结核感染驱动肺衰老机制获揭示

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/34387.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

结核感染驱动肺衰老机制获揭示
。结核病是致命的传染病之一。其中，肺结核作为结核分枝杆菌感染的主要表现形式，占临床病例多数。尽管现有疗法可控制感染，但幸存者常面临呼吸功能障碍、肺纤维化等长期后遗症。这使得幸存者生活质量显著下降，其远期呼吸衰竭和死亡风险亦持续增加。同时，肺结核与慢性阻塞性肺病、肺癌和心血管疾病等慢性疾病相关，这提示其致病机制可能超越局部感染，涉及系统性免疫紊乱和器官功能退行。

然而，结核杆菌感染导致持续性肺损伤的分子机制尚未阐明。这一科学难题的根源在于肺组织的高度异质性——复杂的结构、多样化的细胞组成与动态免疫微环境，使得结核杆菌感染能够触发多层次的宿主-病原体互作，引发不可逆的肺结构破坏。目前，关于结核相关肺损伤的关键病理特征及其驱动因素缺乏系统性认知，阻碍了针对结核后遗症的精准诊断工具和靶向干预策略的研发。

近日，中国科学院动物研究所研究员刘光慧和曲静，联合天津大学海河医院教授陈怀永、首都医科大学宣武医院教授王思团队，构建了结核杆菌感染后肺组织的高精度细胞分子网络，并运用多维度分析策略阐明了细胞衰老与炎症是结核感染后肺损伤的关键病理特征，以及内皮细胞衰老和血管炎症是这一过程中的核心事件。进一步，团队揭示了FOXO3表达下调协同凝血酶-炎症信号通路驱动结核杆菌感染导致的慢性肺损伤的分子机制，为该疾病提供了潜在干预靶点。

该团队建成目前数据维度最丰富的肺结核肺组织队列——19例患者和13例对照，并以“病理-组学”多尺度策略，全景式解析结核杆菌感染后肺损伤的时空轨迹。团队通过整合高分辨率病理组织学与单细胞尺度转录组数据，捕捉到免疫细胞异常浸润、炎症、纤维化、特征性肉芽肿及干酪样坏死等关键病理事件；通过病灶与邻近组织的比对，揭示损伤信号扩散的分子路径，建立了感染性疾病研究的新范式。进一步，团队通过多维衰老标志物分析发现，结核杆菌感染可诱发氧化应激、DNA损伤、异染色质失稳及内源逆转录病毒激活等系列细胞衰老指征，并建立了“感染-细胞衰老-
器官损伤”级联理论体系，为探讨感染性疾病加速肺组织衰老的分子机制提供了新视角。

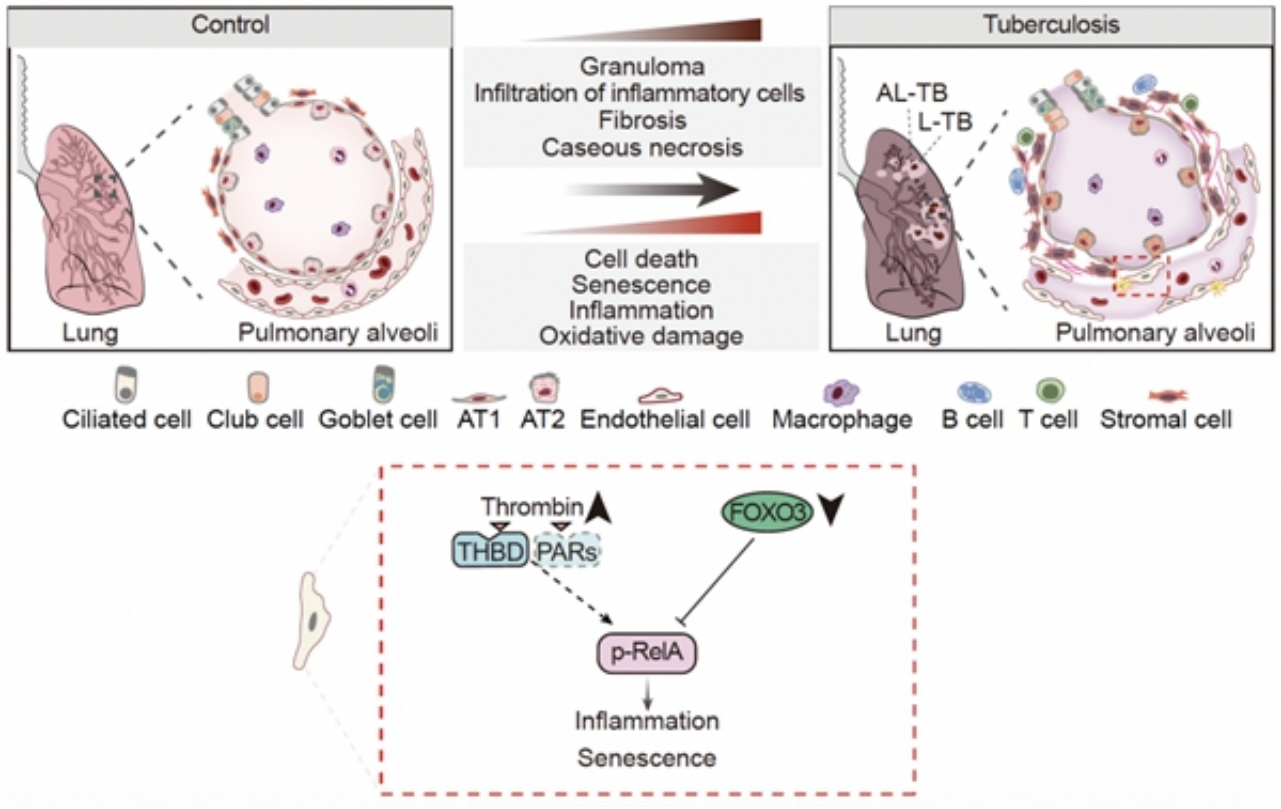
在细胞分子机制层面，该研究通过解析20种肺细胞在结核杆菌感染后的差异化应答线路图发现，II型肺泡巨噬细胞亚群出现特异性耗竭，血管内皮细胞被鉴定为最敏感的实质细胞群体。进一步，研究显示，维持肺稳态的核心转录因子FOXO3在内皮细胞中下调，伴随凝血酶-NF-κB通路异常激活，导致内皮细胞衰老与功能障碍，体现为衰老标志物积累与炎症因子释放。体外沉默FOXO3基因或外源凝血酶刺激均可复现肺结核内皮细胞的特征性病理改变。相反，靶向抑制NF-κB可有效逆转上述病理表型。这阐明了凝血酶-

炎症通路的核心调控作用，并为该疾病的靶向治疗提供了新靶点。

上述成果填补了肺结核后遗症机制研究的空白，揭示了感染导致器官慢性损伤的普适规律，有望推动“ 感染-衰老-慢性病 ”的跨疾病研究范式转变。基于此，研究提出靶向“ 衰老-炎症轴 ”的新型结核病干预策略，为“ One Health ”框架下感染性疾病与慢性病乃至机体衰老协同防控提供了理论依据。同时，这一研究或将重塑感染性疾病的干预策略，即从单纯“ 清除病原体 ”转向兼顾抗衰老和器官保护的综合疗法。

7月14日，相关研究成果发表在《自然-微生物学》（*Nature Microbiology*）上。

论文链接



结核相关肺损伤的病理特征和细胞分子机制

研究团队单位：动物研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发