

肺纤维化治疗的前沿进展与未来策略



尹嘉宁¹, 刘忆颖², 万 慧², 刘 菲³, 李海军²

1. 吉林大学第一医院小儿呼吸科 (长春 130021)
2. 吉林大学第一医院肿瘤免疫实验室 (长春 130021)
3. 吉林大学第一医院产科 (长春 130021)

【摘要】肺纤维化 (PF) 是一种以肺组织慢性炎症和纤维化为特征的致命性疾病, 其中以特发性肺纤维化 (IPF) 最为常见。肺纤维化通常不可逆, 临床主要使用吡非尼酮和尼达尼布延缓疾病进展, 但停药后肺功能迅速恶化。肺移植是根治 PF 的唯一手段, 但供体稀缺和高风险严重限制了手术的开展。近年来, 基础研究聚焦于 PF 的发病机制, 包括上皮损伤修复异常、TGF- β /Wnt 信号通路失调及线粒体功能障碍等, 为靶向治疗提供新方向。PF 的新兴治疗策略包括靶向信号通路药物、干细胞疗法、免疫治疗、lncRNA 调控及纳米药物递送系统等。然而, 临床转化仍面临挑战, 需进一步优化治疗策略以实现疾病逆转, 未来研究也应深入探索各种治疗手段的分子机制。本文系统介绍了国内外 PF 治疗研究进展, 为研发提供一定参考。

【关键词】肺纤维化; 特发性肺纤维化; 肺移植; 发病机制; 靶向治疗

【中图分类号】R 563.9 **【文献标识码】**A

Frontier progress and future strategies in the treatment of pulmonary fibrosis

YIN Jianing¹, LIU Yiyang², WAN Hui², LIU Fei³, LI Haijun²

1. Department of Pediatric Respiratory, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China
 2. Laboratory for Tumor Immunology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China
 3. Department of Obstetrics, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China
- Corresponding author: LI Haijun, Email: hjli2012@jlu.edu.cn; LIU Fei, Email: liuf2012@jlu.edu.cn

【Abstract】Pulmonary fibrosis(PF) is a fatal disease characterized by chronic inflammation and fibrosis of lung tissue, with idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) being the most common. At present, fibrosis cannot be reversed, and the primary drugs used in clinical practice to slow down disease progression are pirfenidone and nintedanib. However, lung function deteriorates rapidly once the treatment is discontinued. Lung transplantation is the only curative treatment for PF, but the scarcity of donors and high risks significantly limit the feasibility of the procedure. In recent years, research has focused on the pathogenesis of PF, including epithelial injury and impaired repair, dysregulation of the TGF- β /Wnt signaling pathways, and mitochondrial dysfunction, providing new directions for targeted therapy. Emerging strategies, including targeted signaling pathway inhibitors, stem cell therapy, immune modulation, lncRNA regulation, and nanodelivery systems,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202504089

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81970529); 吉林省科技计划项目 (YDZJ202201ZYTS072); 吉林省卫生健康科技能力提升计划项目 (2021JC007)

通信作者: 李海军, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: hjli2012@jlu.edu.cn

刘菲, Email: liuf2012@jlu.edu.cn

have demonstrated potential therapeutic value of PF. However, clinical translation still faces challenges, and further optimization of treatment strategies is needed to achieve disease reversal. Future research should also explore the molecular mechanisms of various therapeutic approaches in depth. This article systematically introduces the research progress of PF treatment at home and abroad, and provides certain reference for new drug development.

【Keywords】 Pulmonary fibrosis; Idiopathic pulmonary fibrosis; Lung transplantation; Pathogenesis; Targeted therapy

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是一种以肺间质及肺泡壁的慢性炎症和过度纤维化为特征的肺部疾病^[1]。其主要特征为肺组织结构、成分和硬度发生显著变化, 导致肺功能恶化。始于肺泡上皮细胞损伤, 随后免疫细胞募集并被激活, 最终导致创伤后异常修复^[2]。PF 分为特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 和继发性 PF。IPF 是一种由遗传和环境因素共同作用引起的进行性肺部疾病, 多见于中老年人, 呈进行性加重, 预后较差^[3]。根据全球流行病学研究, IPF 的患病率为 13~20 人/10 万, 且随着年龄增长显著增加, 70 岁以上人群的发病率高达 35 人/10 万以上, IPF 的死亡率较高, 预后较差^[4-7]。我国 IPF 的发病率约为 1~5 人/10 万, 且随着人口老龄化和环境污染问题的加剧, 发病率呈逐年上升趋势^[8-9]。IPF 的主要特征是肺泡上皮细胞损伤, 导致成纤维细胞异常增殖和胶原沉积, 最终导致肺间质纤维化。继发性 PF 有多种诱发因素, 包括环境与职业因素、感染因素、药物或毒素诱导、放射损伤和结缔组织病^[10]。PF 死亡率高并严重影响患者生活质量, 该疾病涉及肺泡结构破坏、肺顺应性降低、气体交换受损, 最终可能导致呼吸衰竭和多器官损伤。大多数患者只能通过抗纤维化药物延缓疾病进展, 但不能根治和逆转 PF^[11]。肺移植手术是 PF 唯一可能的根治手段, 但供体稀缺和高风险严重限制了该技术的开展^[12]。目前 PF 患者急需更具性价比的治疗手段。本文综述 PF 治疗方法研究进展, 总结相关新兴治疗策略, 为治疗 PF 的创新药物研发提供参考。

1 肺纤维化的发病机制

1.1 上皮细胞损伤与修复异常

作为肺部重要的保护屏障, 肺上皮细胞在调控损伤后的先天免疫应答及组织修复过程中发挥关键作用。PF 的发病机制复杂且受到多因素影

响, 但其临床表型和病理特征基本相似。一般而言, 肺泡巨噬细胞炎症和上皮细胞损伤是 PF 的早期病变, 随后成纤维细胞增殖并在细胞因子的作用下激活为肌成纤维细胞, 导致过量的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积^[13]。肺泡组织的异常修复导致的渐进性瘢痕形成是引发 PF 的核心机制。在这一过程中, 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是重要的环节, 可被多种细胞内信号通路激活。肺组织中存在运动纤毛和初级纤毛 2 种类型的纤毛, 初级纤毛来源于肺泡上皮细胞, 是一种非运动性、天线状的突起, 作为高度保守的感觉细胞器, 能够感知和整合细胞外信号以调控细胞活动。研究表明, 在生理和病理环境中, EMT 进程与初级纤毛的形成之间存在复杂的相互作用^[14]。成纤维细胞在伤口愈合中发挥关键作用。功能失调的成纤维细胞可通过分泌促炎细胞因子在细胞微环境中引发持久的炎症状态, 驱动免疫细胞的积累并阻碍伤口修复^[15]。因此, PF 的发生不仅是上皮损伤和成纤维细胞的异常激活, 还涉及上皮细胞与成纤维细胞之间的相互作用。

1.2 纤维化相关信号通路

转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 主要来源于肺泡巨噬细胞, 是驱动成纤维细胞向肌成纤维细胞分化并诱导纤维化相关基因表达的关键介质。慢性或失控的炎症是 PF 的显著特征之一^[16]。NLRP3 炎性小体的组装能够触发 Caspase-1 的活化, 从而促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-18 的成熟与释放, 进而引发持续性炎症。IL-1 β 可直接刺激成纤维细胞 ECM 的合成, 或增强 TGF- $\beta 1$ 信号通路, 加速纤维化进程。此外, NLRP3 炎性小体的活化不仅推动炎性因子的分泌, 还可诱导巨噬细胞焦亡、EMT 及成纤维细胞活化和分化, 从而推动 PF 进展^[17]。Notch 信号通路在肺的发育、分化及损伤修复过程中起着关键作用, 该信号通路

通过激活四种 Notch 受体 (Notch 1–4) 介导^[18–19]。Wasnick 等^[20]在 PF 中观察到持续性和广泛的肺泡损伤,会通过 Notch1 激活导致 II 型肺泡上皮细胞 (alveolar epithelial cell type II, ACE II) 大规模增殖和去分化,引发反复的肺泡上皮损伤及修复,最终导致 PF 的恶性循环。*Wnt* 相关的异常发育基因表达被广泛认为参与了 IPF 的病理性创伤修复过程,该过程源于反复发生的肺泡上皮损伤。Bayati 等^[21]研究发现多能干细胞在 IPF 小鼠模型中的治疗潜力,多能干细胞可以调节 *Wnt* 信号通路相关因子的异常表达,从而发挥抗纤维化作用。有研究对小鼠 PF 模型进行了单细胞 RNA 测序和单细胞染色质可及性测序,发现 RUNX2 是调控纤维化相关基因表达的关键因子^[22]。在 IPF 患者肺组织匀浆中, RUNX2 的表达水平显著上调,且 RUNX2 的表达水平与疾病严重程度呈正相关^[23]。Wang 等^[24]发现在 A549 细胞中 TGF- β 显著上调 RUNX2 和 MMP7 蛋白表达。IPF 患者肺部存在一种上皮–间质转化相关的中间状态的肺泡干细胞,小鼠纤维化肺组织及 IPF 患者体内,这类细胞中双调蛋白 (AREG) 的表达显著升高。IPF 患者血清中 AREG 水平越高,肺功能恶化程度越严重^[25]。因此,PF 的发生与多种信号通路的异常激活密切相关,靶向调控这些信号通路可能为 IPF 的治疗提供新思路。未来研究应进一步探索其具体机制,以开发更有效的抗纤维化策略。

1.3 氧化应激与线粒体功能障碍

线粒体功能异常是 PF 的主要诱因之一。线粒体功能障碍会增加线粒体活性氧的产生,导致氧化应激,最终导致细胞损伤^[26]。线粒体自噬是一种特异性的自噬过程,能够清除受损或功能异常的线粒体,在线粒体质量控制方面起关键作用^[27]。线粒体自噬水平下降与 PF 的病理状态密切相关,尤其在老化肺组织中尤为明显。此外,使用线粒体靶向辅酶 Q10 预处理可显著降低氧化还原损伤,稳定线粒体膜电位,并激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,从而缓解 PF,进一步阐明线粒体自噬在 PF 中的分子机制^[28]。因此,线粒体功能障碍及其引发的氧化应激、铁沉积和 mtDNA 释放在 PF 的发生和发展中起重要作用,而 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在维持线粒体稳态、减轻氧化损伤及缓解 PF 方面具有关键调控作用。

1.4 遗传与表观遗传因素

PF 的发生受到环境、遗传和表观遗传等因素的调控。且有证据表明,遗传和表观遗传之间存在相互作用^[29]。表观遗传是指在不改变 DNA 核苷酸序列的前提下,通过化学修饰以及其他调控机制来调控基因表达的过程^[30]。表观基因组在个体发育过程中至关重要,并在成体生物体中同样具有重要作用。表观基因组学研究发现异常的表观遗传影响,如 DNA 甲基化对 IPF 的影响最为直接。DNA 甲基化微阵列结果显示 IPF 患者肺组织样本中 DNA 甲基转移酶的表达显著高于健康肺组织,同时 IPF 成纤维细胞整体 DNA 甲基化模式表现出显著的异质性^[31]。一项针对 IPF 患者肺组织的全基因组 DNA 甲基化研究发现,胞嘧啶–磷酸–鸟嘌呤位点甲基化水平与 IPF 患者细胞黏附、分子结合、化学稳态、表面活性剂稳态等发病机制密切相关^[32]。

2 药物治疗策略

2.1 糖皮质激素与免疫抑制剂

糖皮质激素、免疫抑制剂以及粘液溶解剂的联合方案被广泛应用于 IPF 患者,以期减少肺部炎症、抑制免疫过度反应并改善呼吸功能^[33]。糖皮质激素通过减少免疫反应、减轻炎症反应以及抑制过度的纤维化过程,可能对缓解急性加重症状有一定帮助。特别是在急性加重的初期,糖皮质激素能迅速起效,缓解呼吸急促、咳嗽等症状。但有研究发现在 IPF 急性加重患者中,添加环磷酰胺静脉冲击联合糖皮质激素治疗增加了 3 个月的全因死亡率^[34]。类固醇治疗的最佳剂量和持续时间仍然存在争议,部分原因是类固醇可能引发的不良反应,如感染、胃肠出血和糖尿病^[35]。高剂量类固醇可能对某些由自身免疫引起的疾病具有一定疗效,但对 IPF 患者则没有明显效果。在胃食管反流引起的急性加重情况下,类固醇的疗效也可能非常有限^[36]。类固醇的使用剂量范围从 0.5 mg/kg/d 到 1 000 mg/d 的甲基泼尼松龙不等,治疗持续时间从 3 d 到数周不等,减药方案在各机构间差异较大,联合治疗方案缺乏标准化^[37]。因此,了解高剂量与低剂量类固醇治疗的疗效差异,以及治疗持续时间和减药方案对疗效的影响,对于优化患者预后和最大程度减少并发症具有重要意义。

2.2 抗纤维化药物

吡非尼酮和尼达尼布是经美国食品药品监督管理局批准的仅有的两种抗纤维化药物，它们通过不同的机制减缓疾病进展^[38-39]。吡非尼酮通过抑制炎症反应、清除氧自由基及阻断纤维化进程，减少肺组织损伤，从而延缓肺功能恶化。尼达尼布作为一种酪氨酸激酶抑制剂，主要通过抑制成纤维细胞增殖、迁移及血管生成，减缓纤维化过程^[40]。抗纤维化治疗是 IPF 及部分其他进行性 PF 的主要治疗策略，其中尼达尼布和吡非尼酮可使肺活量年下降率减少约 44%~57%^[41]。口服吡非尼酮可延缓 IPF 患者的肺功能恶化，并降低其死亡概率。然而，系统性暴露也可能带来显著的副作用，包括恶心、皮疹、光敏感、体重减轻和疲劳^[42]。尼达尼布也可显著减少 IPF、其他进展性纤维化患者的用力肺活量（forced vital capacity, FVC）年下降率^[43]，在 IPF 患者和具有严重气体交换障碍的患者中的疗效与轻度疾病患者相当。然而，这些药物只能减缓疾病进展，无法停止或逆转疾病^[44]。有研究显示，60 mg 溶血磷脂酸受体 1 拮抗剂 Admilparant 可显著减缓 IPF 患者肺功能的下降^[45]。使用中和抗体有效地阻断 AREG，可以显著抑制小鼠 PF 的发生和发展，提高生存率，表明抗 AREG 抗体在减缓 IPF 进展方面的治疗潜力^[46]。Zhao 等^[47]开发了一种新颖的吸入式肿瘤靶向型 siRNA 纳米药物，该纳米粒经吸入后可有效地沉积在肺部肿瘤区，减少全身暴露引起的不良反应，表现出良好的有效性和安全性，在治疗呼吸系统疾病方面具有一定的应用前景。总体而言，现有抗纤维化药物虽能延缓病程，但难以逆转疾病，开发新型药物和给药方式可能改善 PF 的治疗效果并降低副作用。

2.3 氧气治疗与肺康复

PF 患者常伴有睡眠呼吸障碍（sleep-disordered breathing, SDB），与较差的预后相关。氧气治疗（氧疗）是 PF 一种常见的治疗手段，旨在改善患者的氧合状态，缓解呼吸困难，增强生活质量。随着 PF 的疾病进展，患者的肺部逐渐无法有效吸收氧气，导致体内氧气供应不足。氧疗通过外部提供氧气，帮助机体维持足够的氧气水平，减少低氧血症的发生^[47]。持续气道正压通气和夜间氧疗治疗 SDB，在 IPF 患者中具有好的耐受性和较高的依从性^[48]。

标准氧气疗法和高流量鼻插管氧气疗法可改善 PF 患者的运动能力和健康相关生活质量^[49]，但关于其缓解呼吸困难及改善生存率的作用，目前尚无确切结论^[50]。

2.4 肺移植

PF 患者肺移植前需进行复杂的评估，其中死亡风险和移植后生存率是关键的评价因素。此外，可能导致其他并发症，如心脏功能障碍、胃食管反流病、糖尿病和肥胖等，也应纳入考虑范畴^[51]。有研究显示 1990 年至 2016 年接受肺移植的患者，出现 159 例恶性肿瘤，较普通人群高 5.6 倍^[52]。1963 年，密西西比大学完成了首例人类肺移植手术^[53]，但手术效果不佳，患者仅存活了 18 d。直到 20 世纪 80 年代，随着环孢素的应用以及外科手术技术的不断优化，这一领域才迎来突破，部分接受肺移植的患者首次实现了长期存活^[54]。供体短缺是肺移植的重点问题，肺移植手术可选择单侧或双侧移植。单侧移植的优势在于等待时间短、手术操作简单，且术后并发症率较低，同时还能实现一位捐献者挽救两位患者。但是数据表明，双侧肺移植在长期生存率方面优于单侧移植^[55]。活体肺叶移植最初由南加州大学的研究团队率先成功开发，并于 1998 年引入日本，以解决器官捐献严重短缺的问题^[56]，该项技术已广泛应用于肺移植方案中。研究发现尽管使用尺寸不足的移植植物会增加重度原发性移植植物功能障碍的发生风险，但其生存率与非尺寸不足组并无显著差异^[57]。体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）适用于在其他呼吸支持无效或出现血流动力学不稳定、病情严重且供肺相对易获取的肺移植候选者中，有效帮助患者度过供肺等待期^[58-59]。综上所述，肺移植作为 PF 患者的重要治疗手段，其决策过程需综合评估多种风险因素，而技术进步和移植策略的优化不断提升患者的生存预后。

3 新兴治疗策略

3.1 靶向信号通路的药物开发

氧化损伤是 PF 的主要诱因之一，肺泡巨噬细胞中的氧化应激在促进纤维化发展中起着不可或缺的作用。SLC15A3 介导巨噬细胞先天免疫的多条信号通路，并且在肺部高表达。SLC15A3 缺

失会增强巨噬细胞的抗氧化应激反应,这依赖于 p62-NRF2 轴的调控,从而平衡肺微环境并减缓了 BLM 诱导的 PF 进程^[60]。IL20Rb 通过促进致纤维化巨噬细胞极化发挥致纤维化作用,IL20Rb 可能成为 IPF 的潜在治疗靶点^[61]。研究证实激活胰高血糖素样肽-1 受体在体外抑制了成纤维细胞的活化,并在体内改善了硅诱导的 PF^[62]。在 PF 过程中,溶血磷脂酸受体 1 (lysophosphatidic acid receptor 1, LPAR1) 激活与成纤维细胞的募集、活化/增殖和存活有关,同时还可诱导上皮细胞凋亡,加速 PF 进程。在评估抗 IPF 治疗的二期研究中,口服第二代 LPAR1 拮抗剂 60 mg 能够减缓肺功能的下降,且安全性良好、耐受性好,支持在三期临床试验中进一步评估^[45]。通过深入理解氧化损伤、免疫细胞调节和细胞自噬等机制,可能发现新的治疗靶点,如 SLC15A3、IL20Rb、LPAR1 等,这些靶点可能为 IPF 及其他类型的 PF 提供有效的治疗策略。随着靶向治疗临床研究的不断推进,未来有望为患者带来更为精准和有效的治疗选择。

3.2 干细胞与再生医学治疗

肺脏由肺泡和气道(支气管树)组成,负责气体交换。肺组织具有高度的区域特异性结构,其不同的功能区域(如气道、肺泡区)内分布着特定的干细胞群,这些干细胞在肺组织损伤后驱动再生过程。组织修复需要高度协调的细胞响应损伤。在肺部,AEC II 作为干细胞,既能自我更新,又能分化为 I 型肺泡上皮细胞(AEC I 细胞)。在离体肺组织和活体小鼠中对荧光标记的 AEC II 细胞进行纵向成像,发现抑制 AEC II 细胞的迁移不仅会影响 AEC II 和 AEC I 细胞的再生,还会削弱其在肺泡之间的移动能力^[63]。近年来,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在临床前研究中的积极结果也表明,它们可能成为管理 IPF 等慢性肺部疾病的潜在治疗方法^[64]。MSCs 包括脐带来源的 MSCs (umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UCMSCs) 和胎盘来源的 MSCs (placental-derived mesenchymal stem cells, PLMSCs), 均已在 IPF 治疗的临床试验中得到应用。研究证实 UCMSCs 诱导 M2 型巨噬细胞极化能力强于 PLMSCs, 因而抗纤维化能力更显著,在肺损伤治疗中表现更加出色^[65]。有研究发现与远端气道细胞相比, IPF 患者小支气管区域的基

底细胞(basal cells, BCs)未表现出细胞衰老表型,保留了与健康对照相当的增殖与分化潜能。3 例晚期 IPF 患者经过自体 BCs 移植治疗后,显著改善了肺容量及小气道功能^[66]。Zhang 等^[67]从 IPF 患者中克隆并扩增 P63 阳性祖细胞,开展了一项开放标签、剂量递增的自体祖细胞移植临床试验,中高剂量组给药患者的肺气体交换功能和运动耐力均有显著改善,部分患者蜂窝样病灶有所缓解。可见干细胞在肺部修复中的潜力已初步显现,为 IPF 等慢性肺病的再生治疗提供了新的思路与可能路径。

3.3 免疫调控治疗

巨噬细胞在免疫系统中发挥关键作用,能够根据不同刺激转化为促炎性(M1)或抗炎性(M2)巨噬细胞,从而影响 IPF 的发生和发展^[68]。由于免疫细胞在纤维化中的作用,它们成为抗纤维化治疗的有吸引力的靶点。M1 巨噬细胞分泌炎性细胞因子和介质,导致早期肺损伤和纤维化,而 M2 巨噬细胞则通过释放抗炎细胞因子来促进组织修复和纤维化^[69]。开发 IPF 的新型治疗方法需要深入理解 IPF 中巨噬细胞极化的相关机制。烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT)是一种细胞因子,有研究报告其为肺部疾病的生物标志物,单细胞 RNA 测序显示, IPF 患者的单核细胞/巨噬细胞中 NAMPT 的表达明显高于其他肺部细胞,在小鼠单核细胞/巨噬细胞中敲除 NAMPT 显著缓解了 BLM 诱导的小鼠 PF,减少了 M2 型巨噬细胞的浸润^[70]。由于调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg 细胞)具有抗炎作用并能分泌 TGF- β , 其在 BLM 诱导的 PF 中的功能仍存在争议。Treg 细胞在 PF 早期阶段具有损害作用,而在晚期则可能具有保护作用。Th17 细胞和 Th2 细胞,通过分别分泌 IL-17A 和 IL-4、IL-13 等 2 型细胞因子,会加剧 BLM 诱导的炎症反应和 PF。中和 IL-17A 或敲除 IL-13 基因的小鼠,其炎症与纤维化反应均得到改善。相反, Th1 细胞则被发现具有缓解纤维化的作用^[71-73]。有临床研究指出 IPF 患者 PD-1 表达显著升高,同时 Treg 细胞比例下降, TGF- β 含量增加^[74]。在 BLM 诱导的小鼠 PF 模型中,气管支气管淋巴结明显肿大,并表现出 PD-1 和 PD-L1 mRNA 水平升高, PD-1 抑制剂帕博利珠单抗在该模型中表现出抗纤维化作用^[75]。

综上所述,针对免疫细胞及其相关信号通路的调控,特别是PD-1/PD-L1轴的干预,为IPF的治疗提供了新的潜在策略,值得进一步深入研究和临床验证。

3.4 lncRNA在肺纤维化治疗中的应用

成纤维细胞是IPF的关键效应细胞。在肺微环境中的促纤维化分子作用下,成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,后者合成并过度积累ECM成分,最终导致IPF^[76]。在这些促纤维化分子中,不仅包括蛋白质,还涉及多种RNA分子,包括编码RNA(mRNA)和不同类型的非编码RNA(ncRNA)^[77]。长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸的调控性非编码RNA,虽然其通常不编码蛋白质,但能够调控多种生物学过程。在纤维化相关研究中,已有多种lncRNA被证实参与了不同器官的纤维化过程,如肝脏、肺、心脏和肾脏。Zhang等^[77]利用全转录组分析筛选出在人肺成纤维细胞中差异表达lncRNA,发现高表达的LINC00941通过募集RBP调控成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,并靶向巨噬/自噬过程,为与自噬相关的IPF治疗策略提供潜在的靶点。Wu等^[78]发现抑制8-氧鸟嘌呤DNA糖基酶1(8-oxoguanine DNA glycosylase 1, OGG1)可部分激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬和延缓M2巨噬细胞极化来保护PF。研究表明,lncRNA SNHG1在小鼠纤维化肺组织及TGF- β 1处理的成纤维细胞中均呈过表达状态。上调lncRNA SNHG1的表达可促进成纤维细胞的迁移和侵袭,并分泌纤维化相关分子^[79]。因此,lncRNA有望成为PF治疗的新靶点,为IPF的精准治疗提供新的思路。

3.5 纳米技术与药物递送系统

PF的传统治疗手段往往存在靶向性差、药物半衰期短、副作用大等问题,而纳米技术可以通过提高药物递送的精准性、增强药物的生物利用度、降低全身毒性等方式,改善治疗效果。脂质纳米粒子(lipid nanoparticles, LNP)作为一种已建立的非病毒基因治疗载体,凭借其在mRNA疫苗领域的临床成功获得了广泛关注^[80]。负载mRNA的LNP可经雾化途径到达呼吸道上皮细胞,并在肺部优先积累和滞留^[81]。Zheng等^[82]开发了一种特异性结合TRB3蛋白的肽纳米纤维,体内外实验结果证实通过干扰TRB3/p62相互作用

用来调控自噬,可能是一种治疗IPF的有效策略。Massaro等^[83]研究发现通过气管内给药递送荧光素酶mRNA-LNP,结果显示其在肺部特异性富集,并且在48h后信号仍然明显,使用LNP递送mRNA进入肺组织将是一种有前景的治疗策略。Bai等^[84]构建的iLNP-HP08LOOP体系,采用高比例的辅助脂质、酸性透析缓冲液以及辅料增强的雾化缓冲液,在稳定性及肺部mRNA表达方面表现出优异性能。有研究开发了一种可吸入、靶向肌成纤维细胞且对pH响应的脂质体(FL-NI),用于高效共递送临床常用抗纤维化药物尼达尼布和小干扰RNA Si-IL11,FL-NI通过无创吸入方式使肺部药物递送效率提高了117.8%,还在未引起系统毒性的情况下,成功重塑了异常的免疫微环境^[85]。线粒体通透性转换孔开放是IPF中AECIIs损伤的重要标志。Lu等^[86]发现三维结构可电离脂质与环孢素D结合,以及小干扰RNA可下调线粒体钙摄取蛋白表达,据此构建了用于治疗IPF的3D-LNP/siMCU纳米粒。与常用的MC3脂质基纳米系统相比,优化后的纳米粒表现出对IPF更优的治疗效果。总之,纳米技术在PF治疗中可能具有一定优势,通过不断优化纳米载体设计、提高递送效率并降低副作用,未来有望为PF患者提供更加精准和高效的治疗方案。

4 结语与展望

综上所述,吡非尼酮和尼达尼布是目前仅有的两种被批准用于治疗纤维化的药物,然而,一旦停止使用这两种药物,患者的肺功能便会迅速恶化。更重要的是,吡非尼酮和尼达尼布无法逆转疾病进程,因此,肺移植成为唯一可行的治疗方案。然而,由于年龄及合并症的限制,肺移植仅适用于少数患者。PF的新兴治疗策略包括靶向信号通路药物、干细胞疗法、免疫治疗、lncRNA调控及纳米药物递送系统等。IPF的未来研究方向主要集中在新型药物研发和精准治疗策略上,未来研究也应深入探索各种治疗手段的分子机制。

随着近年来人工智能(AI)的兴起,AI技术已渗透到药物研发全过程,包括靶点筛选、分子设计及临床方案设计。抗纤维化新药Rentosertib的作用机制通过抑制TNIK信号传导,阻止肺纤维化进程。该药物的研发利用就是通过AI分析

数百万种化合物库,直接发现了其具有针对 TNIK 异常激活的作用。随着计算机算力的提高和算法的优化,再结合国内外基因组、蛋白组以及微生物组大数据分析,通过深入理解氧化损伤、免疫细胞调节和细胞自噬等机制,可能发现新的治疗靶点。随着这些靶向治疗的临床研究不断推进,未来有望为患者带来更为精准和有效的治疗选择。因此,为了开发更有效的治疗方法,必须深入了解 IPF 的发病机制和病理生理学,探索更有效的治疗策略已成为 IPF 研究领域的紧迫任务。

伦理声明:不适用

作者贡献:文献查找:尹嘉宁、刘忆颖、万慧、刘菲;论文撰写:尹嘉宁;研究指导、论文修改:李海军、刘菲;资金支持:李海军、尹嘉宁

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Volkman ER, Denton CP, Kolb M, et al. Lysophosphatidic acid receptor 1 inhibition: a potential treatment target for pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2024, 33(172): 240015. DOI: [10.1183/16000617.0015-2024](https://doi.org/10.1183/16000617.0015-2024).
- 2 Jin H, Park SY, Lee JE, et al. GTSE1-driven ZEB1 stabilization promotes pulmonary fibrosis through the epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Mol Ther*, 2024, 32(11): 4138–4157. DOI: [10.1016/j.ymthe.2024.09.029](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.09.029).
- 3 Li Y, Jiang C, Zhu W, et al. Exploring therapeutic targets for molecular therapy of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Sci Prog*, 2024, 107(2): 368504241247402. DOI: [10.1177/00368504241247402](https://doi.org/10.1177/00368504241247402).
- 4 Milman KI, Zheng Y, Rosen C, et al. Lung cell transplantation for pulmonary fibrosis[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(34): eadk2524. DOI: [10.1126/sciadv.adk2524](https://doi.org/10.1126/sciadv.adk2524).
- 5 Zheng Q, Cox IA, Campbell JA, et al. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(1): 00591–02021. DOI: [10.1183/23120541.00591-2021](https://doi.org/10.1183/23120541.00591-2021).
- 6 Zhao J, Yu W, Zhou D, et al. Delineating, imaging, and assessing pulmonary fibrosis remodeling via collagen hybridization[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(41): 27997–28011. DOI: [10.1021/acsnano.4c06139](https://doi.org/10.1021/acsnano.4c06139).
- 7 Sesé L, Annesi-Maesano I. Lung cancer and idiopathic pulmonary fibrosis: environmental exposures are the key[J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(5): 2400760. DOI: [10.1183/13993003.00760-2024](https://doi.org/10.1183/13993003.00760-2024).
- 8 Jia C, Yang M, Xiao G, et al. ESL attenuates BLM-induced IPF in mice: dual mediation of the TLR4/NF- κ B and TGF- β 1/PI3K/Akt/FOXO3a pathways[J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155545. DOI: [10.1016/j.phymed.2024.155545](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155545).
- 9 Sun Z, Ji Z, Meng H, et al. Lactate facilitated mitochondrial fission-derived ROS to promote pulmonary fibrosis via ERK/DRP-1 signaling[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 479. DOI: [10.1186/s12967-024-05289-2](https://doi.org/10.1186/s12967-024-05289-2).
- 10 Guo J, Yang L, Song H, et al. Prevention of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by vaccination with the Tocilizumab mimotope[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2319965. DOI: [10.1080/21645515.2024.2319965](https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2319965).
- 11 Ying H, Fang M, Hang QQ, et al. Pirfenidone modulates macrophage polarization and ameliorates radiation-induced lung fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad3 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8662–8675. DOI: [10.1111/jcmm.16821](https://doi.org/10.1111/jcmm.16821).
- 12 Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment[J]. *Clin Respir J*, 2022, 16(2): 84–96. DOI: [10.1111/crj.13466](https://doi.org/10.1111/crj.13466).
- 13 Koudstaal T, Funke-Chambour M, Kreuter M, et al. Pulmonary fibrosis: from pathogenesis to clinical decision-making[J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(12): 1076–1087. DOI: [10.1016/j.molmed.2023.08.010](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.08.010).
- 14 Ni H, Chen M, Dong D, et al. CYLD/HDAC6 signaling regulates the interplay between epithelial-mesenchymal transition and ciliary homeostasis during pulmonary fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(8): 581. DOI: [10.1038/s41419-024-06972-4](https://doi.org/10.1038/s41419-024-06972-4).
- 15 Burgoyne RA, Fisher AJ, Borthwick LA. The role of epithelial damage in the pulmonary immune response[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2763. DOI: [10.3390/cells10102763](https://doi.org/10.3390/cells10102763).
- 16 Ghonim MA, Boyd DF, Flerlage T, et al. Pulmonary inflammation and fibroblast immunoregulation: from bench to bedside[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(17): e170499. DOI: [10.1172/JCI170499](https://doi.org/10.1172/JCI170499).
- 17 Gairola S, Sinha A, Kaundal RK. Linking NLRP3 inflammasome and pulmonary fibrosis: mechanistic insights and promising therapeutic avenues[J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(1): 287–305. DOI: [10.1007/s10787-023-01389-5](https://doi.org/10.1007/s10787-023-01389-5).
- 18 Huang KY, Petretto E. Cross-species integration of single-cell RNA-seq resolved alveolar-epithelial transitional states in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 321(3): L491–L506. DOI: [10.1152/ajplung.00594.2020](https://doi.org/10.1152/ajplung.00594.2020).
- 19 Jiang J, Xiao K, Chen P. NOTCH signaling in lung diseases[J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(4–5): 217–228. DOI: [10.1080/01902148.2017.1306599](https://doi.org/10.1080/01902148.2017.1306599).
- 20 Wasnick R, Korfei M, Piskulak K, et al. Notch1 induces defective epithelial surfactant processing and pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(3): 283–299. DOI: [10.1164/rccm.202105-1284OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1284OC).
- 21 Bayati P, Taherian M, Soleimani M, et al. Induced pluripotent stem cells modulate the Wnt pathway in the bleomycin-induced model of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 343. DOI: [10.1186/s13287-023-03581-4](https://doi.org/10.1186/s13287-023-03581-4).
- 22 Fang Y, Chung S, Xu L, et al. RUNX2 promotes fibrosis via an

- alveolar-to-pathological fibroblast transition[J]. *Nature*, 2025, 640(8057): 221–230. DOI: [10.1038/s41586-024-08542-2](https://doi.org/10.1038/s41586-024-08542-2).
- 23 Mümmler C, Burgy O, Hermann S, et al. Cell-specific expression of runt-related transcription factor 2 contributes to pulmonary fibrosis[J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 703–716. DOI: [10.1096/fj.201700482R](https://doi.org/10.1096/fj.201700482R).
 - 24 Wang CJ, Li BB, Tan YJ, et al. MicroRNA-31/184 is involved in transforming growth factor- β -induced apoptosis in A549 human alveolar adenocarcinoma cells[J]. *Life Sci*, 2020, 242: 117205. DOI: [10.1016/j.lfs.2019.117205](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117205).
 - 25 Loffredo LF, Kustagi A, Ringham OR, et al. Heparan sulfate regulates amphiregulin programming of tissue reparative lung mesenchymal cells during influenza A virus infection in mice[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2129. DOI: [10.1038/s41467-025-57362-z](https://doi.org/10.1038/s41467-025-57362-z).
 - 26 He B, Yu H, Liu S, et al. Mitochondrial cristae architecture protects against mtDNA release and inflammation[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(10): 111774. DOI: [10.1016/j.celrep.2022.111774](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111774).
 - 27 Albano GD, Montalbano AM, Gagliardo R, et al. Autophagy/mitophagy in airway diseases: impact of oxidative stress on epithelial cells[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(8): 1217. DOI: [10.3390/biom13081217](https://doi.org/10.3390/biom13081217).
 - 28 Lin Q, Lin Y, Liao X, et al. ACSL1 improves pulmonary fibrosis by reducing mitochondrial damage and activating PINK1/Parkin mediated mitophagy[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 26504. DOI: [10.1038/s41598-024-78136-5](https://doi.org/10.1038/s41598-024-78136-5).
 - 29 Valand A, Rajasekar P, Wain LV, et al. Interplay between genetics and epigenetics in lung fibrosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2025, 180: 106739. DOI: [10.1016/j.biocel.2025.106739](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2025.106739).
 - 30 Lyu W, Wang H, Ji T, et al. Histone methyltransferase KMT2A promotes pulmonary fibrogenesis via targeting pro-fibrotic factor PU.1 in fibroblasts[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(2): e70217. DOI: [10.1002/ctm2.70217](https://doi.org/10.1002/ctm2.70217).
 - 31 Sanders YY, Ambalavanan N, Halloran B, et al. Altered DNA methylation profile in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(6): 525–535. DOI: [10.1164/rccm.201201-0077OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0077OC).
 - 32 Lee JU, Son JH, Shim EY, et al. Global DNA methylation pattern of fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(9): 905–914. DOI: [10.1089/dna.2018.4557](https://doi.org/10.1089/dna.2018.4557).
 - 33 Arai T, Tachibana K, Sugimoto C, et al. High-dose prednisolone after intravenous methylprednisolone improves prognosis of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Respirology*, 2017, 22(7): 1363–1370. DOI: [10.1111/resp.13065](https://doi.org/10.1111/resp.13065).
 - 34 Naccache JM, Jouneau S, Didier M, et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(1): 26–34. DOI: [10.1016/S2213-2600\(21\)00354-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00354-4).
 - 35 Srivali N, De Giacomini F, Moua T, et al. Corticosteroid therapy for treating acute exacerbation of interstitial lung diseases: a systematic review[J]. *Thorax*, 2025, 80(3): 140–149. DOI: [10.1136/thorax-2024-222636](https://doi.org/10.1136/thorax-2024-222636).
 - 36 Hung CF, Raghu G. Treatment of acute exacerbations of interstitial lung diseases with corticosteroids: evidence[J]. *Respirology*, 2024, 29(9): 747–750. DOI: [10.1111/resp.14788](https://doi.org/10.1111/resp.14788).
 - 37 Jang HJ, Yong SH, Leem AY, et al. Corticosteroid responsiveness in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease admitted to the emergency department[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5762. DOI: [10.1038/s41598-021-85539-1](https://doi.org/10.1038/s41598-021-85539-1).
 - 38 Bonella F, Spagnolo P, Ryerson C. Current and future treatment landscape for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Drugs*, 2023, 83(17): 1581–1593. DOI: [10.1007/s40265-023-01950-0](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01950-0).
 - 39 Zhang XL, Cao Y, Zheng B. Efficacy of N-acetylcysteine plus pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 479. DOI: [10.1186/s12890-023-02778-w](https://doi.org/10.1186/s12890-023-02778-w).
 - 40 Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(6): 1040–1049. DOI: [10.1513/AnnalsATS.202103-343OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-343OC).
 - 41 Maher TM. Interstitial lung disease: a review[J]. *JAMA*, 2024, 331(19): 1655. DOI: [10.1001/jama.2024.3669](https://doi.org/10.1001/jama.2024.3669).
 - 42 Chianese M, Screm G, Salton F, et al. Pirfenidone and nintedanib in pulmonary fibrosis: lights and shadows[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(6): 709. DOI: [10.3390/ph17060709](https://doi.org/10.3390/ph17060709).
 - 43 Lamb YN. Nintedanib: a review in fibrotic interstitial lung diseases[J]. *Drugs*, 2021, 81(5): 575–586. DOI: [10.1007/s40265-021-01487-0](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01487-0).
 - 44 Podolanczuk AJ, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis mortality: update on trends in the modern treatment era[J]. *Eur Respir J*, 2024, 64(2): 2401305. DOI: [10.1183/13993003.01305-2024](https://doi.org/10.1183/13993003.01305-2024).
 - 45 Corte TJ, Behr J, Cottin V, et al. Efficacy and safety of admilparant, an LPA1 antagonist, in pulmonary fibrosis: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2025, 211(2): 230–238. DOI: [10.1164/rccm.202405-0977OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202405-0977OC).
 - 46 Zhao R, Wang Z, Wang G, et al. Sustained amphiregulin expression in intermediate alveolar stem cells drives progressive fibrosis[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(9): 1344–1358. e6. DOI: [10.1016/j.stem.2024.07.004](https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.07.004).
 - 47 Zhao Z, Sun F, Wang W, et al. Nucleic acid-based nanogels with "offensive and defensive" effects for enhanced chemo-immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2025, 385: 113977. DOI: [10.1016/j.jconrel.2025.113977](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113977).
 - 48 Shen H, Xu Y, Zhang Y, et al. Efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial[J]. *J Rehabil Med*, 2024, 56: jrm23757. DOI: [10.2340/jrm.v56.23757](https://doi.org/10.2340/jrm.v56.23757).
 - 49 Badenes-Bonet D, Cejudo P, Rodó-Pin A, et al. Impact of high-flow oxygen therapy during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot crossover clinical trial[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 355. DOI: [10.1186/s12890-021-01727-9](https://doi.org/10.1186/s12890-021-01727-9).
 - 50 Yang J, Steffens A, Olson AL, et al. Supplemental oxygen therapy use among patients with fibrosing interstitial lung disease in the

- United States[J]. *Respir Res*, 2025, 26(1): 80. DOI: [10.1186/s12931-025-03139-3](#).
- 51 Tuyls S, Verleden SE, Wuyts WA, et al. Determinants of survival in lung transplantation patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study[J]. *Transpl Int*, 2019, 32(4): 399–409. DOI: [10.1111/tri.13382](#).
- 52 Stenman C, Wallinder A, Holmberg E, et al. Malignancies after lung transplantation[J]. *Transpl Int*, 2024, 37: 12127. DOI: [10.3389/ti.2024.12127](#).
- 53 Hamilton TB, Bacon DR. Leo fabian: a life of accomplishment[J]. *J Anesth Hist*, 2020, 6(2): 70–73. DOI: [10.1016/j.janh.2019.08.004](#).
- 54 Citak S, Saribas E, Halis AN, et al. Expanding horizons: lung transplantation for non-IPF interstitial lung diseases[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 482. DOI: [10.1186/s12890-024-03291-4](#).
- 55 Li D, Liu Y, Wang B. Single versus bilateral lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PloS One*, 2020, 15(5): e0233732. DOI: [10.1371/journal.pone.0233732](#).
- 56 Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, et al. Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112(5): 1284–1291. DOI: [10.1016/S0022-5223\(96\)70142-3](#).
- 57 Nakajima D, Sakanoue I, Kayawake H, et al. Adult living-donor lobar lung transplant using a small-for-size graft[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2024, 66(6): ezae390. DOI: [10.1093/ejcts/ezae390](#).
- 58 Shou BL, Kalra A, Zhou AL, et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation bridging duration on lung transplant outcomes[J]. *Ann Thorac Surg*, 2024, 118(2): 496–503. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2024.04.021](#).
- 59 Lee SY, Ahn JH, Kim HC, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with right ventricular dysfunction: a single-center retrospective analysis comparing ECMO configurations in a bridge-to-transplant setting[J]. *Trans Int*, 2024, 37: 12657. DOI: [10.3389/ti.2024.12657](#).
- 60 Luo J, Li P, Dong M, et al. SLC15A3 plays a crucial role in pulmonary fibrosis by regulating macrophage oxidative stress[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(4): 417–430. DOI: [10.1038/s41418-024-01266-w](#).
- 61 Zhu J, Jiang Q, Gao S, et al. IL20Rb aggravates pulmonary fibrosis through enhancing bone marrow derived profibrotic macrophage activation[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 203: 107178. DOI: [10.1016/j.phrs.2024.107178](#).
- 62 Liu C, Zhang Q, Zhou H, et al. GLP-1R activation attenuates the progression of pulmonary fibrosis via disrupting NLRP3 inflammasome/PFKFB3-driven glycolysis interaction and histone lactylation[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 954. DOI: [10.1186/s12967-024-05753-z](#).
- 63 Chioccioli M, Liu S, Magruder S, et al. Stem cell migration drives lung repair in living mice[J]. *Dev Cell*, 2024, 59(7): 830–840. e4. DOI: [10.1016/j.devcel.2024.02.003](#).
- 64 Oujji-Sageshima N, Hiyama A, Kumamoto M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) Have anti-fibrotic effects on lung fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients[J]. *Cells*, 2024, 13(24): 2050. DOI: [10.3390/cells13242050](#).
- 65 Li M, Li J, Wang Y, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells preferentially modulate macrophages to alleviate pulmonary fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 475. DOI: [10.1186/s13287-024-04091-7](#).
- 66 Liu Z, Zheng Q, Li Z, et al. Epithelial stem cells from human small bronchi offer a potential for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *EBioMedicine*, 2025, 112: 105538. DOI: [10.1016/j.ebiom.2024.105538](#).
- 67 Zhang S, Zhou M, Shao C, et al. Autologous P63+ lung progenitor cell transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 1 clinical trial[J]. *Elife*, 2025, 13: RP102451. DOI: [10.7554/eLife.102451](#).
- 68 Yadav P, Ortega JG, Tamaki W, et al. Macrophage-fibroblast crosstalk drives Arg1-dependent lung fibrosis via ornithine loading[J]. *bioRxiv*, 2024. DOI: [10.1101/2023.09.06.556606](#).
- 69 Mou Y, Wu GR, Wang Q, et al. Macrophage-targeted delivery of siRNA to silence Mecp2 gene expression attenuates pulmonary fibrosis[J]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 7(2): e10280. DOI: [10.1002/btm2.10280](#).
- 70 Chen Y, Wang T, Liang F, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase prompts bleomycin-induced pulmonary fibrosis by driving macrophage M2 polarization in mice[J]. *Theranostics*, 2024, 14(7): 2794–2815. DOI: [10.7150/thno.94482](#).
- 71 Um IG, Woo JS, Lee YJ, et al. IL-21 drives skin and lung inflammation and fibrosis in a model for systemic sclerosis[J]. *Immunol Lett*, 2024, 270: 106924. DOI: [10.1016/j.imlet.2024.106924](#).
- 72 Zhao Y, Yang J, Zhang Q, et al. Fasting alleviates bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis via decreased tregs and monocytes[J]. *Adv Med Sci*, 2024, 69(2): 303–311. DOI: [10.1016/j.advms.2024.07.004](#).
- 73 Qu X, Yi X, Zhong H, et al. Effect and mechanism of imbalance via Th9 cells and Th17/Treg cells in inflammatory and fibrotic phases of pulmonary fibrosis in mice[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2024, 40(3): 3007–3017. DOI: [10.1080/02648725.2023.2203002](#).
- 74 Wang B, Bai W, Ma H, et al. Regulatory effect of PD1/PD-ligand 1 (PD-L1) on treg cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e927577. DOI: [10.12659/MSM.927577](#).
- 75 Karampitsakos T, Galaris A, Chrysikos S, et al. Expression of PD-1/PD-L1 axis in mediastinal lymph nodes and lung tissue of human and experimental lung fibrosis indicates a potential therapeutic target for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 279. DOI: [10.1186/s12931-023-02551-x](#).
- 76 Guan R, Yuan L, Li J, et al. Bone morphogenetic protein 4 inhibits pulmonary fibrosis by modulating cellular senescence and mitophagy in lung fibroblasts[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(6): 2102307. DOI: [10.1183/13993003.02307-2021](#).

- 77 Zhang X, Li W, Li C, et al. Chemotherapy in idiopathic pulmonary fibrosis and small-cell lung cancer with poor lung function[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 122. DOI: [10.1186/s12890-021-01489-4](https://doi.org/10.1186/s12890-021-01489-4).
- 78 Wu W, Jia H, Chen S, et al. Inhibition of OGG1 ameliorates pulmonary fibrosis via preventing M2 macrophage polarization and activating PINK1-mediated mitophagy[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 72. DOI: [10.1186/s10020-024-00843-6](https://doi.org/10.1186/s10020-024-00843-6).
- 79 Wu Q, Jiao B, Gui W, et al. Long non-coding RNA SNHG1 promotes fibroblast-to-myofibroblast transition during the development of pulmonary fibrosis induced by silica particles exposure[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 228: 112938. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2021.112938](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112938).
- 80 Dilliard SA, Siegwart DJ. Passive, active and endogenous organ-targeted lipid and polymer nanoparticles for delivery of genetic drugs[J]. Nat Rev Mater, 2023, 8(4): 282–300. DOI: [10.1038/s41578-022-00529-7](https://doi.org/10.1038/s41578-022-00529-7).
- 81 Li D, Zhao A, Zhu J, et al. Inhaled lipid nanoparticles alleviate established pulmonary fibrosis[J]. Small, 2023, 19(30): e2300545. DOI: [10.1002/sml.202300545](https://doi.org/10.1002/sml.202300545).
- 82 Zheng D, Guo J, Liang Z, et al. Supramolecular nanofibers ameliorate bleomycin-induced pulmonary fibrosis by restoring autophagy[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(28): e2401327. DOI: [10.1002/advs.202401327](https://doi.org/10.1002/advs.202401327).
- 83 Massaro M, Wu S, Baudo G, et al. Lipid nanoparticle-mediated mRNA delivery in lung fibrosis[J]. Eur J Pharm Sci, 2023, 183: 106370. DOI: [10.1016/j.ejps.2023.106370](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106370).
- 84 Bai X, Chen Q, Li F, et al. Optimized inhaled LNP formulation for enhanced treatment of idiopathic pulmonary fibrosis via mRNA-mediated antibody therapy[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 6844. DOI: [10.1038/s41467-024-51056-8](https://doi.org/10.1038/s41467-024-51056-8).
- 85 Chen Z, Yang J, Zhang Q, et al. Inhalable myofibroblast targeting nanoparticles for synergistic treatment of pulmonary fibrosis[J]. Sci Adv, 2025, 11(18): eadv9571. DOI: [10.1126/sciadv.adv9571](https://doi.org/10.1126/sciadv.adv9571).
- 86 Lu A, Xu Z, Zhao Z, et al. Double braking effects of nanomedicine on mitochondrial permeability transition pore for treating idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(47): e2405406. DOI: [10.1002/advs.202405406](https://doi.org/10.1002/advs.202405406).

稿日期: 2025 年 04 月 11 日 修回日期: 2025 年 06 月 10 日

本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 尹嘉宁, 刘忆颖, 万慧, 等. 肺纤维化治疗的前沿进展与未来策略[J]. 医学新知, 2025, 35(8): 957–966. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202504089](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202504089).

Yin JN, Liu YY, Wan H, et al. Frontier progress and future strategies in the treatment of pulmonary fibrosis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(8): 957–966. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202504089](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202504089).