

特发性肺纤维化的发病机制研究进展

冉 鹏¹, 杨 华^{2*}

¹湖北民族大学医学部, 湖北 恩施

²湖北民族大学附属民大医院呼吸与危重症医学科, 湖北 恩施

收稿日期: 2025年4月6日; 录用日期: 2025年4月28日; 发布日期: 2025年5月7日

摘 要

特发性肺纤维化(IPF)是一种严重威胁人类健康的肺部疾病,其病程呈渐进性发展,最终可能导致患者死亡,这种疾病属于间质性肺炎的一种,其病理特征主要表现为肺部成纤维病灶的形成和肺组织的异常重塑。遗憾的是,目前对于特发性肺纤维化的病因尚无明确认识,这使得其成为临床治疗中的一大难题。病因不明不仅限制了治疗手段的选择,也使得患者无法得到针对性的治疗,从而影响了治疗效果。本文以期通过揭示特发性肺纤维化发病机制之间的内在联系,为IPF的发病机制及诊疗研究提供一些有益的启示和参考。

关键词

特发性肺纤维化, 发病机制, 细胞

Research Progress on the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Peng Ran¹, Hua Yang^{2*}

¹Health Science Center, Hubei Minzu University, Enshi Hubei

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Minda Hospital Affiliated to Hubei Minzu University, Enshi Hubei

Received: Apr. 6th, 2025; accepted: Apr. 28th, 2025; published: May 7th, 2025

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a lung disease that seriously threatens human health. Its course of disease is progressive and may eventually lead to death. This disease is a type of interstitial pneumonia. Its pathological features are mainly the formation of pulmonary fibroblast lesions and abnormal remodeling of lung tissue. Unfortunately, there is no clear understanding of the

*通讯作者。

文章引用: 冉鹏, 杨华. 特发性肺纤维化的发病机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1-6.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551335

etiology of idiopathic pulmonary fibrosis, which makes it a major problem in clinical treatment. The unknown etiology not only limits the choice of treatment, but also makes it impossible for patients to get targeted treatment, thus affecting the treatment effect. This article aims to provide some useful inspiration and reference for the pathogenesis, diagnosis and treatment of IPF by revealing the internal relationship between the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.

Keywords

Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Pathogenesis, Cell

Copyright © 2025 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

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)主要发生在老年人群中,且在特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)中,它是最为常见的一种类型[1]。由于其病因不明,给临床治疗和预防带来了很大的挑战。因此,对特发性肺纤维化的早期发现、诊断和治疗至关重要,以提高患者的生活质量和生存率。IPF 的临床表现多种多样,一旦被诊断为 IPF,患者的平均生存时间通常在 2 到 4 年之间,这取决于疾病的严重程度以及患者的个体差异。此外,IPF 的发病率呈现出随着年龄增长而上升的趋势,尤其是在 60 至 70 岁的人群中更为常见,这一年龄段的患者占据了较高的比例[2]。

2. 2 型上皮间质转化

上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)作为肺纤维化发生的重要驱动力,阐释上皮细胞丢失上皮蛋白的过程,这些过程可认为 3 种不同类型,其中 2 型上皮间质转化尤其引人注目,它与损伤修复、组织再生以及器官纤维化等生理和病理过程密切相关[3]。在 2 型上皮间质转化过程中,细胞会经历一系列形态和功能上的变化,从而在损伤修复、组织再生以及防止器官纤维化等方面发挥重要作用。这一过程不仅涉及细胞自身的转变,还涉及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、细胞因子以及细胞间的相互作用等多个层面的调控。当特发性肺纤维化发生时,II 型肺泡上皮细胞(type II alveolar epithelial cell, AECII)、成纤维细胞以及肌成纤维细胞,被研究发现是 IPF 的主要参与者[4]。肺泡上皮细胞群经历一系列复杂的生物学变化,其中一部分细胞会转化成为具有促纤维化和促炎特性的肌成纤维细胞,这些肌成纤维细胞在损伤修复过程中发挥着关键作用,它们不仅能够分泌大量的胶原蛋白和其他细胞外基质蛋白,促进肺组织的纤维化进程,还能释放多种炎症因子,吸引免疫细胞参与炎症反应[5]。

II 型肺泡上皮细胞(AECII)是成纤维细胞以及肌成纤维细胞的主要来源,在生理和病理过程中,经历 EMT 程序的 AECII,能够通过释放一系列旁分泌信号分子,如细胞因子和生长因子,与周围的细胞进行交流[6]。这些旁分泌信号分子的传递,显著增强了局部成纤维细胞的分化与活化,使其表现出更为活跃的生物学功能。在这个过程中,AECII 细胞与成纤维细胞/肌成纤维细胞之间的相互作用,共同构建了一个有利于肺纤维化发展的微环境。这些信号分子的作用不仅限于修复受损的上皮细胞,还包括激活和调节成纤维细胞和肌成纤维细胞的增殖、分化和迁移。在这一系列复杂的生物学过程中,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、结缔组织生长因子、纤连蛋白等信号分子发挥着至关重要的作用[7]。它们通过调节细胞间的相互作用和细胞外基质的重塑,促进肺组织的纤维化进程,诱导 IPF 的发生。

3. 信号转导异常

3.1. TGF- β 信号转导

TGF- β 家族包括 TGF- β_1 、TGF- β_2 和 TGF- β_3 , 它们具有损伤修复以及促纤维化功能[8], 而 TGF- β_1 是主要的促纤维化细胞因子。TGF- β_1 异常激活是一种病理过程, 它会在一定程度上促进肺成纤维细胞的活化。具体来说, 这种异常激活会触发肺成纤维细胞向肌成纤维细胞的转变, 这一过程使得细胞功能发生改变。肌成纤维细胞具有合成大量 ECM 的能力, 因此, 在 TGF- β_1 异常激活的作用下, 肺成纤维细胞活化为肌成纤维细胞后, 会诱导过多的 ECM 积聚和胶原沉积。这种过度的积聚和沉积会导致肺组织出现瘢痕重塑现象, 进而使肺组织的结构发生改变, 影响肺功能的正常发挥[9]。长期下去, 肺功能会逐渐恶化, 严重时可能导致患者出现呼吸困难、缺氧等症状, 对生活质量造成严重影响。具体而言, TGF- β_1 与细胞表面的受体结合后, 激活并磷酸化转录因子 Smad2/3, 这一过程启动了信号传导的级联反应, 导致肺成纤维细胞内的信号通路被激活, 激活后的 Smad2/3 进一步诱导肺成纤维细胞的迁移和增殖, 使其在肺部组织中的数量迅速增加[10], 进而促进纤维化进程。

3.2. 外泌体介导的细胞间通信

外泌体是一种源自细胞内体的微小纳米级细胞外囊泡, 具有高度的生物活性。它们在细胞间的通信与物质转运中扮演着重要角色, 已在多种体液中得到广泛的研究, 例如, 在肺泡灌洗液、痰液、尿液等体液中, 科学家们已经成功检测到了这些微小的外泌体[11]。这些发现为研究外泌体在生理和病理过程中的作用提供了宝贵的线索。外泌体作为一种细胞外囊泡, 携带着丰富的货物, 其中特别是非编码 RNA (包括微小 RNA (microRNA, miRNA), 以及长链非编码 RNA (long non-coding rna, lncRNA)), 它们在细胞间的通信中扮演着关键角色[12]。这些非编码 RNA 通过自身介导的异常细胞间通信机制, 可以有效地调控 IPF 的发生与发展。具体来说, 外泌体中的非编码 RNA 能够穿越细胞膜, 进入其他细胞内部, 从而改变目标细胞的基因表达和生理功能, 导致细胞外基质沉积和肺纤维化进程的加剧, 进而促进 IPF 的病理进展。这一过程不仅揭示了 IPF 的发病机制, 也为未来开发针对性的治疗策略提供了重要的理论依据。

miRNA 作为一种重要的基因表达调控因子, 在细胞的增殖、分化和凋亡等生命活动中扮演着至关重要的角色。miRNA 在调控细胞增殖方面具有显著的作用, 它能够通过靶向调控细胞周期相关基因的表达, 进而影响细胞的增殖速度和周期, 当 miRNA 的表达出现异常时, 细胞增殖的平衡被打破, 可能导致细胞过度增殖, 进而引发纤维化等病理过程[13]。

4. 炎症

炎症是机体应对各种损伤进行自我修复的防御反应, 而异常的自我修复则成为 IPF 的主要病理特征。在炎症反应过程中, 肺组织会释放出多种炎症因子, 这些因子会吸引和招募上述炎症细胞进入肺泡灌洗液。此外, 这些炎症细胞通过介导相关的免疫反应, 以及与肺泡上皮细胞的损伤相互作用, 形成一个复杂的串扰网络。这个网络不仅调控着 IPF 的发生和发展, 还可能导致病情的进一步恶化。因此, 炎症细胞在 IPF 的发病机制中起着至关重要的作用。在肺泡损伤的早期阶段, 大量的中性粒细胞迅速向受损的肺泡上皮细胞部位聚集。这些中性粒细胞在受损区域形成密集细胞群体, 它们通过释放一系列促炎介质, 如细胞因子和化学趋化因子, 以及中性粒细胞弹性蛋白酶等关键酶类物质, 激活免疫系统的响应机制[14]。同时, 中性粒细胞还会形成一种名为中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)的结构, 这些结构能够捕捉并杀死病原体, 但同时也可能对周围的健康细胞造成损伤。在这一过程中, 中性粒细胞的这些活动触发了免疫反应, 进而导致肺泡损伤部位发生异常的修复过程, 这种异常修复在诱导

IPF 的病理机制中起着关键作用[15]。在巨噬细胞中, M1 巨噬细胞在多种白介素(interleukin, IL)的交替作用下极化为具有促纤维化和促损伤修复特性的 M2 巨噬细胞, 后者产生的细胞因子以及趋化因子能加快成纤维细胞向肌成纤维细胞转化、上皮细胞损伤愈合以及胶原分泌从而促进 IPF 的发生[16]。而 T 细胞中的 2 型辅助性 T 细胞则通过释放多种白介素促进纤维化作用。

5. 表观遗传学

表观遗传学是研究基因的核苷酸序列不发生改变的情况下, 基因表达的可遗传的变化的一门科学, 已知的有 DNA 甲基化、基因组印记、母体效应、基因沉默、核仁显性、休眠转座子激活的 RNA 编辑等。DNA 甲基化是指 DNA 分子上的某些碱基被甲基化酶催化添加甲基基团, 从而影响基因的表达; 组蛋白修饰则涉及多种化学修饰, 如乙酰化、甲基化等, 这些修饰可改变染色质结构, 进而影响基因的活性[17]。而微 RNA 是一类非编码 RNA 分子, 通过与其他基因的 mRNA 结合, 调控其稳定性和翻译效率, 从而影响细胞的功能和代谢。在 IPF 的发病过程中, 这些因素的变化可能导致肺部细胞的异常增殖、分化和纤维化, 进而引发 IPF。

在线粒体中, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (简称 PGC-1 α)是一种关键的转录共激活因子, 它在细胞内扮演着调控线粒体生物合成的重要角色。PGC-1 α 能够与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)等转录因子相互作用, 共同促进线粒体的生成和功能[18]。在这种情况下, 线粒体的功能受损, 进而引发肺上皮细胞功能的异常, 这种异常表现在肺上皮细胞的代谢、生长、分化以及细胞间通信等方面, 从而严重影响到肺部的正常生理功能。因此, 深入研究和揭示这些表观遗传学因素在 IPF 发病中的作用, 有助于我们更好地理解 IPF 的病理机制, 为临床诊断和治疗提供新的思路。

6. 氧化应激

氧化应激是一种生物化学过程, 它指的是在生物体内, 由于活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生速度超过了细胞的清除能力, 这种产生与清除之间的平衡被打破, 导致活性氧过度蓄积[19]。这种情况下, 氧化物与抗氧化物之间的氧化还原平衡被打破, 其中就包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)等抗氧化酶活性的降低, 使得氧化作用和抗氧化作用之间的动态平衡失调。这一过程伴随着一系列生理变化, 这些抗氧化酶在正常情况下能够有效清除体内的 ROS, 但在氧化应激状态下, 它们的水平下降, 使得 ROS 和氧化产物的水平显著升高, 这种升高不仅会对细胞结构造成损伤, 还可能引发一系列氧化应激相关的疾病[20]。细胞内的大分子物质, 如蛋白质、脂质和核酸等, 容易受到过氧化作用的损害, 进而引发一系列的生理和病理反应, 严重时, 氧化应激还可能导致细胞结构和功能的严重破坏, 甚至引发细胞死亡[21]。这一过程在许多疾病的发生和发展中扮演着关键角色, 其中就包括 IPF。现有研究发现 ROS 的重要生成来源 NADPH 氧化酶家族中的 NOX4 在 IPF 的进程中发挥了促纤维化作用。而氧化应激对于肺泡上皮细胞的直接诱导效果包括使之凋亡、肌成纤维细胞活化以及 TGF- β_1 信号激活等促纤维化反应的发生。

7. 其他因素

7.1. 吸烟

在 IPF 的患者群体中, 戒烟者的生存时间相较于那些从未吸烟以及持续吸烟的患者来说, 呈现出了一个较为明显的缩短趋势, 这一发现揭示了戒烟者在 IPF 疾病进程中的不利地位。同时, 研究还发现, 在 IPF 患者中, 那些仍然在吸烟的患者往往在诊断出疾病时, 其年龄显著低于那些非吸烟者和已经戒烟的患者[22]。这一现象可能表明, 吸烟在一定程度上加速了 IPF 的发展, 使得吸烟者在更年轻的年龄就表

现出疾病症状,从而得到了诊断。这一结果进一步强调了戒烟对于预防及控制 IPF 病情的重要性,为 IPF 患者提供了重要的生活方式调整建议。

7.2. 年龄

IPF 是一种慢性、进行性的肺部疾病,它主要发生在老年人群中。随着年龄的增长,人们患上 IPF 的风险也在逐渐增加,数据显示,IPF 的发病率随着年龄的增加而显著升高[23]。因此,在众多影响 IPF 发病的风险因素中,年龄被认为是一个重要的、不可忽视的高风险因素。然而,随着时间的推移,身体修复能力下降,导致 DNA 的错误不断累积。这些错误可能包括单个碱基的改变、插入或缺失,甚至可能导致染色体结构的变异。当 DNA 错误累积到一定程度时,基因组的稳定性就会受到破坏,这可能会引发一系列的生物效应,包括细胞功能的紊乱、衰老相关的疾病,乃至癌症的发生。

8. 总结

综上所述,近年科学技术的进步和医学研究的不断深入,对 IPF 这一严重肺部疾病的研究也在逐步取得突破性进展。通过对 IPF 的病理生理学、分子生物学以及遗传学等方面的深入研究,IPF 的发病机制将逐渐被揭示和清晰化。这一进程不仅有助于我们理解 IPF 的复杂生物学过程,也将为 IPF 的治疗提供坚实的理论基础。

参考文献

- [1] 范莉超, 陈妍, 罗巧侠, 等. 脂代谢在特发性肺纤维化中的作用及机制研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(5): 493-497.
- [2] 阮红霞, 陈捷. 特发性肺纤维化的诊疗工具: 血液生物标志物的潜力与挑战[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(10): 1115-1122.
- [3] Moore, C., Blumhagen, R.Z., Yang, I.V., Walts, A., Powers, J., Walker, T., *et al.* (2019) Resequencing Study Confirms That Host Defense and Cell Senescence Gene Variants Contribute to the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **200**, 199-208. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1891oc>
- [4] Hill, C., Jones, M., Davies, D. and Wang, Y. (2019) Epithelial-Mesenchymal Transition Contributes to Pulmonary Fibrosis via Aberrant Epithelial/Fibroblastic Cross-Talk. *Journal of Lung Health and Diseases*, **3**, 31-35. <https://doi.org/10.29245/2689-999x/2019/2.1149>
- [5] Petnak, T., Lertjitbanjong, P., Thongprayoon, C. and Moua, T. (2021) Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, **160**, 1751-1763. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.049>
- [6] Zheng, C., Zhan, X., Yang, Y., Jiang, T., Ye, Q. and Lu, Y. (2018) A Rare Missense Variant in Telomerase Reverse Transcriptase Is Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Chinese Han Family. *Chinese Medical Journal*, **131**, 2205-2209. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.240802>
- [7] 刘兰兰. Sohlh2 通过调控 II 型肺泡上皮细胞的氧化应激促进特发性肺纤维化[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2022.
- [8] Derynck, R. and Budi, E.H. (2019) Specificity, Versatility, and Control of TGF- β Family Signaling. *Science Signaling*, **12**, eaav5183. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav5183>
- [9] 邓玲玲, 欧阳博书, 魏颖, 等. 上皮间质转化在特发性肺纤维化及其信号通路中的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(4): 614-619, 627.
- [10] 李亚丽. 蓝莓汁通过 TGF- β 1/Smad2/3 和 Stat3 途径预防和缓解特发性肺纤维化的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 成都: 四川大学, 2021.
- [11] 景小燕. 骨髓间充质干细胞外泌体经内质网应激减轻肺泡上皮细胞衰老致肺纤维化的干预机制[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [12] 李英杰, 庞立健, 吕晓东, 等. 基于络病理论探究 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络中医药防治特发性肺纤维化[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(4): 148-152.

-
- [13] 宋鹏, 张猛, 姜淑娟, 等. 特发性肺纤维化相关的微阵列鉴定基因和 microRNA 分析[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(3): 258-264.
- [14] Gavhane, S., Gawli, C., Kumar, S., Das, B., Marathe, G., Patil, V.S., *et al.* (2024) Trigonelline Mitigates Bleomycin-Induced Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **14**, 391-400. https://doi.org/10.4103/apjtb.apjtb_414_24
- [15] 吴易. 靶向细胞凋亡抑制蛋白通过增加中性粒细胞来源的 MMP9 表达减轻 CCl₄ 诱导的肝纤维化[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [16] Gregory, A.D., Kliment, C.R., Metz, H.E., Kim, K., Kargl, J., Agostini, B.A., *et al.* (2015) Neutrophil Elastase Promotes Myofibroblast Differentiation in Lung Fibrosis. *Journal of Leukocyte Biology*, **98**, 143-152. <https://doi.org/10.1189/jlb.3hi1014-493r>
- [17] 何映. 烟酰胺 N-甲基转移酶(NNMT)通过激活成纤维细胞参与肺纤维化的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [18] Wakwaya, Y., Ramdurai, D. and Swigris, J.J. (2021) Managing Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, **160**, 1774-1782. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.071>
- [19] Qi, D., Jia, B., Peng, H., He, J., Pi, J., Guo, P., *et al.* (2023) Baicalin/Ambroxol Hydrochloride Combined Dry Powder Inhalation Formulation Targeting Lung Delivery for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Fabrication, Characterization, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **188**, 243-253. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.05.017>
- [20] 邱凌霄. LTBP2 通过 PI3K/AKT 信号通路参与特发性肺纤维化的发生机制[D]: [博士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [21] Dimakopoulou, K., Tomos, I., Manali, E.D., Papiris, S.A. and Karakatsani, A. (2023) Effects of Short-Term Air Pollution Exposure on Symptoms Development in the Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **17**, 1069-1078. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2281992>
- [22] 韩晓静, 韩齐齐, 钱峰. 特发性肺纤维化的炎症机制与潜在药物靶标[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(5): 828-832.
- [23] 李斯宇, 庞立健, 吕晓东, 等. 特发性肺纤维化复杂网络发病机制与络病理论[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 640-645.