
科学家揭示肺纤维化病理发生的分子机制

作者：韩扬眉 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4120.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！

科学家揭示肺纤维化病理发生的分子机制。在慢性呼吸系统疾病中，除了肺癌，还有一个致命杀手——特发性肺纤维化，它是一种严重的肺纤维化形式，被称作不是癌症的癌症。据数据显示，确诊后的患者生存期仅2-3年，5年生存率低于30%。

近年来，特发性肺纤维化发病率和死亡率有升高趋势。时至今日，其致病机理、发病原因尚未可知，也无特效药物用于治疗。一直以来，为了攻克这些难题，科学家们不断尝试着各种方法。中科院上海营养与健康研究所研究员钱友存课题组通过系统分析肺纤维化病理组织中微生态的变化，揭示了肺纤维化病理发生的分子机制，为治疗该疾病提供了新的靶点。相关成果2月26日发表在免疫学顶级期刊《免疫》(Immunity)上。

肺部微生态中的大秘密 粘膜微生态一直是当前免疫学领域的研究热点，它已被证明广泛参与多种粘膜组织免疫稳态的维持以及相关疾病的发生。比如，肠道共生菌群是哺乳动物中最具特征的微生态，在肠道免疫发育和肠道生理学中扮演着关键角色；肠道微生态失调将会导致肠道相关疾病，如炎症性肠病或结直肠癌等。然而，肺部微生态却尚未得到很好的探索研究，其对肺内稳态的影响在很大程度上是未知的。论文通讯作者钱友存告诉《中国科学报》，原因在于，以往，肺部通常被认为是无菌的，只有感染时才会有微生物存在。但近年来，随着测序技术的发展，研究人员发现，在正常小鼠肺组织中也存在着相对丰富的微生态菌群。

据临床报告显示，特发性肺纤维化患者的肺部呈现出一种特殊的微生态菌群，研究表明其变化可能与疾病进展有关。不过，被改变的肺部微生态是否导致了特发性肺纤维化的发生，这仍需要进一步研究确定。钱友存介绍，博来霉素诱导的肺纤维化是研究该疾病时广泛应用的模型。研究人员借助该模型，通过抗生素清除肺部菌群的小鼠和无菌小鼠实验，发现当肺部微生态菌群消失时，肺纤维化病理显著减轻。

为验证肺部菌群是否可以诱导肺纤维化，研究人员又做了反向实验。实验之前，该团队通过高通量测序发现，在肺纤维化过程中，肺部拟杆菌属和普雷沃菌属两种细菌明显升高。他们将上述两类细菌放回小鼠肺部，模拟肺内微生态菌群紊乱，结果促发了博来霉素诱导的肺免疫细胞浸润、诸如胶原沉积等细胞外基质的肺纤维化，以及小鼠死亡。

肺部中一些条件致病菌本来较少，一旦疾病发生，这些菌群增多了。

这说明肺纤维化病理组织中菌群发生明显紊乱，而这可能是触发肺纤维化病理，甚至是死亡的关键。钱友存说。捣蛋分子白细胞介素-17B 紊乱的肺部微生态是如何诱发肺纤维化呢？研究人员发现，白细胞介素-17B是关键捣蛋分子，这位原本在白细胞介素17-家族中名不见经传的小家伙却在这里显露锋芒。白介素-17家族细胞因子有6个成员，从白介素-17A到白介素-17F。钱友存团队在粘膜微生态与白介素-17家族细胞因子领域有着深厚的积累，他们发现，肠癌发生过程中紊

乱的微生物菌群可以通过调控白介素-17C的产生促进肠癌的发生;此外，肠道中微生物菌群也可以通过调控白介素-17A的分泌促进肠道损伤修复。

已有研究表明，白介素-17A和白介素-17E可促进肺纤维化，但它们如何表达的机理仍不清楚，该家族其它因子是否参与肺纤维化的发生也还有待确定。研究人员实验发现，肺部微生物生态的变化诱导白介素-17家族细胞因子的产生，相关细菌调控白介素-17B的表达。

那么，白介素-17B是在哪里产生?又在哪里施展拳脚呢?研究人员利用骨髓移植、细胞分选等实验手段表明，在肺纤维化发生过程中，肺泡巨噬细胞孕育了白介素-17B。

此外，他们还发现了两种明显增多的细菌——肺部拟杆菌属和普雷沃菌属可以分泌外膜囊泡，而其携带的脂多糖和脂蛋白等成分能刺激TLR-MYD88信号传导，从而促进白介素-17B的表达。

疾病发生的最后一步，则是团伙作战的结果。研究人员解释，白介素-17B可直接作用于肺部上皮细胞，进而诱导下游基因的表达，促进中性粒细胞的招募以及Th17细胞的分化(在自身免疫疾病、炎症疾病和癌症中发挥着重要的作用，可分泌白介素-17A)，最终致使肺部严重炎症损伤和肺纤维化的发生。白介素-17家族研究未完待续

白介素-17家族细胞因子在炎症反应的发生发展中不可忽视。钱友存说。白介素-17家族细胞因子在机体免疫系统中发挥着重要作用，它们可以诱导细胞分泌活性分子促进机体抵抗多种病原体的感染，但同时也有邪恶的一面，当机体产生由于多种遗传和环境因素所导致的慢性炎症时，它们又会加速多种慢性疾病的病程。

科学家们正致力于研究白介素-17家族细胞因子对于不同炎症反应的调控机制。目前，白介素-17A是家族中最具代表性的，也是被研究的最为清楚的成员。在基础研究方面，白介素-17A的功能做得比较充分。而就肺纤维化而言，我们在临床病人样本里看到白介素-17B和白介素-17A均为上调，但它们究竟发挥什么作用，应用在哪些场景中，还需要临床去研究，它们可成为临床治疗的重要靶标。钱友存表示，另外，通过揭示肺部菌群在调节肺粘膜相关疾病，尤其是肺纤维化中的功能及其作用机制，也为相关研究和疾病的临床治疗提供了新思路。

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](https://www.iikx.com)转发