研究发现肺纤维化治疗新策略

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/41378.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！

研究发现肺纤维化治疗新策略。2026年8月3日，中国科学院上海药物研究所联合上海交通大学医学院临床医学研究院、复旦大学、同济大学附属上海市肺科医院等团队，在国际权威期刊《信号转导与靶向治疗》（Signal Transduction and Targeted Therapy, STTT）发表了一项关于治疗特发性肺纤维化的重要研究成果。研究首次揭示Wnt信号通路中关键蛋白BCL9在特发性肺纤维化（IPF）发生发展中的核心作用，并成功研发出具有转化潜力的新型多肽抑制剂hsBCL9Z96，为这一难治性肺部疾病的治疗开辟了新路径。

IPF的治疗困境：直面不是癌症的癌症

IPF是一种病因不明、进行性发展的间质性肺疾病。患者肺部逐渐形成不可逆的永久性疤痕，导致呼吸困难，确诊后平均生存期仅2-3年，因此被形象地称为不是癌症的癌症。目前，临床缺乏能够逆转肺纤维化的有效手段，现有药物仅能延缓疾病进展。面对这一巨大的未满足临床需求，探索更安全、更有效的新靶点与新治疗策略，已成为该领域亟待突破的瓶颈。

另辟蹊径：锁定Wnt通路中的明星靶点BCL9

既往研究表明，Wnt/β-catenin信号通路异常激活是驱动IPF进展的核心机制之一。然而，直接抑制该通路的关键分子往往会因干扰其正常生理功能而引发严重的毒副作用，导致相关药物研发屡屡受挫。本研究团队另辟蹊径，将研究焦点锁定在该通路中一个特异性调控组分——BCL9蛋白。BCL9作为通路核心蛋白β-catenin的转录共激活因子，特异性增强其下游促纤维化基因的转录活性。更重要的是，BCL9与β-catenin的相互作用界面具有结构独特性，为开发特异性抑制剂提供了新策略和理论基础，有望在阻断致病信号的同时，最大程度维持该通路的正常生理功能。

机制解析：重塑肺部免疫微环境，调控成纤维细胞肌-脂表型转化

通过严谨的临床样本分析和一系列动物、细胞实验，研究团队发现：BCL9在IPF患者及模型小鼠的肺巨噬细胞中显著升高；无论是通过基因手段敲除巨噬细胞中的Bcl9基因，还是使用团队自主研发的候选多肽药物hsBCL9Z96进行药理抑制，均能显著缓解小鼠肺纤维化程度；靶向抑制BCL9可阻断巨噬细胞内的MerTK-ERK-SPP1信号轴，有效阻止巨噬细胞向促纤维化的M2表型极化，从而减少关键促纤维化因子TGF-β1的分泌。

进一步研究发现，BCL9抑制带来的病理改善不仅限于抑制纤维化的进展。研究首次阐明，除了调控巨噬细胞表型外，抑制BCL9功能还可以通过巨噬细胞-成纤维细胞通讯轴调控成纤维细胞肌-脂表型的转化。作为肺泡Ⅱ型上皮细胞（AT2细胞）的支持细胞，脂成纤维细胞的增加促进了具

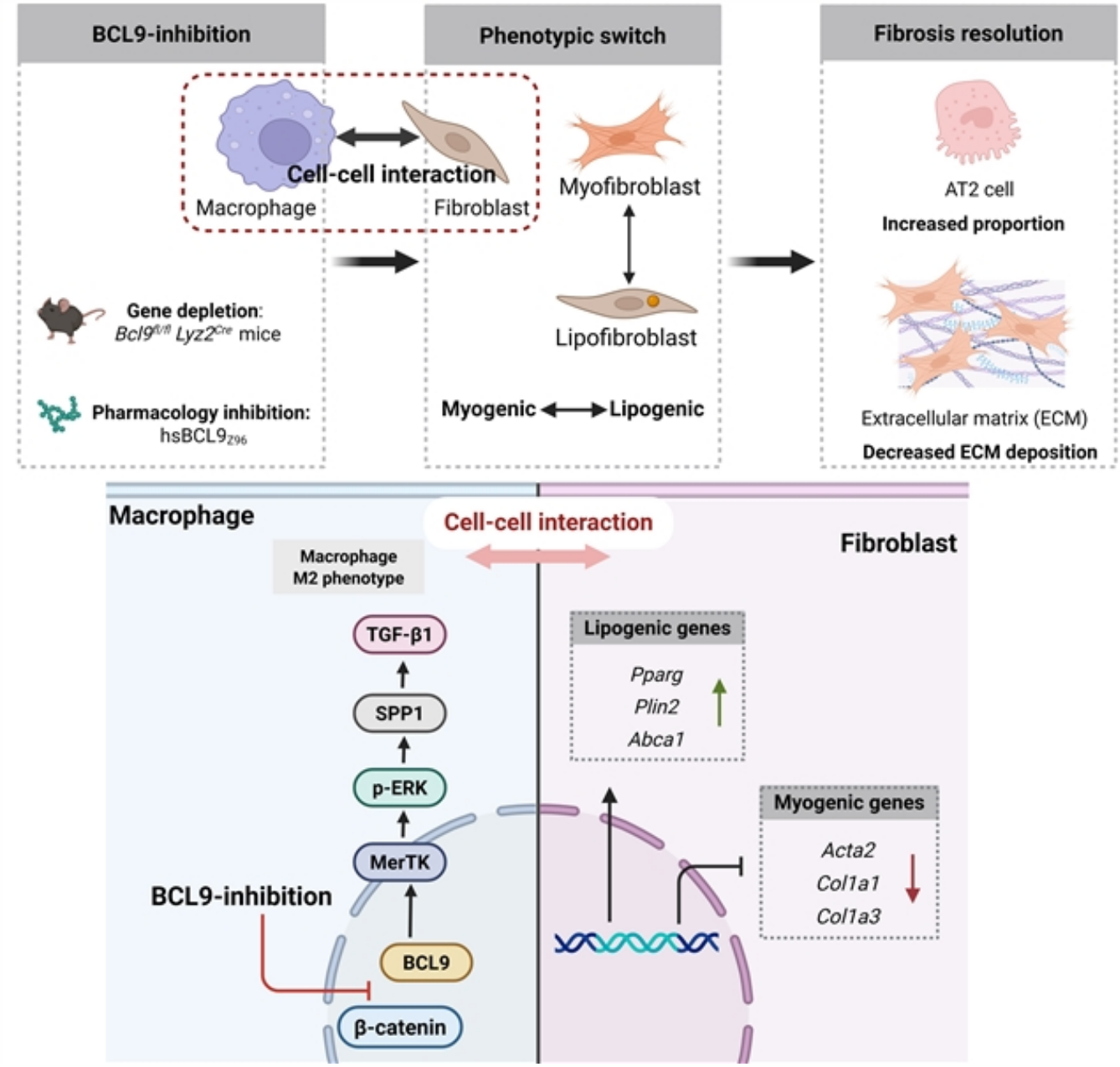
有再生功能的AT2细胞的增殖，为肺组织修复创造了有利的微环境。

转化验证：人源模型数据支持临床转化前景

为探究研究成果的临床相关性和价值，团队在IPF患者来源的原代细胞和人源细胞系模型上进行了功能性验证。结果表明，hsBCL9Z96这一具有First-in-Class潜力的候选多肽分子，能够有效抑制人源巨噬细胞的M2极化，并诱导人肺成纤维细胞肌-
脂表型的转化，表明该候选药物具有潜在的临床应用价值，展现了其良好的临床转化前景。

值得关注的是，此项针对BCL9的研究是团队在肺纤维化领域的系统性布局之一。研究团队此前在《美国呼吸细胞与分子生物学杂志》（American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, AJRCMB）上发表的成果，首次揭示了血管性血友病因子（von Willebrand factor, VWF）通过调控内皮功能加重肺纤维化的新机制。这两项工作分别从免疫微环境调控（BCL9）和血管内皮损伤修复（VWF）两个维度，深化了对肺纤维化复杂发病机制的理解。

上海交通大学医学院博士后、上海药物所与复旦大学2025届联培毕业生王雯婕，上海市肺科医院张苑教授，桂林医科大学何凤莲博士，上海药物所与南京中医药大学联培硕士研究生孙丽，复旦大学硕士毕业研究生李慧瑜为本论文共同第一作者。上海交通大学医学院王炳顺教授、上海药物所宫丽崑研究员、复旦大学朱棣教授和王明伟教授为该研究的共同通讯作者。该研究获得了国家和上海市等基金项目支持。（来源：中国科学院上海药物研究所）



相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41392-026-02753-x

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。
作者：张苑等 来源：《信号转导与靶向治疗》

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