减轻PF^[15-16]。此外,研究显示,SIRT1可通过调控EMT、氧化应激、炎症、衰老、自噬等参与PF过程^[17]。NRF2是细胞内一种关键的转录因子,参与阿尔茨海默病、肺纤维化等多种疾病过程^[18]。最新研究显示,甘草素可通过SIRT1/NRF2通路靶向成纤维细胞分化,改善PF^[6]。这提示本课题组SIRT1/NRF2通路在治疗PF中具有重要作用。本研究结果显示,相比于正常小鼠,SIRT1与NRF2在PF小鼠肺组织中表达减少,而激活SIRT1可上调NRF2水平,改善PF小鼠肺损伤并减少肺组织纤维化水平。目前,关于SIRT1/NRF2通路在PF中的作

用机制尚未完全阐明。既往研究显示,在 PF 早期,肺驻留巨噬细胞被激活,大量分泌促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 等,引发强烈的肺部炎症反应,破坏肺组织的正常结构和功能。随着纤维化进程的推进,这些巨噬细胞进一步极化,转变为具有促纤维化功能的表型,高表达 TGF- β 1 等促纤维化因子,刺激成纤维细胞增殖和活化,促使其大量合成和分泌细胞外基质导致肺组织逐渐纤维化、变硬,肺功能不断恶化^[19]。本研究结果显示,博莱霉素干预的巨噬细胞中 M2 型巨噬细胞标志蛋白 F4/80 被显著激活,促纤维化细胞因子 TGF- β 1 与炎性因子 TNF- α 、IL-6 含量增加。SIRT1/NRF2 通路可调控巨噬细胞参与急性肺损伤、动脉粥样硬化等疾病进展^[8-9]。然而,SIRT1/NRF2 通路可调控肺驻留巨噬细胞参与 PF 进展,未见报道。本研究结果显示,PF 小鼠肺组织中 F4/80 分别与 SIRT1、NRF2 及 TGF- β 1 存在共表达,过表达 SIRT1 可减少博莱霉素干预的巨噬细胞中 F4/80 表达与 TGF- β 1、TNF- α 、IL-6 含量。

综上所述,SIRT1/NRF2 通路可通过调控巨噬细胞改善 PF 进展。然而,本研究只采用了小鼠模型和细胞系进行研究,缺乏人体实验的验证。未来的研究将进一步深入探讨 SIRT1/NRF2 信号通路在人体肺纤维化中的作用机制,为肺纤维化的治疗提供更加有效的靶点和策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王茜:研究方案设计,实施研究,论文撰写;石磊:收集数据;苏旋:分析数据;张宁:实验技术指导;宁杰:论文修改

参 考 文 献

[1] Koudstaal T, Funke-Chambour M, Kreuter M, et al. Pulmonary fibrosis: from pathogenesis to clinical decision-making[J]. Trends Mol Med, 2023, 29(12): 1076-1087.

[2] Zhang YS, Tu B, Song K, et al. Epigenetic hallmarks in pulmonary fibrosis: new advances and perspectives[J]. Cell Signal, 2023, 110: 110842.

[3] Yu DK, Xiang Y, Gou TT, et al. New therapeutic approaches against pulmonary fibrosis[J]. Bioorg Chem, 2023, 138: 106592.

[4] Yang YS, Liu Y, Wang YW, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 831168.

[5] Zhang XS, Lu Y, Li W, et al. Astaxanthin ameliorates oxidative stress and neuronal apoptosis via SIRT1/NRF2/Prx2/ASK1/p38 after traumatic brain injury in mice[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(5): 1114-1132.

[6] Hua QZ, Ren L. The SIRT1/Nrf2 signaling pathway mediates the anti-pulmonary fibrosis effect of liquiritigenin[J]. Chin Med, 2024, 19(1): 12.

[7] Cheng PY, Li SY, Chen HY. Macrophages in lung injury, repair, and fibrosis[J]. Cells, 2021, 10(2): 436.

[8] Huang YJ, Lin JQ, Wu ZW, et al. Circular RNA circVAPA modulates macrophage pyroptosis in sepsis-induced acute lung injury through targeting miR-212-3p/Sirt1/Nrf2/NLRP3 axis[J]. Int J Exp Pathol, 2024, 105(1): 21-32.

[9] Gao ML, Dong LS, Yang YL, et al. The anti-atherosclerotic effect of Paeonol against the lipid accumulation in macrophage-derived foam cells by inhibiting ferroptosis via the SIRT1/NRF2/GPX4 signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 708: 149788.

[10] Strykowski R, Adegunsoye A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Progressive Pulmonary Fibrosis[J]. Immunol Allergy Clin North Am. 20, 43(2): 209-228.

[11] Koudstaal T, Wijsenbeek MS. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Presse Med, 2023, 52(3): 104166.

[12] Geng Y, Li L, Yan J, et al. PEAR1 regulates expansion of activated fibroblasts and deposition of extracellular matrix in pulmonary fibrosis[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 7114.

[13] Zhang J, Zhang LL, Chen YT, et al. The role of cGAS-STING signaling in pulmonary fibrosis and its therapeutic potential[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1273248.

[14] Jiang YZ, Huang XR, Chang J, et al. SIRT1: an intermediary of key pathways regulating pulmonary diseases[J]. Lab Invest, 2024, 104(5): 102044.

[15] Liang JR, Huang GL, Liu X, et al. The ZIP8/SIRT1 axis regulates alveolar progenitor cell renewal in aging and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Clin Invest, 2022, 132(11): e157338.

[16] Zhang Y, Li T, Pan M, et al. SIRT1 prevents cigarette smoking-induced lung fibroblasts activation by regulating mitochondrial oxidative stress and lipid metabolism[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 222.

[17] Ma XY, Jiang MN, Ji WQ, et al. The role and regulation of SIRT1 in pulmonary fibrosis[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 338.

[18] Wang Y, Wei J, Deng HM, et al. The role of Nrf2 in pulmonary fibrosis: molecular mechanisms and treatment approaches[J]. Antioxidants, 2022, 11(9): 1685.

[19] Yang GH, Yang Y, Liu YP, et al. Regulation of alveolar macrophage death in pulmonary fibrosis: a review[J]. Apoptosis, 2023, 28(11/12): 1505-1519.

(收稿:2024-10-11;修回:2025-02-06;录用:2025-02-13)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

王茜,石磊,苏旋,等. SIRT1/NRF2 信号通路调控肺驻留巨噬细胞参与肺纤维化的分子机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(4): 547-553.