

## · 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.05.009

## 精准医学领域肺纤维化的新兴治疗策略

夏冬, 杨慧龄✉

(广东医科大学药学院, 广东 东莞 523808)

**【摘要】** 肺纤维化 (PF) 是一种严重危害人体健康的慢性进行性肺部疾病。其主要特征是肺组织异常纤维化和瘢痕化, 导致肺泡逐渐被纤维组织替代, 最终引发呼吸衰竭, 给人体健康带来严重威胁。迄今为止, PF 的治疗一直是一项艰巨的挑战。然而, 近年来随着精准医学理念和新兴疗法的兴起, 对 PF 的认识和治疗策略也在不断进步。该文从分子生物学和遗传学的角度全面回顾 PF 在精准医学领域内新兴治疗策略的最新研究进展, 揭示了利用高通量生物信息技术与分析等分子生物学手段挖掘新兴治疗策略的潜在可能性。深入了解这些进展有助于临床医师更好地理解 PF 的病理生理过程, 并为未来的临床实践提供新的思路和策略, 以改善患者的预后和生活质量。

**【关键词】** 肺纤维化; 精准医学; 新兴治疗策略; 分子生物学; 遗传学

## Emerging treatment strategies for pulmonary fibrosis in precision medicine

XIA Dong, YANG Huiling✉

(School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Corresponding author: YANG Huiling, E-mail: 112699355@qq.com

**【Abstract】** Pulmonary fibrosis (PF) is a chronic progressive lung disease that poses a serious health risk. It is mainly characterized by abnormal fibrosis and scarring of lung tissues, resulting in the gradual replacement of alveoli with fibrous tissues and ultimately respiratory failure, posing a serious threat to human health. To date, the treatment of PF has been a formidable challenge. However, in recent years, with the rise of precision medicine concepts and emerging therapies, the understanding and treatment strategies of PF have been ever advanced. This article provides a comprehensive review of recent research advances in PF within the field of precision medicine, from the perspectives of both molecular biology and genetics, as well as emerging therapeutic strategies, aiming to reveal the potential for tapping into emerging therapeutic strategies using molecular biological tools such as high-throughput bioinformatics technology and analysis. In-depth understanding of these advances can help to better elucidate the pathophysiological processes of PF and provide novel ideas and strategies for future clinical practice, thereby improving patients' clinical prognosis and quality of life.

**【Key words】** Pulmonary fibrosis; Precision medicine; Emerging therapeutic strategy; Molecular biology; Genetics

肺纤维化 (PF) 是一种慢性进行性且较难治愈的肺部疾病, 主要特征是细胞外基质 (ECM) 的过度沉积和肺结构重塑<sup>[1]</sup>。其病理学特征包括慢性炎症、肌成纤维细胞的活化和 ECM 的过度沉积, 最终导致肺组织的纤维化和瘢痕形成, 对呼吸功能造成严重影响<sup>[2]</sup>。常见症状包括干咳、乏力、胸部不适和体质量减轻, 随着病情的不断进展, 部分患者还可见呼吸困难, 甚至导致呼吸衰竭和死亡。研究表明, 随着年龄的增长, PF 主要多发于 65 岁以上的患者, 其发病率和患病率显著升高<sup>[3]</sup>。PF 患

者的预后通常较差, 未经治疗时, 其中位生存期仅为 2~5 年<sup>[4]</sup>。迄今为止, 被 FDA 和欧洲药品管理局 (EMA) 批准的抗 PF 药物如吡非尼酮和尼达尼布, 仅能作为 PF 的缓解治疗, 并伴有严重的不良反应<sup>[5]</sup>。近年来, 随着精准医学和新兴治疗方法的出现, 对 PF 的认识和治疗策略也在不断进步<sup>[6]</sup>。精准医学通过运用高通量生物技术和生物信息学分析手段, 在分子生物学与遗传学的领域内深度探究 PF 的分子机制和个体间的差异, 能够根据个体的具体差异, 提供个性化且精确的治疗策略。

收稿日期: 2024-03-05

基金项目: 国家自然科学基金 (81272334); 广东医科大学学科建设项目 (4SG23008G)

作者简介: 夏冬, 硕士研究生, 研究方向: 肺纤维化、分子药理, E-mail: xiadong\_21312@163.com; 杨慧龄, 通信作者, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肺纤维化、分子药理, E-mail: 112699355@qq.com

因此,本文深入探讨了PF的先进研究与治疗策略,展示精准医学在这一复杂疾病的治疗方法上的创新与进步。首先,我们探讨了基因组学和转录组学的最新进展,特别是单细胞转录组测序技术以及遗传变异与PF进展之间的密切联系。随后,本文呈现了新兴治疗策略的研究成果,尤其强调精准医学和创新治疗方法在PF治疗领域的最新进展,旨在深化对PF病理生理机制的理解,并引入创新的治疗理念与策略。此外,本文还着重讨论了基于分子研究成果的应用,包括针对特定分子靶点的药物研发和个性化治疗策略的突破。这些研究与治疗上的创新进展,不仅标志着PF治疗领域的科学突破,也实质性地提高了PF患者的预后和生活质量,对于推动PF治疗的创新与进步做出了重要贡献。

## 1 分子生物学和遗传学视角

分子生物学和遗传学除了深入探究生物体内如基因、DNA、RNA等分子的结构与功能及之间的相互作用外,还探讨了上述分子在遗传信息的传播、基因表达调控以及疾病发展中的作用<sup>[7]</sup>。PF的分子生物学和遗传学研究分析了PF患者与健康个体在基因组学、转录组学、单细胞转录组学以及遗传学研究方面的差异。基因组学和转录组学主要用于研究生物体的基因组和基因表达水平的变化,以揭示与特定生物学过程或疾病的发生和发展相关的分子机制<sup>[8]</sup>。单细胞转录组学则用于分析不同细胞类型之间以及同种细胞类型内的差异,揭示细胞间的异质性<sup>[9]</sup>。遗传学的研究则有助于识别与PF的发生和发展密切相关的遗传变异,为PF的早期诊断和个性化治疗提供了科学依据<sup>[10]</sup>。表1涵盖了基因组学和转录组学、单细胞转录组测序技术、遗传变异的多个领域,总结了其关键的发现和指导意义。

### 1.1 基因组学和转录组学的研究

PF的基因组学和转录组学研究通常能够识别与疾病进展相关的关键基因、信号通路和调节网络,并揭示之间的相互作用及关联性。例如,Noth等<sup>[11]</sup>通过三阶段全基因组关联研究(GWAS)收集PF患者肺部基因表达谱数据,从而揭示了Toll样受体相互作用蛋白(TOLLIP)基因在PF中的重要性。他们观察到携带特定单核苷酸多态性(SNP)基因型的PF患者表现出TOLLIP基因表达下调,凸显了该基因在PF进展中的潜在作用。这

项研究为开发针对PF的新治疗策略和改善PF患者的临床治疗效果提供了重要的科学依据,未来的研究还需进一步探讨TOLLIP基因及其他相关基因在PF中的具体作用机制,涉及到该基因如何参与PF的发展过程、如何影响疾病表型等。此外,Gong等<sup>[12]</sup>通过研究纤维化患者鼻上皮转录组学,发现影响溶质载体家族6成员A14(SLC6A14)基因表达的特定位置变异,该变异具有组织特异性。他们强调了这些调控位点和相关基因作为替代治疗靶点的重要性,为开发针对SLC6A14的个体化治疗方案提供了理论支持。从临床应用角度出发,Gong等<sup>[12]</sup>的研究提供了新的视角,即通过精确调控SLC6A14基因的表达来治疗PF。这种策略为传统治疗手段效果不显著的患者带来了新希望。同时,Hobbs等<sup>[13]</sup>进行了涉及1699例间质性肺病患者和10274例对照受试者的GWAS研究,结果显示二肽基肽酶9(DPP9)、桥粒蛋白(DSP)、家族蛋白13A(FAM13A)、异戊酰辅酶A脱氢酶(IVD)和黏蛋白5B(MUC5B)等基因座在早期和晚期PF的发展中起重要作用。该研究提供了重要的见解,表明通过对这些特定基因变异进行干预,可能成为治疗PF的新途径。梁小乔等<sup>[14]</sup>的研究利用转录组学技术深入探索GTP酶免疫相关蛋白8(GIMAP8)和SEC14样脂质结合蛋白5(SEC14L5)在PF进程中的表达变化,从而为理解PF的发病机制和进展提供了全新的理论依据。这项研究表明,其可以作为PF发展的潜在生物标志物,未来的研究可以进一步探索针对GIMAP8和SEC14L5的小分子抑制剂、单克隆抗体或基因治疗策略。这些研究结果为进一步研究PF的遗传风险因素和药物靶点提供了重要线索。因此,通过基因组学和转录组学的研究,能够识别关键基因和调控网络,发现新的治疗靶点,为开发新的治疗策略提供重要线索。

### 1.2 单细胞转录组测序技术的应用

单细胞转录组测序指获取正常及特定环境下单个细胞的异质性,并分析其基因表达的差异,从而更详细地描述细胞的生物学特性。这一技术已广泛用于PF的研究,用于探索肺部组织中细胞的异质性,并鉴别出罕见的细胞亚群<sup>[15]</sup>。此外,通过比较病变肺组织和正常肺组织中的细胞和分子变化,实现了对细胞谱系和分化过程的追踪。单细胞转录组测序技术增强了对细胞状态表征的鉴别能力,为揭示肺组织器官的发育和疾病发生

的机制开辟了新的视野<sup>[16]</sup>。

迄今为止,对于PF发病机制中不同细胞群的研究主要集中于应用单细胞分析揭示细胞异质性、发现新的亚群和功能亚群,以及研究细胞亚型的表观遗传学变化<sup>[17]</sup>。单细胞转录组测序技术被认为是分析PF疾病过程中针对单个细胞群体变化的关键方法。例如,Valenzi等<sup>[18]</sup>通过对肺组织样本进行单细胞RNA测序,对4例健康对照者和4例间质性肺病患者的肺组织样本进行了基于液滴的单细胞RNA测序和综合典型相关性分析,证实了肌成纤维细胞分化和增殖在驱动PF病理机制中的关键作用。该项研究从临床角度强调,针对肌成纤维细胞的干预和探究其相关信号通路,为PF治疗开辟了新的途径。通过识别导致肌成纤维细胞异常激活与分化的关键信号通路,可能有助于开发出能够有效抑制肺组织纤维化进展的新型治疗药物。此外,Adams等<sup>[19]</sup>通过分析来自32例PF患者、28例吸烟者与非吸烟者对照组,以及18例COPD患者肺组织中的312 928个细胞,证实了先前关于PF患者肺部中纤维化巨噬细胞群的结果,并揭示了PF过程中细胞群体的复杂性和多样性。研究结果表明,上皮和间质细胞的多样性是导致病理性PF的原因。该研究揭示了一个更为复杂和多维的疾病理论模型,促进了对更为精准治疗方法的探索。同时,这项研究的成果对于新型疾病生物标志物的识别具有重要意义,对PF的早期诊断和疾病监控至关重要。从而为实施个性化治疗策略提供了坚实的基础,未来的研究将需要进一步深化,以充分挖掘其在临床实践中的应用潜力。Haber mann等<sup>[20]</sup>对10例非PF对照组和20例PF患者的肺部单细胞悬液进行RNA测序,发现PF患者的外周肺上皮细胞表型发生了显著的变化,特别是PF肺中存在KRT5/KRT17<sup>+</sup>上皮细胞群,这些细胞产生大量的ECM。此外,研究者观察到多种成纤维细胞亚型通过在空间上分散的方式促进ECM的扩张,从而表明上皮和间质细胞的多样性导致了病理性PF的发展。该项研究通过识别KRT5/KRT17<sup>+</sup>上皮细胞群,不仅加深了对PF病理机制的理解,还有望为PF的早期诊断提供关键的生物标志物。该研究通过运用单细胞RNA测序技术揭示了在疾病微环境中细胞多样性上的巨大潜力,为开发面向PF的创新治疗策略提供了重要的生物科学基础。杨少奇等<sup>[21]</sup>通过单细胞转录组测序技术,针对PF模型中的II型肺泡上皮细

胞特异性表达进行了深入探索。研究者发现,在PF的病灶区域,肺泡上皮细胞中脂肪酸结合蛋白5(FABP5)的表达水平显著上调,提示FABP5可能参与上皮细胞在PF病理进程。未来进一步研究FABP5在不同患者群体中的表达模式和功能,可能有助于针对具有高FABP5表达的患者群体设计更为精准的治疗方案。这些结果证明了单细胞转录组测序技术在识别已知或新型细胞群中的应用潜力,并提供用于比较健康和疾病状态下,个体肺细胞群的基因表达异质性,从而使研究者深入理解PF的复杂机制。

### 1.3 遗传变异和疾病发展的关系

PF作为一种复杂的肺部疾病,其发病机制受包括遗传因素在内的多种因素影响。遗传因素在PF的病理生理过程中扮演着重要角色。通过深入研究和理解遗传变异,特别是分析在PF过程中发挥关键作用的调控基因的遗传改变,有助于研究者更加深入地解析PF的发病机制,并为预防、诊断和治疗提供新的途径<sup>[22]</sup>。

先前Allen等<sup>[23]</sup>报道,SNP rs62025270与PF易感性的全基因组显著关联,研究表明该SNP可能通过调控其附近的A激酶锚定蛋白13(AKAP13)基因的表达发挥作用,为PF的抗纤维化治疗提供新的靶点。将AKAP13作为治疗靶点,开拓新的治疗策略。通过精准靶向影响PF易感性的遗传变异,有望推动更个性化和有效治疗方法的发展。此外,这项发现同样为临床上更早识别PF高风险患者群体提供了可能,通过对遗传标志物的筛查,实现潜在PF患者的早期诊断和干预,以改善PF患者的预后和生活质量。由Allen等<sup>[24]</sup>进行的另一项研究探究了PF发病过程中的遗传因素,其在两项独立研究中(包括1 456例PF患者和11 874例对照组),验证了哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路上的DEP结构域蛋白表达减少与PF易感性增加相关。此外,研究者发现与肌动蛋白微管运动蛋白家族15号(KIF15)和有丝分裂停滞缺陷1样1(MAD1L1)的新关联信号,表明有丝分裂纺锤体组装相关基因在PF易感性中可能发挥作用。该项研究不仅强调了遗传因素在PF病理进程中的核心作用,而且通过揭示新的遗传变异与PF易感性之间的关系,为开发针对性更强、效果更好的治疗策略提供了可能。

近年研究表明,特定遗传变异与PF的易感性密切相关,通过调控关键基因的表达可能在疾病

的发展中起到作用<sup>[25]</sup>。随着对遗传变异与疾病进程相互关系的理解不断深化,有望识别出更多潜在的治疗靶点。

## 2 肺纤维化治疗的新方向

PF作为一种复杂的疾病,其治疗一直是临床医学的挑战。传统治疗方法主要涉及免疫抑制剂、支持性治疗和抗纤维化药物等手段<sup>[26]</sup>。尽管这些治疗方法在一定程度上能够减轻患者的症状和延缓疾病的进展,但其局限性也日益显现。比如,虽然抗PF药物尼达尼布和吡非尼酮被证实能够减缓肺功能衰退的速度,但对PF的逆转效果有限<sup>[27]</sup>。此外,由于PF的发病机制尚未完全清楚,因此难以确定有效的治疗靶点。针对传统治疗的局限性,探索和发展新的治疗策略至关重要,其中干细胞治疗、基因疗法以及免疫调节治疗等新兴方向备受关注。表2介绍了PF治疗的新方向,分析了相关研究的重要意义。

### 2.1 干细胞治疗

干细胞治疗作为近年来备受关注的一种治疗方式,其中间充质干细胞(MSC)因其独特的治疗潜力而成为干细胞治疗中的重要组成部分。MSC是一种具有广泛应用前景的细胞类型,不仅能够修复受损组织、促进组织再生,还能够有效抑制炎症反应,为多种疾病状态提供潜在的治疗途径<sup>[28]</sup>。研究表明,MSC在缓解PF等疾病的病理过程中显示出显著效果<sup>[29]</sup>。胎盘间充质干细胞(PL-MSC)作为MSC的一个亚群,来源于胎盘,表现出

增强的抗炎和免疫调节能力<sup>[30-31]</sup>。总而言之,干细胞治疗尤其是MSC及其亚群PL-MSC的应用,为PF等难治疾病的治疗提供了新的希望和可能性。

Cargnoni等<sup>[32]</sup>使用胎盘源细胞对小鼠进行治疗,结果显示治疗后中性粒细胞的浸润明显减少,同时,博来霉素(BLM)诱导引起的PF严重程度降低,进一步证实了胎盘来源细胞在临床治疗中的应用潜力和可行性。这项研究为PF治疗提供了一种全新的治疗策略,即利用胎盘源细胞的再生与修复特质来缓解疾病的严重程度,展现了其在治疗PF和相似疾病中的应用前景。Zhang等<sup>[33]</sup>利用MSC治疗方法,在大鼠体内过表达红细胞生成素2(Nrf2)基因,并激活其下游抗炎因子血红素加氧酶-1(HO-1)。传统治疗急性肺损伤的方法主要侧重于缓解症状和支持治疗,而缺乏针对性的治疗手段。通过基因治疗方法,特别是利用Nrf2基因的激活,有效抑制肺组织的氧化应激、细胞凋亡和炎症反应,从而改善百草枯诱导的大鼠急性肺损伤。Fishman等<sup>[34]</sup>对未接受抗纤维化药物且病情迅速恶化的PF患者进行高累积剂量的干细胞输注治疗,结果显示其具有优异的安全性、耐受性以及疗效方面的优势。更高剂量的MSC输注与患者的PF进展缓慢和肺功能下降幅度较小有关,这说明在MSC治疗PF时,剂量可能是一个关键因素,需要在未来的研究中进一步探索其最优剂量。而Mansouri等<sup>[35]</sup>的研究揭示治疗后肺部胶原蛋白沉积的明显减少以及支气管肺泡灌洗液中炎症标志物水平的下降。虽然这项研究可能处于早期阶段,但其对于肺部疾病治疗方法的影响不容

表1 分子生物学和遗传学视角PF研究的关键发现和指导意义

Table 1 Key findings and guiding significance of pulmonary fibrosis from molecular biology and genetics

研究技术	关键发现	指导意义	参考文献
基因组学和转录组学	发现 TOLLIP 与 PF 易感性及死亡率有关	强调 TOLLIP 基因在 PF 中的重要性	[11]
	发现 SLC6A14 基因表达特定位点变异	强调调控位点和基因作为替代治疗靶点的重要性	[12]
	发现 5 个基因位点(即 DPP9、DSP、FAM13A、IVD 和 MUC5B)与 PF 显著相关	证实基因座在早期和晚期 PF 发展中的重要作用	[13]
单细胞转录组测序	识别出特定的间充质细胞群和成纤维细胞亚群	证实肌成纤维细胞分化和增殖在驱动 PF 病理机制中的关键作用	[17]
	证实 PF 患者肺部中原纤维化巨噬细胞群的发现	揭示 PF 中异常细胞群的复杂和多样性	[18]
	发现 PF 患者肺中存在 KRT5-/KRT17+ 上皮细胞群产生大量 ECM	揭示纤维化肺内未被识别的细胞多样性	[19]
遗传变异	发现 SNP 通过调控 AKAP13 发挥作用	强调 AKAP13 作为 PF 的易感基因在 PF 靶向治疗中的潜力	[21]
	验证了 DEP 结构域蛋白表达减少与 PF 易感性有关且发现新关联信号	强调遗传因素在 PF 发病中发挥关键作用	[22]

注:研究样本均来源于PF患者和对照者。

忽视。未来需要在更大规模的临床试验中验证干细胞治疗的安全性和有效性,以及确定最佳的治疗剂量和时间窗口。黄坤等<sup>[36]</sup>通过探讨甘草酸二铵(DG)对MSC移植治疗BLM所致大鼠PF急性加重的干预作用,提供了关于PF急性加重阶段的新治疗思路。这些研究均显示出MSC和PL-MSC在治疗PF方面的巨大潜力,为未来的临床研究提供新的思路 and 方向。

## 2.2 基因治疗

近年来,基因治疗作为一种新兴的治疗策略,逐渐受到广泛关注,并展现良好的治疗前景。该治疗方法旨在通过调节、修复或替换患者中的异常基因,阻断疾病的发生和发展。基因治疗利用基因工程技术,将特定的治疗性基因序列直接传递到患者体内的目标细胞中,修复受损的细胞功能、调节异常的基因表达或增强机体免疫力,最终达到治疗目的<sup>[37]</sup>。其中一种常见的基因治疗策略是通过基因转导技术,将具有抗纤维化作用的基因传递至患者肺组织,以阻断或逆转PF的疾病进程<sup>[38]</sup>。

根据近年的研究,基因治疗在PF治疗领域展现了巨大的潜力和应用前景。Zhen等<sup>[39]</sup>针对放射性肺损伤提出新的见解,并采用成簇规律间隔的短回文重复序列/CRISPR相关蛋白9(CRISPR/Cas9)基因编辑技术,发现Ad-CRISPR-TGF- $\beta$ 1能够改善肺损伤的组织病理学特征和生化标志物,还能减少炎症细胞因子的表达和分泌,有效抑制纤维化进程。CRISPR/Cas9技术的应用展示了基因编辑在疾病治疗中的潜力,尤其是在通过精准调控特定基因表达来改善病理状态方面。这不仅为放射性肺损伤提供了解决方案,也为其他多种疾病的基因治疗提供了可能。另外,Huang等<sup>[40]</sup>重点介绍CRISPR/Cas9系统介导的体内基因组编辑的治疗应用。Wang等<sup>[41]</sup>成功构建用于高效递送CRISPR/Cas9质粒的多功能非病毒载体,并通过靶向递送到细胞核中发挥基因组编辑作用,展现优异的安全性、高载荷能力和低免疫原性,这标志着精确基因编辑技术的递送领域取得重要进展。Bisserier等<sup>[42]</sup>采用靶向基因疗法恢复肌浆/内质网钙腺苷三磷酸(ATP)酶2a亚型(SERCA2a)表达来抑制PF。研究证明,通过增强SERCA2a的活性,可以有效地减缓或逆转PF的发展,从而提出了SERCA2a基因疗法作为对抗PF的一种创新策略。通过靶向恢复SERCA2a表达来治疗PF,为这种难以治疗的疾病提供了新的治疗目标。然而,

目前PF的基因治疗仍处于研究和开发的阶段,尚未成为临床中常规的治疗方法。虽然初步研究在治疗PF等疾病方面取得一些积极成果,但其在临床中的广泛应用仍有待实现。因此,迫切地需要进一步的研究和临床试验,以验证基因治疗在PF疾病中的安全性和有效性,从而为PF患者带来更多益处。

## 2.3 免疫调节治疗

免疫调节在PF疾病的发展过程中扮演着重要的角色<sup>[43-44]</sup>。尽管传统治疗方法如免疫抑制剂在一定程度上缓解疾病的进展,但仍然存在许多患者对治疗不响应以及出现严重不良反应的问题<sup>[45]</sup>。因此,寻找更加安全、有效的治疗策略已成为当前PF研究的重要方向之一。免疫调节治疗作为一种新兴的治疗策略备受关注。该治疗方法通过调节机体免疫系统的异常反应,抑制炎症的发生,并阻止纤维化的进展,为PF的治疗提供了新的思路和方法<sup>[46]</sup>。

近年来,研究人员致力于寻找新型的治疗方法,以便改善PF患者的生活质量。体外研究发现,PF患者肺组织中的支气管肺泡灌洗液和呼出的冷凝物中,溶血磷脂酸水平升高,这为GLPG1690的研究提供了坚实的基础<sup>[47-48]</sup>。GLPG1690是一种经口给药的小分子药物,具有良好的口服生物利用度,其作为治疗PF的创新疗法的潜力,得到了进一步研究的有力支持。这些研究成果强调了GLPG1690作为一种新兴治疗策略的潜在价值,为其后续的开发和应用提供了重要依据。Shenderov等<sup>[49]</sup>重点探讨了免疫系统在PF中的关键作用,并基于此提出开发能够成功阻断甚至可能逆转PF的免疫调节疗法的可能性。目前PF的治疗选项有限,且现有药物无法逆转肺部损伤或延长生命。基于免疫调节的治疗策略为PF患者提供了新的治疗希望。Van Den Bosch等<sup>[46]</sup>指出免疫调节疗法仍然是PF的核心治疗策略,包括应用糖皮质激素、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺和利妥昔单抗等治疗药物。在临床应用方面由于PF的病理过程与免疫反应密切相关,免疫调节疗法可作为广泛适用的治疗手段,为多种类型的PF患者提供治疗选择。这些研究结果综合展示了免疫调节治疗在科学研究和临床实践领域已取得的进展,同时也强调面临的挑战。仍需更多的研究来完善治疗方案、评估治疗的安全性和有效性,并深入探究治疗的机制,为PF患者提供更有效的治疗选择。

表2 肺纤维化治疗的新方向  
Table 2 New directions for the treatment of pulmonary fibrosis

研究技术	研究对象	处理方式	治疗结果	指导意义	参考文献
干细胞治疗	小鼠	BLM 诱导, 胎盘来源细胞输注	中性粒细胞浸润减少, 减轻 PF	胎盘来源细胞可能对治疗 PF 有用, 提供新的治疗思路	[30]
	大鼠	百草枯诱导, 尾静脉注射 MSC	过表达 Nrf2 基因和激活 HO-1 抗氧化剂, 缓解急性肺损伤	展示了 MSC 在治疗百草枯中毒引发的急性肺损伤中的潜在应用	[31]
	PF 患者	静脉注射 MSC	接受更高剂量 MSC 的患者治疗效果显著	提示探索最佳 MSC 剂量及给药时间对治疗效果至关重要	[32]
	小鼠	BLM 诱导, MSC 分泌外泌体	调节肺部巨噬细胞表型、减少胶原蛋白沉积和改善肺部炎症反应	通过调节单核细胞的表型介导, 为 PF 的治疗提供了新的细胞治疗策略	[33]
基因治疗	小鼠	辐射诱导, 尾静脉注射 Ad-CRISPR-TGF- $\beta$ 1	改善肺部的组织病理学和生化指标, 减少炎症细胞因子的分泌和表达, 抑制纤维化进程	强调利用 CRISPR/Cas9 技术针对特定基因路径的干预潜力, 为疾病的治疗提供新的策略	[36]
	小鼠	CRISPR-Cas9 递送系统	成功构建用于高效递送 CRISPR-Cas9 质粒的多功能非病毒载体	精确基因编辑技术的递送领域取得重要进展, 提供新型的靶向基因治疗	[38]
	小鼠	BLM 诱导, SERCA2a 基因疗法	有效逆转 PF 和血管重塑, 减少 PF 标志物的表达	展示基因治疗通过特定的分子机制减轻 PF 的潜力, 表明 SERCA2a 可能是治疗 PF 的潜在靶标	[39]
免疫调节治疗	PF 患者	口服 GLPG1690	GLPG1690 耐受性良好, 在所有测试剂量中均未观察到剂量毒性	支持 GLPG1690 作为治疗 PF 的新疗法继续临床开发	[43-44]

### 3 结 语

PF 作为一种由多种因素引起的复杂疾病, 其治疗一直以来都是医学界的挑战。近年来, 随着精准医学理念的兴起和生物技术的不断发展, PF 治疗正处于一个创新的转折点。深入探索分子生物学与遗传学, 尤其是基因组学和转录组学的前沿研究, 不仅揭示了 PF 发病机制中的关键基因和调控网络, 还为识别新的治疗靶点提供了重要线索。此外, 单细胞转录组测序技术的应用极大地增强了研究者对 PF 患者肺部组织内不同细胞类型异质性的认识, 为个体化治疗提供更精准的方向。同时, 遗传变异与疾病进展之间关系的研究也为个体化治疗提供了重要依据。

在新兴的治疗策略方面, 干细胞治疗、基因治疗和免疫调节治疗成为当前的研究热点。干细胞治疗能够修复受损组织、促进组织再生和抑制炎症反应, 为 PF 的治疗提供了新的思路和方法。这种治疗方法通过引入能够促进肺部健康重建的干细胞, 为受损的肺组织提供了一种创新的修复机制。基因治疗作为一种前沿治疗策略, 通过直接调节、修复或替换异常基因, 针对性地解决疾病的根本原因, 展现广阔的应用前景。免疫调节治疗则通过调整机体免疫系统的功能, 抑制异常

的免疫反应、炎症和纤维化进展, 为治疗提供了一个全新的视角。

面对 PF 这一复杂疾病的挑战, 未来的研究需深入挖掘其病理生理机制, 揭示更多潜在的治疗靶点。另外, 高昂的治疗成本和临床应用的复杂性也是当前需要解决的问题。因此, 加强涉及生物医学、遗传学、免疫学以及药学等多领域的合作将为新治疗方法的研发与临床转化提供强大动力, 为患者提供更加全面和个性化的治疗方案。

### 参 考 文 献

- [1] TODD N W, LUZINA I G, ATAMAS S P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5 (1): 11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
- [2] DAVIES H R, RICHELDI L. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Med*, 2002, 1 (3): 211-224. DOI: 10.1007/BF03256611.
- [3] JO H E, RANDHAWA S, CORTE T J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and the elderly: diagnosis and management considerations [J]. *Drugs Aging*, 2016, 33 (5): 321-334. DOI: 10.1007/s40266-016-0366-1.
- [4] BLEINC A, BLIN T, LEGUE S, et al. Survie en vie réelle des patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique sous traitement anti-fibrosant [J]. *Rev Des Mal Respir*, 2023, 40 (5): 371-381. DOI: 10.1016/j.rmr.2023.03.004.

- [5] HE M, YANG T, ZHOU J, et al. A real-world study of antifibrotic drugs-related adverse events based on the United States food and drug administration adverse event reporting system and VigiAccess databases [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15 : 1310286. DOI: 10.3389/fphar.2024.1310286.
- [6] AGGARWAL K, ARORA S, NAGPAL K. Pulmonary fibrosis: unveiling the pathogenesis, exploring therapeutic targets, and advancements in drug delivery strategies [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 24 ( 6 ) : 152. DOI: 10.1208/s12249-023-02618-4.
- [7] ROCHA V Z, SANTOS R D. Updates on genetics and molecular biology [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2021, 32 ( 5 ) : 333-334. DOI: 10.1097/mol.0000000000000772.
- [8] CHIMATA A V, MEHTA A S, JENTO S, et al. Transcriptomics and genetic engineering [M]//*Transcriptome Profiling*. Amsterdam: Elsevier, 2023 : 43-65. DOI: 10.1016/b978-0-323-91810-7.00009-1.
- [9] BAYSOY A, BAI Z, SATIJA R, et al. The technological landscape and applications of single-cell multi-omics [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24 ( 10 ) : 695-713. DOI: 10.1038/s41580-023-00615-w.
- [10] ALONSO-GONZALEZ A, TOSCO-HERRERA E, MOLINA-MOLINA M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and the role of genetics in the era of precision medicine [J]. *Front Med*, 2023, 10 : 1152211. DOI: 10.3389/fmed.2023.1152211.
- [11] NOTH I, ZHANG Y, MA S F, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study [J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1 ( 4 ) : 309-317. DOI: 10.1016/S2213-2600 ( 13 ) 70045-6.
- [12] GONG J, WANG F, XIAO B, et al. Genetic association and transcriptome integration identify contributing genes and tissues at cystic fibrosis modifier loci [J]. *PLoS Genet*, 2019, 15 ( 2 ) : e1008007. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008007.
- [13] HOBBS B D, PUTMAN R K, ARAKI T, et al. Overlap of genetic risk between interstitial lung abnormalities and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200 ( 11 ) : 1402-1413. DOI: 10.1164/rccm.201903-0511OC.
- [14] 梁小乔, 方朱雨冰, 杨颖, 等. 基于转录组学探究 GIMAP8 和 SEC14L5 对肺纤维化发展的影响 [J/OL]. *中国实验动物学报*, 2024 : 1-12. ( 2024-04-10 ). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2986.Q.20240408.2003.008.html>.  
LIANG X Q, FANG Z, YANG Y, et al. Effects of GIMAP8 and SEC14L5 on development of pulmonary fibrosis based on transcriptomics [J/OL]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2024 : 1-12. ( 2024-04-10 ). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2986.Q.20240408.2003.008.html>.
- [15] REYFMAN P A, WALTER J M, JOSHI N, et al. Single-cell transcriptomic analysis of human lung provides insights into the pathobiology of pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199 ( 12 ) : 1517-1536. DOI: 10.1164/rccm.201712-2410OC.
- [16] ZHAO R, BAI Y, ZHAO J, et al. Advanced analysis and applications of single-cell transcriptome sequencing [J]. *Life*, 2023, 16 ( 1 ) : 2199140. DOI: 10.1080/26895293.2023.2199140.
- [17] LIU X, QIN X, QIN H, et al. Characterization of the heterogeneity of endothelial cells in bleomycin-induced lung fibrosis using single-cell RNA sequencing [J]. *Angiogenesis*, 2021, 24 ( 4 ) : 809-821. DOI: 10.1007/s10456-021-09795-5.
- [18] VALENZI E, BULIK M, TABIB T, et al. Single-cell analysis reveals fibroblast heterogeneity and myofibroblasts in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78 ( 10 ) : 1379-1387. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214865.
- [19] ADAMS T S, SCHUPP J C, POLI S, et al. Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 ( 28 ) : eaba1983. DOI: 10.1126/sciadv.aba1983.
- [20] HABERMANN A C, GUTIERREZ A J, BUI L T, et al. Single-cell RNA sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 ( 28 ) : eaba1972. DOI: 10.1126/sciadv.aba1972.
- [21] 杨少奇, 史晓妮, 成于思, 等. 基于单细胞转录组测序探索 FABP5 在矽肺纤维化中 II 型肺泡上皮细胞的特异性表达 [J]. *环境与职业医学*, 2022, 39 ( 10 ) : 1089-1094. DOI: 10.11836/JEOM22126.  
YANG S Q, SHI X N, CHENG Y S, et al. Specific expression of FABP5 in type II alveolar epithelial cells in silicosis pulmonary fibrosis based on single-cell transcriptome sequencing [J]. *J Environ Occup Med*, 2022, 39 ( 10 ) : 1089-1094. DOI: 10.11836/JEOM22126.
- [22] ALONSO-GONZALEZ A, TOSCO-HERRERA E, MOLINA-MOLINA M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and the role of genetics in the era of precision medicine [J]. *Front Med*, 2023, 10 : 1152211. DOI: 10.3389/fmed.2023.1152211.
- [23] ALLEN R J, PORTE J, BRAYBROOKE R, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 ( 11 ) : 869-880. DOI: 10.1016/S2213-2600 ( 17 ) 30387-9.
- [24] ALLEN R J, GUILLEN-GUIO B, OLDHAM J M, et al. Genome-wide association study of susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 ( 5 ) : 564-574. DOI: 10.1164/rccm.201905-1017OC.
- [25] SPAGNOLO P, LEE J S. Recent advances in the genetics of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2023, 29 ( 5 ) : 399-405. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000989.
- [26] JOHANNSON K A, CHAUDHURI N, ADEGUNSOYE A, et al. Treatment of fibrotic interstitial lung disease: current approaches and future directions [J]. *Lancet*, 2021, 398 ( 10309 ) : 1450-1460. DOI: 10.1016/S0140-6736 ( 21 ) 01826-2.
- [27] AMATI F, STAINER A, POLELLI V, et al. Efficacy of pirfenidone and nintedanib in interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 ( 9 ) : 7849. DOI: 10.3390/ijms24097849.
- [28] EBRAHIMI F, PIROUZMAND F, COSME PECHO R D, et al.

- Application of mesenchymal stem cells in regenerative medicine: a new approach in modern medical science [J]. *Biotechnol Prog*, 2023, 39 (6): e3374. DOI: 10.1002/btpr.3374.
- [29] MANSOURI N, WILLIS G R, FERNANDEZ-GONZALEZ A, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes prevent and revert experimental pulmonary fibrosis through modulation of monocyte phenotypes [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (21): e128060. DOI: 10.1172/jci.insight.128060.
- [30] LIU Y, ZHANG X, HU Y, et al. Human placental mesenchymal stem cells regulate inflammation via the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24 (5): 654. DOI: 10.3892/etm.2022.11591.
- [31] 张坤, 李芳, 肖东杰, 等. 人脐带和胎盘间充质干细胞细胞因子分泌的比较研究 [J]. *新医学*, 2022, 53 (10): 733-739. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.10.006.  
ZHANG K, LI F, XIAO D J, et al. Comparison of cytokine profile in mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord and placenta [J]. *J New Med*, 2022, 53 (10): 733-739. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.10.006.
- [32] CARGNONI A, GIBELLI L, TOSINI A, et al. Transplantation of allogeneic and xenogeneic placenta-derived cells reduces bleomycin-induced lung fibrosis [J]. *Cell Transplant*, 2009, 18 (4): 405-422. DOI: 10.3727/096368909788809857.
- [33] ZHANG L, LI Q, LIU W, et al. Mesenchymal stem cells alleviate acute lung injury and inflammatory responses induced by paraquat poisoning [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2623-2632. DOI: 10.12659/MSM.915804.
- [34] FISHMAN J E, KIM G J, KYEONG N Y, et al. Intravenous stem cell dose and changes in quantitative lung fibrosis and DLCO in the AETHER trial: a pilot study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (17): 7568-7572. DOI: 10.26355/eurrev\_201909\_18877.
- [35] MANSOURI N, WILLIS G R, FERNANDEZ-GONZALEZ A, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes prevent and revert experimental pulmonary fibrosis through modulation of monocyte phenotypes [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (21): e128060. DOI: 10.1172/jci.insight.128060.
- [36] 黄坤, 周勇, 刘美芳, 等. 甘草酸二铵联合骨髓间充质干细胞治疗大鼠肺纤维化急性加重的实验研究 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19 (1): 64-69.  
HUANG K, ZHOU Y, LIU M F, et al. Study on the treatment of acute exacerbation of pulmonary fibrosis in rats by diammonium glycyrrhizinate combined with bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2020, 19 (1): 64-69.
- [37] BRODY H. Gene therapy [J]. *Nature*, 2018, 564 (7735): S5. DOI: 10.1038/d41586-018-07639-9.
- [38] RUIGROK M J R, FRIJLINK H W, MELGERT B N, et al. Gene therapy strategies for idiopathic pulmonary fibrosis: recent advances, current challenges, and future directions [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 20: 483-496. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.01.003.
- [39] ZHEN S, QIANG R, LU J, et al. TGF- $\beta$  1-based CRISPR/Cas9 gene therapy attenuates radiation-induced lung injury [J]. *Curr Gene Ther*, 2022, 22 (1): 59-65. DOI: 10.2174/1566523220666201230100523.
- [40] HUANG K, ZAPATA D, TANG Y, et al. In vivo delivery of CRISPR-Cas9 genome editing components for therapeutic applications [J]. *Biomaterials*, 2022, 291: 121876. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121876.
- [41] WANG Y, TANG Y, ZHAO X M, et al. A multifunctional non-viral vector for the delivery of MTH1-targeted CRISPR/Cas9 system for non-small cell lung cancer therapy [J]. *Acta Biomater*, 2022, 153: 481-493. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.09.046.
- [42] BISSERIER M, MILARA J, ABDELJEBBAR Y, et al. AAV1-SERCA2a gene therapy reverses pulmonary fibrosis by blocking the STAT3/FOXO1 pathway and promoting the SNON/SKI axis [J]. *Mol Ther*, 2020, 28 (2): 394-410. DOI: 10.1016/j.yth.2019.11.027.
- [43] HUAUX F. Interpreting immunoregulation in lung fibrosis: a new branch of the immune model [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 690375. DOI: 10.3389/fimmu.2021.690375.
- [44] 吴佳敏, 张炜, 张兴, 等. 不同来源的外泌体对特发性肺纤维化的免疫调节作用 [J]. *新医学*, 2022, 53 (5): 336-339. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.05.007.  
WU J M, ZHANG W, ZHANG X, et al. Immunomodulatory effects of exosomes from different resources on idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J New Med*, 2022, 53 (5): 336-339. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.05.007.
- [45] BURCHAM P, SARZYNSKI L, KHALFOUN S, et al. Immunosuppression drug therapy in lung transplantation for cystic fibrosis [J]. *Paediatr Drugs*, 2017, 19 (4): 339-346. DOI: 10.1007/s40272-017-0236-2.
- [46] VAN DEN BOSCH L, LUPPI F, FERRARA G, et al. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2022, 16: 17534666221117002. DOI: 10.1177/17534666221117002.
- [47] MAHER T M, VAN DER AAR E M, VAN DE STEEN O, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (8): 627-635. DOI: 10.1016/S2213-2600 (18) 30181-4.
- [48] VAN DER AAR E, DESRIVOT J, DUPONT S, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the autotaxin inhibitor GLPG1690 in healthy subjects: phase 1 randomized trials [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59 (10): 1366-1378. DOI: 10.1002/jcph.1424.
- [49] SHENDEROV K, COLLINS S L, POWELL J D, et al. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131 (2): e143226. DOI: 10.1172/JCI143226.

(责任编辑: 林燕薇)