研究揭示肺损伤与修复过程中巨噬细胞的起源及动态变化

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/37882.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！

研究揭示肺损伤与修复过程中巨噬细胞
的起源及动态变化

。急性肺损伤可引发一系列严重后果。巨噬细胞作为肺部固有免疫的核心细胞，在炎症调控、组织修复与纤维化进程中扮演关键角色。然而，不同来源巨噬细胞在肺损伤后的细胞命运转变、动态响应和功能分工始终不明。

近日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心团队，结合遗传谱系示踪、单细胞转录组测序、基因敲除技术，解析了组织驻留巨噬细胞与单核细胞来源巨噬细胞，在肺损伤修复及纤维化进程中的动态变化规律与功能差异，并阐明了Notch与Wnt/β-catenin信号通路的拮抗调控机制，为肺纤维化的靶向治疗提供了新思路，并为理解肺部疾病发生的病理机制奠定了基础。

研究基于巨噬细胞特异性高表达*CD68*基因，构建了*CD68-rtTA*
四环素诱导型小鼠模型，并将该工具小鼠与*TetO-Cre*及*R26-tdT*
报告小鼠杂交，实现了成年小鼠肺组织驻留巨噬细胞的特异性标记，为追踪组织驻留巨噬细胞的动态变化提供了工具。同时，研究利用*Ms4a3-CreER*
小鼠模型，实现了对单核细胞及其来源巨噬细胞的精准示踪，为区分两种来源的巨噬细胞奠定了技术基础。

研究进一步以博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型为对象，追踪了损伤后不同时间点巨噬细胞的数量变化与细胞命运。在急性炎症期，肺组织驻留巨噬细胞数量急剧下降；在修复及纤维化期，驻留巨噬细胞数量趋于稳定，其肺泡巨噬细胞亚群通过自我增殖实现部分恢复。与之相对，单核细胞来源的浸润性巨噬细胞在炎症期大量募集至损伤部位，初期分化为间质巨噬细胞，伴随纤维化进程，部分间质巨噬细胞通过过渡态细胞亚群，转化为肺泡巨噬细胞，至损伤后28天，浸润性巨噬细胞占肺内巨噬细胞总数的近50%，成为纤维化微环境的核心细胞群。

为解析巨噬细胞的异质性特征，研究开展了时间序列单细胞转录组测序分析。聚类分析结果显示，巨噬细胞是肺内占比最高的免疫细胞群体，且其转录组特征随损伤进程发生重塑。同时，研究首次鉴定出全新的巨噬细胞过渡亚群（Mac0）。Mac0是单核细胞来源巨噬细胞从间质巨噬细胞向肺泡巨噬细胞转化的关键中间态，其功能偏向于细胞碎片清除、免疫调节和基质重塑。

为明确浸润性巨噬细胞在肺纤维化中的作用
，研究将*Ms4a3-CreER*

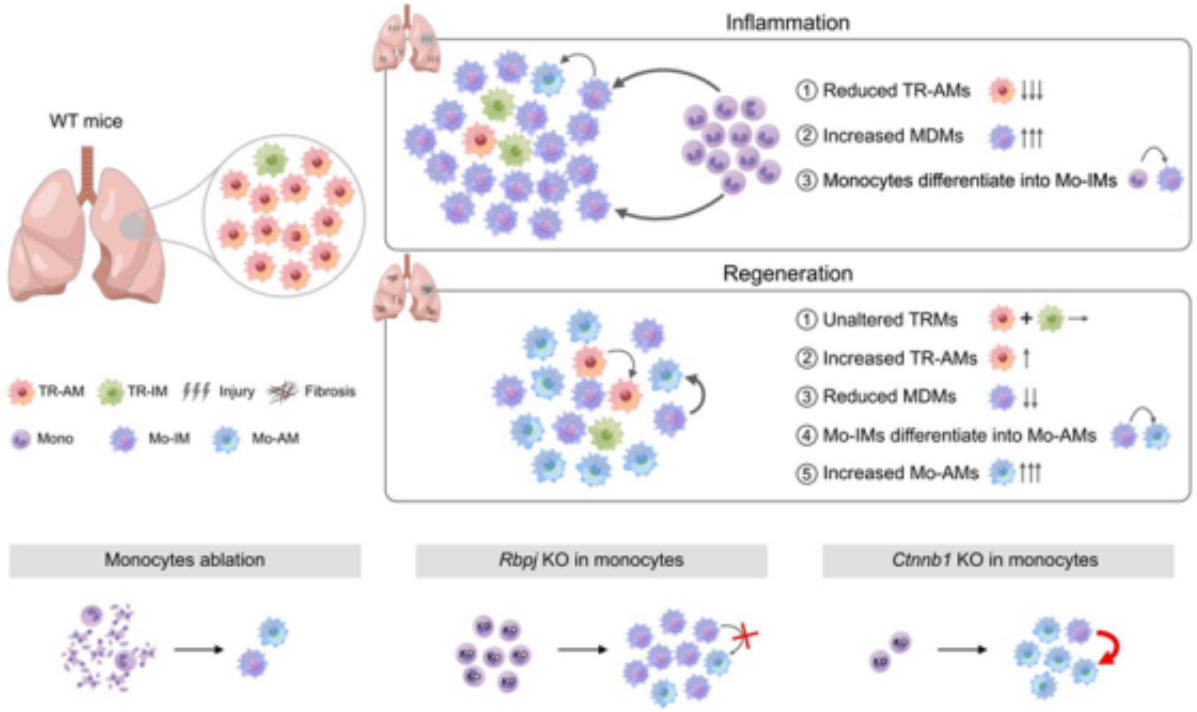
系统与诱导性白喉毒素受体系统结合，构建了可在他莫昔芬诱导后，通过注射白喉毒素特异性清除单核细胞及其后代的小鼠模型。博来霉素损伤前清除单核细胞，导致损伤后肺内单核来源巨噬细胞数量减少。与此相应，肺组织的纤维化程度减轻，胶原沉积减少，成纤维细胞标志物表达下降。这表明，单核细胞来源的巨噬细胞，特别是后期出现的单核来源肺泡巨噬细胞，在驱动肺纤维化进程中起到关键作用。

机制研究发现，Notch与Wnt/β-catenin信号通路在巨噬细胞命运调控中发挥拮抗作用。同时，单细胞转录组富集分析表明，Notch信号通路主要调控巨噬细胞的中间过渡阶段，Wnt/β-catenin信号通路主导成熟肺泡巨噬细胞的功能维持，两条通路的动态平衡决定了巨噬细胞的功能偏向。

这一研究明确了组织驻留巨噬细胞主要参与炎症早期的稳态维持，单核细胞来源巨噬细胞是推动纤维化进展的重要力量，其向肺泡巨噬细胞的转化过程是干预肺纤维化的关键靶点。研究同时鉴定了关键过渡态细胞亚群Mac0及相关调控通路，为肺纤维化的早期诊断与靶向治疗提供了理论依据和潜在靶点。

相关研究成果在线发表在《细胞发现》（*Cell Discovery*）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院等的支持。

论文链接



肺损伤与修复全过程中组织驻留巨噬细胞及单核来源巨噬细胞的动态变化

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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