accelerates the resolution of established pulmonary fibrosis in mice by targeting profibrotic lung macrophages [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 50(4): 825-837.
[28] Williamson JD, Sadofsky LR, Hart SP. The pathogenesis of bleomycin-induced lung injury in animals and its applicability to human idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Exp Lung Res, 2015, 41(2): 57-73.
[29] Li D, Ji H, Zhao B, *et al*. Therapeutic effect of ulinastatin on pulmonary fibrosis via down regulation of TGF-β1, TNF-α and NF-κB [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 1717-1723.
[30] Alharbi KS, Fuloria NK, Fuloria S, *et al*. Nuclear factor-kappa B and its role in inflammatory lung disease [J]. Chem Biol Interact, 2021(345): 109568.
[31] 窦博, 马重阳, 侯伟欣, 等. 基于 TLR4/NF-κB/iNOS 通路的截断逆挽方药物血清对 L02 细胞氧化应激损伤的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(4): 87-91.
[32] 沈世平, 杨艳, 薛征, 等. 基于 TLR2/NF-κB 信号通路探讨平喘方及拆方改善哮喘小鼠气道重塑作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(12): 129-134.
[33] Zhou Y, Zhang CY, Duan JX, *et al*. Vasoactive intestinal peptide suppresses the NLRP3 inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice and macrophages [J]. Biomed Pharmacother, 2020(121): 109596.
[34] Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2012, 28(1): 137-161.
[35] Huang HH, Wang J, Liu ZW, *et al*. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/mas axis protects against pyroptosis in LPS-induced lung injury by inhibiting NLRP3 activation [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2020(693): 108652.
[36] Li M, Zhang SL, Yuan F, *et al*. NecroX-5 ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibiting NLRP3-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. Respir Res, 2022, 23(1): 128.
[37] 杭文璐, 武琦, 李婉君, 等. SiO_2 对大鼠气道表面微环境和 NEK7/NLRP3 炎性小体的影响研究 [J]. 预防医学, 2023, 35(2): 180-184.
[38] 邓宏哲, 陈昆, 李鹏, 等. 人参皂苷 Rg_1 通过调控 AMPK/NLRP3 通路介导的细胞焦亡抑制大鼠肺纤维化研究 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 841-848.
[39] 范星宇, 廖晓倩, 黄淑敏, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1 通路探讨参附注射液调节细胞焦亡改善慢性心力衰竭[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6475-6482.
[40] 樊珍珍, 赵叶红, 李兵, 等. NLRP3 炎症小体在矽肺发病机制中的作用研究概况 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(8): 931-936.
[41] 茹美华, 刘迎博, 李建强. 细胞焦亡的作用机制及其在肺纤维化中的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(7): 1110-1114.
[42] 张元元, 薄存香, 张放. 肺泡巨噬细胞在矽肺发病机制中的研究进展 [J]. 中国职业医学, 2020, 47(1): 109-113.
[43] 杨金伟, 喻嵘, 吴勇军, 等. 左归降糖舒心方含药血浆调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路抑制 ox-LDL 诱导 J774A.1 巨噬细胞焦亡的机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(2): 165-172.
[44] Wang F, Liang Q, Ma Y, *et al*. Silica nanoparticles induce pyroptosis and cardiac hypertrophy via ROS/NLRP3/Caspase-1 pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2022(182): 171-181.
[45] Song M, Wang J, Sun Y, *et al*. Inhibition of Gasdermin D-dependent pyroptosis attenuates the progression of silica-induced pulmonary inflammation and fibrosis [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(3): 1213-1224.
[46] Ma L, Han Z, Yin H, *et al*. Characterization of Cathepsin B in mediating silica nanoparticle-induced macrophage pyroptosis via an NLRP3-dependent manner [J]. J Inflamm Res, 2022(15): 4537-4545.
[47] Du Q, Ge D, Mirshafiee V, *et al*. Assessment of neurotoxicity induced by different-sized Stöber silica nanoparticles: Induction of pyroptosis in microglia [J]. Nanoscale, 2019, 11(27): 12965-12972.
[48] Zhao Q, Hao C, Wei J, *et al*. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate silica-induced pulmonary fibrosis by inhibiting apoptosis and pyroptosis but not autophagy in rats [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021(216): 112181.
[49] Kang L, Dai J, Wang Y, *et al*. Blocking Caspase-1/Gsdmd and Caspase-3/-8/Gsdme pyroptotic pathways rescues silicosis in mice [J]. PLoS Genet, 2022, 18(12): e1010515.
[50] Peeters PM, Perkins TN, Wouters EF, *et al*. Silica induces NLRP3 inflammasome activation in human lung epithelial cells [J]. Part Fibre Toxicol, 2013(10): 3.
[51] Yu P, Zhang X, Liu N, *et al*. Pyroptosis: Mechanisms and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 128.

(**收稿日期**: 2024-09-28; **修回日期**: 2025-02-26)

间质转化在肺纤维化中的作用及分子机制

周馨蓓[1,2], 袁辉[1], 梁宁娟[1]

(1. 安徽省疾病预防控制中心毒理实验所, 安徽 合肥 230601; 2. 安徽省第二人民医院职业健康安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230041)

摘要: 肺纤维化是一种慢性间质性肺病, 以细胞外基质异常沉积和胶原增生为特征, 最终导致不可逆的肺瘢痕形成和呼吸衰竭。研究表明, 间质转化在肺纤维化的发生发展中起重要作用。本文总结了上皮间质转化(EMT)、内皮间质转化(EndMT)、巨噬间质转化(MMT)在肺纤维化中的作用, 即: EMT 通过 TGF-β/Smad、Wnt/β-catenin 和 Notch 信号通路抑制上皮标志物(E-钙黏蛋白), 上调间质蛋白(α-SMA 和胶原); EndMT 受 TGF-β 信号主导, 并与小窝蛋白-1(CAV-1)

基金项目: 职业健康安徽省重点实验室开放基金(编号: 2024ZYJKC004)
作者简介: 周馨蓓(1997—), 女, 医师, 研究方向: 环境毒物评估、肺纤维化机制。

缺失及缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)轴激活密切相关，导致内皮屏障破坏和胶原沉积；依赖 TGF-β/Smad 通路促使 M_2 型巨噬细胞转分化为肌成纤维细胞，加速纤维化进程；三者通过共享 TGF-β 枢纽、转录因子网络(Snail/Zeb 等)及微环境交互形成自放大协同网络，共同推动肺纤维化进展。当前靶向治疗仍面临 TGF-β 抑制剂全身毒性、多靶点药物疗效有限等障碍，因此，深入解析间质转化的动态协同机制，将为肺纤维化防治提供新思路。

关键词：上皮间质转化(EMT)；内皮间质转化(EndMT)；巨噬间质转化(MMT)；TGF-β 信号通路；缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)；协同网络

中图分类号：R563 **文献标识码**：A **文章编号**：1002-221X(2025)06-0661-06 **DOI**：10.13631/j.cnki.zggyyx.2025.06.016

Role and molecular mechanism of mesenchymal transition in pulmonary fibrosis

ZHOU Xinbei*, YUAN Hui, LIANG Ningjuan

(* *Toxicology Laboratory*, *Anhui Provincial Center for Disease Control and Prevention*, *Hefei*, *Anhui* 230601, *China*; *Provincial Key Laboratory of Occupational Health*, *Anhui Provincial Second People's Hospital*, *Hefei*, *Anhui* 230041, *China*)

Abstract: Pulmonary fibrosis is a chronic interstitial lung disease characterized by extracellular matrix abnormal deposition and collagen proliferation, which ultimately leads to irreversible lung scar formation and respiratory failure. Studies have shown that mesenchymal transition plays an important role in the occurrence and development of pulmonary fibrosis. This paper summarized the roles of epithelial mesenchymal transition (EMT), endothelial mesenchymal transition (EndMT), and macrophage mesenchymal transition (MMT) in pulmonary fibrosis: namely, EMT inhibits epithelial markers (E-cadherin) and up-regulates mesenchymal proteins (α-SMA, collagen) through TGF-β/Smad, Wnt/β-catenin and Notch pathways; EndMT is dominated by TGF-β signaling and closely associated with caveolin-1 (CAV-1) deficiency and hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) axis activation, leading to endothelial barrier disruption and collagen deposition; relying on the TGF-β/Smad pathway promotes the differentiation of M_2-type macrophages into myofibroblasts, accelerating the fibrosis process. The three pathways form a self-amplifying synergistic network through sharing TGF-β hubs, transcription factor networks (Snail/Zeb, etc.), and microenvironmental interactions, that jointly promoting the progression of pulmonary fibrosis. Currently, targeted therapy still faces a few obstacles such as systemic toxicity of TGF-β inhibitors, limited efficacy of multi-targeted drugs etc., therefore, in-depth analysis of the dynamic synergistic mechanism of mesenchymal transformation would provide some new idea for the prevention and treatment of pulmonary fibrosis.

Keywords: epithelial mesenchymal transition(EMT); endothelial mesenchymal transition(EndMT); macrophage mesenchymal transition(MMT); TGF-β signalling pathway; hypoxia-inducible factor-1α(HIF-1α); collaborative network

肺纤维化为慢性间质性肺病，可导致不可逆和进行性肺瘢痕形成及呼吸衰竭[1]，其特征是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)持续沉积以及胶原的异常增生。肺纤维化的发生和发展为一复杂的生物学过程，涉及多种细胞，受复杂的分子网络调控。研究显示，肌成纤维细胞的大量激活和增殖、肌成纤维细胞灶的形成以及 ECM 的异常累积最终导致肺纤维化[2]。患者诊断后的中位生存期仅 2~3 年，并伴有慢性缺氧、疲劳、持续咳嗽和体质量减轻等严重并发症[3]。尽管吡非尼酮和尼达尼布已被批准用于延缓肺衰竭，但其可导致严重的不良反应，因此探讨肺纤维化发病机制并进行早期预防至关重要。

近年研究发现，间质转化是肌成纤维细胞的重要来源，间质转化(mesenchymal transition)指特定类型细胞在病理或生理刺激下失去原有表型特征，获得间充质细胞特性的过程，在肿瘤、心血管疾病、糖尿病肾病以及慢性炎症性疾病的进展中发挥重要作用。值得注意的是，间质转化作为纤维化疾病的共同机制，在不同器官中既存在共性通路，又因微环境差异而呈现特异性。在肝纤维化中，TGF-β/Wnt 通路驱动肝星状细胞活化和胆管上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)，促进胶原沉积；在肾纤维化中，TGF-β/Smad3 介导肾小管 EMT 及巨噬间质转化(macrophage mesenchymal transition, MMT)，导致肾间质纤维化。肺特异性指肺因其独特的肺泡-血管屏障结构和持续暴露于高氧/缺氧波动的微环境，使得内皮细胞间质转化(endothelial mesenchymal transition, EndMT)成为核心驱动因素。肺血管内皮细胞在缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)轴和小窝蛋白-1(caveolin-1, CAV-1)缺失的协同作用下异常转分化，这一机制在肝(以肝星状细胞活化为主)、肾(以肾小管 EMT 为主)纤维化中并不显著。本文围绕 EMT、EndMT 以及 MMT，重点阐述其在肺纤维化中的特异性网络调控，为预防和治疗肺纤维化提供新思路。

1 EMT

1.1 定义 指上皮细胞失去粘附和顶基细胞极性，通过细胞骨架的剧烈变化改变其形状，并获得一些侵袭、迁移和产生 ECM 的间充质特征[4-5]。主要表现为 E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)细胞角蛋白的丧失，以及胶原(collagen)和 α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)等间充质细胞标志物的获得。

EMT 主要分为 3 种类型。1 型 EMT 为生理性过程，与胚胎植入、发育以及多器官形成相关，既不引发纤维化，也不诱导侵袭性表型。2 型 EMT 与组织应对外界刺激发生修复紧密

相关，其中表皮细胞分化为具有间质细胞特性的成纤维细胞，在创伤和炎症损伤后修复组织，参与组织纤维化进程。3 型 EMT 发生在经历遗传和表观遗传修饰的肿瘤细胞中，参与肿瘤的形成、侵袭和转移[6]。

1.2 EMT 在肺纤维化中的作用及分子机制

1.2.1 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路 TGF-β 信号通路在 EMT 过程中发挥重要作用。TGF-β 通过与其受体结合，激活经典的 Smad 依赖性信号通路和非 Smad 依赖性信号通路，调控 EMT 相关基因的表达。经典的 Smad 通路中，TGF-β 配体与受体结合后，磷酸化 Smad2/3 或 Smad1/5，形成 Smad 复合物[7]，进入细胞核与靶基因启动子结合，调控细胞增殖、分化、迁移等过程。Smad 复合物与 Snail、Zeb1/2 等 EMT 相关转录因子结合，形成 EMT 促进复合物，抑制上皮标志物(如 E-cadherin)的表达，促进间质蛋白[波形蛋白(vimentin)和纤连蛋白(fibronectin)]的表达，从而推动 EMT 过程。此外，TGF-β 还通过非 Smad 依赖性通路(如 PI3K/Akt、MAPK、NF-κB 等)调控 EMT。这些通路可激活 E3 泛素连接酶 TRAF、TAK1 等因子，促进 EMT 相关蛋白的表达。TGF-β 与 Snail、Slug 等转录因子之间存在的正反馈调控则进一步强化 EMT 过程[8-9]。TGF-β 还通过调控非编码 RNA(如 microRNA-200 家族和长链非编码 RNA)的表达，影响 EMT 相关基因的活性。Willis 等[10]研究表明，TGF-β 能够作为诱导肺泡上皮细胞(AEC)发生间质转化的生长因子，类似于其在心肌和肾脏 EMT 中的作用。TGF-β 促进大鼠肺泡上皮细胞中上皮标志物的减少和间质标志物的增加，而肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)则进一步加速这一转化过程。

1.2.2 Wnt 信号通路 通过经典与非经典途径调控 EMT。经典 Wnt 通路的核心分子 β-catenin 在静息状态下被 GSK3β 磷酸化降解，或与 E-cad 结合维持上皮结构。Wnt1/Wnt3a 与 Frizzled 受体结合后，β-catenin 被释放并在核内积聚，与 LEF/TCF 形成复合体，激活 *c-myc*、*Cyclin D1* 等靶基因，促进细胞增殖、迁移及 EMT。例如，β-catenin 可作为 EMT 诱导因子，加速组织纤维化及肿瘤的发生[11]。同时，经典 Wnt 通路通过下调 E-cad、上调 Twist/Slug/N-cad 等转录因子驱动 EMT，而 Snail 可正向反馈增强 β-catenin 转录活性。此外，Wnt 通路与 TGF-β 具有协同作用[12]，例如 TGF-β 通过 Smad3 促进 Wnt3/β-catenin 表达；microRNA 亦参与调控，如 miR-200 抑制 β-catenin，miR-23a 激活经典通路等。

1.2.3 Notch 信号通路 Notch 信号通路通过受体-配体(Delta-like/Jagged 与 Notch1-4)结合，触发 Notch 胞内结构域(notch intracellular domain, NICD)释放，后者入核调控靶基因，影响 EMT。Notch 通路通过上调 Snail、Slug、Zeb1 等转录因子抑制 E-cad，促进波形蛋白(vimentin)、纤连蛋白(fibronectin)等间质标志物的表达。例如，过表达 NICD 可增加 EMT 标志物 CD44 的表达，而敲除 NICD 则逆转此现象[13]。以上机制表明 EMT 通过多层面网络精细调控，影响肺部的发育、修复及纤维化进展。

2 EndMT

2.1 定义 指内皮细胞失去其特定的标志物，如 VE-钙黏素(VE-cadherin, VE-cad)、血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)、血小板-内皮细胞黏附分子(platelet-endothelial cell adhesion molecule, PECAM1)，并启动 α-SMA 和 Collagen Ⅰ间质细胞产物的表达。在这一过程中，内皮细胞间连接性减弱，迁移能力增强，逐渐表现为间质特性并分泌 ECM，导致组织纤维化。

2.2 EndMT 在肺纤维化中的作用及分子机制

2.2.1 TGF-β 信号通路 TGF-β 信号通路在调控 EndMT 中发挥核心作用。TGF-β 超家族成员包括 TGF-β1、TGF-β2、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)和激活素等[14-16]，通过 TGF-β 受体复合物传递信号[17]。该复合物由Ⅰ型和Ⅱ型受体组成，其中 TGF-βR2 是关键的Ⅱ型受体，而 ALK1 和 ALK5 是主要的Ⅰ型受体[18-19]。TGF-β 与 TGF-βR2 结合后激活 ALK1 或 ALK5，进而通过 Smad 转录因子调控基因表达。激活的 Smad 蛋白形成复合物并进入细胞核，与 Snai1、Snai2、Zeb1、Zeb2 等关键转录因子相互作用，导致染色质重排和基因表达变化[17, 20]，最终诱导 EndMT。此外，TGF-β 信号通路还与 MAPKs、PI3K 和 miRNA 等其他途径交叉，进一步微调 EndMT。尽管 TGF-β 主要通过经典的 Smad 信号传递，但也存在非经典途径，如 BMP7 和 Smad7，通过抑制 EndMT 平衡信号传导[21]。

2.2.2 CAV-1 为细胞质膜微囊的主要成分，CAV-1 的缺失与 EndMT 及肺纤维化的发生密切相关。研究表明，CAV-1−/−小鼠的肺内皮细胞中自发出现 EndMT，表现为 α-SMA 的组成性表达、肺组织中Ⅰ型胶原的高水平生成，以及转录抑制因子 Snai1 和 Snai2 的上调[22]。这些分子变化与 TGF-β1 诱导的 EndMT 过程一致，提示 CAV-1 缺失可能通过促进 EndMT 参与肺纤维化中的组织纤维化及血管病变进展。CAV-1 通过调控 TGF-β 受体的内化、运输和降解[23-24]，影响 TGF-β 信号传导及其介导的纤维化反应。在人类纤维化疾病中，CAV-1 的表达在间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)和特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者的肺组织中显著降低。实验表明，恢复 CAV-1 功能，如补充小窝蛋白支架结构域肽或腺病毒介导的 CAV-1 表达可纠正促纤维化表型[25-27]，并在肺纤维化和肺动脉高压动物模型中显示出治疗潜力。但有关 CAV-1 在 EndMT 中的具体作用仍需进一步研究。综上，CAV-1 缺失通过促进 EndMT 和增强 TGF-β 信号通路，在肺纤维化发病机制中发挥关键作用，其功能恢复可能为纤维化疾病提供治疗策略。

2.2.3 缺氧参与 EndMT 肺组织因其气体交换功能对氧浓度较为敏感，长期缺氧(如低氧血症)可加速纤维化进程。缺氧通过 HIF-1α 的激活，在 EndMT 和肺纤维化的发生发展中起关键作用。HIF-1α 通过激活下游促纤维化基因(如 *TGF-β*、*VEGF*)并上调转录因子 Snail，驱动血管内皮细胞向间充质转化，导致 α-SMA 表达增加和胶原沉积[28]。研究显示[29]，在放射性肺纤维化模型中，缺氧首先引起肺微血管内皮细胞肿胀和血栓形成，进而通过 TGF-β/Smad 信号通路依赖 HIF-1α 的机制触发 EndMT，最终导致肺纤维化。正常的血管内皮细胞处于

静止状态，形成紧密的内皮屏障，而纤维化相关的内皮细胞具有高通透性，形成渗漏的内皮屏障，导致局灶性水肿及与纤维化相关的上皮损伤和炎症。此外，缺氧通过 HIF-1α 与 TGF-β 协同作用，促进肌成纤维细胞分化和细胞外基质（Ⅰ型胶原）过度沉积。因此，靶向 HIF-1α 或 TGF-β/Smad 相关通路可能为肺纤维化提供治疗策略，但其在 EndMT 中的具体调控网络仍需进一步研究。

3 MMT

3.1 定义 指巨噬细胞在特定微环境信号刺激下，经历一系列形态与功能上的转变，最终获得肌成纤维细胞特性的过程。最近有研究强调了 MMT 作为肌成纤维细胞积累关键途径的重要性[30]，MMT 可能在纤维化疾病中发挥关键调节作用。

3.2 MMT 在肺纤维化中的作用及分子机制

3.2.1 TGF-β/Smad 信号通路 巨噬细胞尤其是 M_2 型是 TGF-β 的主要来源之一。它通过招募和激活单核细胞和成纤维细胞并在损伤部位诱导细胞外分泌来加速肺纤维化的进展[31]。TGF-β 通过自分泌和旁分泌作用，激活下游 Smad2/3 信号通路，与 Smad4 形成复合物转入核内，激活促纤维化基因的转录，从而完成 MMT 过程[32]。或者通过 MAPK、PI3K/Akt 等通路协同促进 MMT，增强细胞迁移和 ECM 沉积。Liu 等[33]发现 TGF-β 诱导的 CCR8 可促进巨噬细胞转分化为肌成纤维细胞，因此靶向 TGF-β/Smad 通路（如 Smad3 抑制剂或 TGF-β 中和抗体）可抑制 MMT，可为抗纤维化治疗提供新策略。

4 间质转化的协同机制

EMT、EndMT 和 MMT 在肺纤维化中通过共享的核心信号通路，尤其是 TGF-β 及其与 Wnt、缺氧信号的交互，共同的效应分子（关键转录因子如 Snail、Slug、Zeb1、Zeb2、Twist 等）以及复杂的细胞间通讯（旁分泌/自分泌网络）和微环境重塑（ECM 重塑的反馈），形成了一个紧密交织、相互促进的协同网络。TGF-β 处于该网络的核心枢纽位置。靶向 TGF-β、共同转录因子、HIF-1α 这些协同节点或打破彼此间的正反馈循环，可能比单一靶向某一种转化更为有效。

5 总结与展望

本文初步阐述了肺纤维化中间质转化的分子机制及其协同作用，为深入理解 EMT、EndMT 和 MMT 的协同网络及为开发新的治疗方法奠定了基础。EMT、EndMT 及 MMT 通过复杂的分子网络相互交织，协同驱动纤维化进展。EMT 由 TGF-β、Wnt 和 Notch 信号通路主导，通过抑制 E-cadherin 等上皮标志物并上调间质蛋白（α-SMA），促使肺泡上皮细胞向肌成纤维细胞转化，加剧纤维瘢痕形成。EndMT 以内皮细胞表型转化为特征，其机制与 TGF-β 信号通路、CAV-1 缺失及缺氧诱导的 HIF-1α 激活密切相关。CAV-1 缺失可增强 TGF-β 信号传导，而缺氧通过 HIF-1α 与 TGF-β 协同作用促进胶原沉积。MMT 则通过巨噬细胞向肌成纤维细胞转分化，依赖 TGF-β/Smad 通路激活促纤维化基因表达，进一步加速细胞外基质累积。更重要的是，三者通过 TGF-β 等核心通路的高度共享、转录因子网络的协同以及细胞间旁分泌信号的交流，例如 MMT 来源的 TGF-β 驱动 EMT/EndMT，EndMT 导致的缺氧促进 EMT/MMT，形成一自我放大的协同网络，共同构成肌成纤维细胞累积和 ECM 沉积的关键驱动力。3 种间质转化类型关键分子标志物见表 1。

表 1 3 种间质转化类型的关键分子标志物

转化类型	丢失标志物	获得的间质标志物	核心调控通路
EMT	E-cadherin、细胞角蛋白（Cytokeratin）	α-SMA、vimentin、fibronectin、collagen	TGF-β/Smad、Wnt/β-catenin、Notch
EndMT	VE-cadherin、vWF 因子、血小板内皮细胞黏附分子（PECAM1）	α-SMA、Ⅰ型胶原（Collagen Ⅰ）	TGF-β/Smad、CAV-1 缺失、HIF-1α
MMT	巨噬细胞标志物（如 CD68、CD206 等）	α-SMA、胶原等肌成纤维细胞特征蛋白	TGF-β/Smad、MAPK/PI3K

将上述分子机制转化为临床有效疗法仍面临严峻挑战，现有药物存在显著局限性。（1）TGF-β 通路抑制剂的全身毒性，系统性抑制 TGF-β 通路（如使用 TGF-β 中和抗体、受体激酶抑制剂或 Smad 抑制剂）虽然在临床前肺纤维化模型中显示出抗纤维化效果，但在临床试验中常因严重的全身性不良反应而受阻。包括心脏瓣膜病变[34]、出血或伤口愈合延迟[35]、自身免疫反应激活[36]等，这些不良反应严重限制了 TGF-β 靶向药物的临床应用。（2）泛通路抑制剂的非特异性与脱靶效应，吡非尼酮和尼达尼布是目前已批准用于治疗 IPF 的主要药物，具有多靶点作用机制，如尼达尼布抑制 PDGFR、FGFR、VEGFR 等受体酪氨酸激酶；吡非尼酮抑制 TGF-β 合成、TNF-α 和 PDGF 等。虽然以上 2 种药物能延缓肺功能下降，但疗效有限，且存在明显的胃肠道不良反应[37]以及心血管风险。更重要的是，它们并非特异性针对间质转化过程，对复杂的转化协同网络干预效率不高。（3）靶向单一转化或通路的局限性，肺纤维化中 EMT、EndMT、MMT 相互交织形成协同网络。仅靶向其中一种转化或单一通路，可能因代偿机制或其他转化途径的激活而效果不彰。例如，抑制 TGF-β 可能上调 CTGF 等其他促纤维化因子的表达[38]。为克服上述局限，研究者正积极研发以下更具选择性和靶向性的策略。（1）靶向特定 TGF-β 亚型或通路节点，单抗类药物（如 BG00011）通过阻断 TGF-β1 活化[39]，实现肺组织局部的 TGF-β 抑制，减少全身毒性。（2）中药成分的靶向作用，丹皮酚可靶向 MMP-2/MMP-9，抑制 EndMT，缓解动脉粥样硬化[40]。右归丸含药血清通过下调瘦素表达，抑制 JAK2/STAT3 通路，阻断肺泡上皮细胞 EMT[41]。（3）靶向 HIF-1α 轴，HIF-1α 小分子抑制剂（如 PX-478，Acriflavine）在多种纤维化动物模型中显示出抑制 EndMT、EMT 和胶原沉积的效果[42-43]。但其临床转化需解决组织特异性递送和潜在干扰缺氧生理适应的问题。（4）联合治疗，鉴于协同网络的存在，联合靶向不同通路或转化过程将成为重要方向。临床试验显示，尼达尼布与吡非尼酮联合用药安全性与单药相当，但未显著提升疗效[44]。未来需进一步探索基于机制互补的联合作用。

探索肺纤维化分子机制的研究仍面临诸多挑战。例如，TGF-β 在不同转化中的双重调控作用及其作为协同枢纽的具体调控细节、CAV-1 功能恢复的具体路径及其对整体协同网络的影响，以及缺氧与 TGF-β/Wnt 等信号通路交互的分子机制仍需深入探索。此外，MMT 的调控网络及其与 EMT/EndMT 的动态时空协同机制尚未完全明确。未来突破的关键：(1)增强靶向性与组织特异性，开发肺靶向递送系统(如纳米载体、吸入制剂)以降低全身毒性，尤其是针对 TGF-β、HIF 等关键通路。(2)设计基于机制互补的联合疗法，组合靶向协同网络中不同节点的药物，以克服代偿并提高疗效。(3)发掘精准生物标志物，利用组学技术识别患者亚群，指导个体化治疗选择。(4)探索创新靶点，深入研究协同网络的分子细节，如关键转录复合物、ECM-细胞相互作用，发现可成药的新靶点。(5)优化临床前模型，发展更能模拟人类肺纤维化疾病进程和间质转化复杂性的动物模型及类器官模型，提高临床转化成功率。通过多学科交叉融合与技术创新，靶向间质转化及其协同网络有望为肺纤维化患者带来更有效、更安全的治疗选择。

参考文献

[1] Geng Y, Li L, Yan J, *et al*. PEAR1 regulates expansion of activated fibroblasts and deposition of extracellular matrix in pulmonary fibrosis [J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 7114.

[2] Tian Y, Xia J, Yang G, *et al*. A2aR inhibits fibrosis and the EMT process in silicosis by regulating Wnt/β-catenin pathway [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2023(249): 114410.

[3] Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Lancet (London, England), 2017, 389(10082): 1941-1952.

[4] Acloque H, Adams MS, Fishwick K, *et al*. Epithelial-mesenchymal transitions: The importance of changing cell state in development and disease [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2009, 119(6): 1438-1449.

[5] Jolly MK, Ward C, Eapen MS, *et al*. Epithelial-mesenchymal transition, a spectrum of states: Role in lung development, homeostasis, and disease [J]. Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists, 2018, 247(3): 346-358.

[6] Marconi GD, Fonticoli L, Rajan TS, *et al*. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): The type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis [J]. Cells, 2021, 10(7): 1-14.

[7] Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2019, 20(2): 69-84.

[8] Grande MT, Sánchez-Laorden B, López-Blau C, *et al*. Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease [J]. Nature Medicine, 2015, 21(9): 989-997.

[9] Ramachandran A, Vizán P, Das D, *et al*. TGF-β uses a novel mode of receptor activation to phosphorylate Smad1/5 and induce epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Elife, 2018(7): e31756.

[10] Willis BC, Liebler J M, Luby-Phelps K, *et al*. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: Potential role in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. The American Journal of Pathology, 2005, 166(5): 1321-1332.

[11] Macdonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: Components, mechanisms, and diseases [J]. Developmental Cell, 2009, 17(1): 9-26.

[12] Gauger KJ, Chenausky KL, Murray ME, *et al*. SFRP1 reduction results in an increased sensitivity to TGF-β signaling [J]. BMC Cancer, 2011(11): 59.

[13] Natsuizaka M, Whelan KA, Kagawa S, *et al*. Interplay between Notch1 and Notch3 promotes EMT and tumor initiation in squamous cell carcinoma [J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 1758.

[14] Evrard SM, Lecce L, Michelis KC, *et al*. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability [J]. Nature Communications, 2016(7): 11853.

[15] Cooley BC, Nevado J, Mellad J, *et al*. TGF-β signaling mediates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling [J]. Science Translational Medicine, 2014, 6(227): 227ra34.

[16] Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, *et al*. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis [J]. Nature Medicine, 2007, 13(8): 952-961.

[17] Hata A, Chen YG. TGF-β signaling from receptors to Smads [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2016, 8(9): a022061.

[18] Lebrin F, Deckers M, Bertolino P, *et al*. TGF-beta receptor function in the endothelium [J]. Cardiovascular Research, 2005, 65(3): 599-608.

[19] Pardali E, Sanchez-Duffhues G, Gomez-Puerto MC, *et al*. TGF-β induced endothelial-mesenchymal transition in fibrotic diseases [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(10): 2157.

[20] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling [J]. Nature, 2003, 425(6958): 577-584.

[21] Xiong J, Kawagishi H, Yan Y, *et al*. A metabolic basis for endothelial-to-mesenchymal transition [J]. Molecular Cell, 2018, 69(4): 689-698. e7.

[22] Jimenez SA, Piera-Velazquez S. Endothelial to mesenchymal transition (EndMT) in the pathogenesis of systemic sclerosis-associated pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. Myth or reality? [J]. Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology, 2016(51): 26-36.

[23] Miyasato SK, Loeffler J, Shohet R, *et al*. Caveolin-1 modulates TGF-β1 signaling in cardiac remodeling [J]. Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology, 2011, 30(5-6): 318-329.

[24] Gvaramia D, Blaauboer ME, Hanemaaijer R, *et al*. Role of caveolin-1 in fibrotic diseases [J]. Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology, 2013, 32(6): 307-315.

[25] Del Galdo F, Sotgia F, De Almeida CJ, *et al*. Decreased expression of caveolin 1 in patients with systemic sclerosis: Crucial role in the pathogenesis of tissue fibrosis [J]. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(9): 2854-2865.

[26] Tourkina E, Richard M, Gööz P, *et al*. Antifibrotic properties of caveolin-1 scaffolding domain in vitro and in vivo [J]. American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology, 2008, 294(5): L843-L861.

[27] Wang XM, Zhang Y, Kim HP, *et al*. Caveolin-1: A critical regulator of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. The Journal of Experimental Medicine, 2006, 203(13): 2895-2906.
[28] Kliment CR, Oury TD. Oxidative stress, extracellular matrix targets, and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2010, 49(5): 707-717.
[29] Choi SH, Hong ZY, Nam JK, *et al*. A hypoxia-induced vascular endothelial-to-mesenchymal transition in development of radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2015, 21(16): 3716-3726.
[30] Wei J, Xu Z, Yan X. The role of the macrophage-to-myofibroblast transition in renal fibrosis [J]. Frontiers in Immunology, 2022(13): 934377.
[31] Ogawa T, Shichino S, Ueha S, *et al*. Macrophages in lung fibrosis [J]. International Immunology, 2021, 33(12): 665-671.
[32] Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, *et al*. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis [J]. Molecular Aspects of Medicine, 2019(65): 56-69.
[33] Liu H, Guan Q, Zhao P, *et al*. TGF-β induced CCR8 promoted macrophage transdifferentiation into myofibroblast-like cells [J]. Experimental Lung Research, 2022, 48(2): 1-14.
[34] Massagué J, Sheppard D. TGF-β signaling in health and disease [J]. Cell, 2023, 186(19): 4007-4037.
[35] Tschernia NP, Gulley JL. Tumor in the crossfire: Inhibiting TGF-β to enhance cancer immunotherapy [J]. BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy, 2022, 36(2): 153-180.
[36] Isaka Y. Targeting TGF-β signaling in kidney fibrosis [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(9): 2352.
[37] Takehara K, Koga Y, Hachisu Y, *et al*. Differential discontinuation profiles between pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Cells, 2022, 11(1): 1-11.
[38] Lee HS. Paracrine role for TGF-β-induced CTGF and VEGF in mesangial matrix expansion in progressive glomerular disease [J]. Histology and Histopathology, 2012, 27(9): 1131-1141.
[39] Raghu G, Mouded M, Chambers DC, *et al*. A phase IIb randomized clinical study of an anti-α(v)β(6) monoclonal antibody in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2022, 206(9): 1128-1139.
[40] 杨宇龙, 施晓艳, 蒋婷婷, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨丹皮酚抑制血管内皮细胞间质转化的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 512-518.
[41] 萧闵, 邓朝阳, 江晓翠, 等. 右归丸含药血清通过下调瘦素表达抑制 RLE-6TN 细胞上皮间质转化的机制研究 [J]. 中草药, 2024, 55(18): 6250-6260.
[42] Zhu Y, Zang Y, Zhao F, *et al*. Inhibition of HIF-1α by PX-478 suppresses tumor growth of esophageal squamous cell cancer in vitro and in vivo [J]. American Journal of Cancer Research, 2017, 7(5): 1198-1212.
[43] Dekervel J, Bulle A, Windmolders P, *et al*. Acriflavine inhibits acquired drug resistance by blocking the epithelial-to-mesenchymal transition and the unfolded protein response [J]. Translational Oncology, 2017, 10(1): 59-69.
[44] Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis [J]. European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society, 2019, 28(153): 190022.

(**收稿日期**: 2025-04-09; **修回日期**: 2025-07-14)

环卫作业人员职业健康现状及管理对策探讨

张丽江[1], 于慧敏[1], 林海燕[2], 许丽[2], 卢耀勤[1], 刘军[1], 王君[1]
(1. 乌鲁木齐市疾病预防控制中心, 新疆 乌鲁木齐 830026; 2. 乌鲁木齐市米东区中医医院)

摘要: 环卫作业人员在职业活动中接触多种职业病危害因素, 易发生职业性中暑、呼吸系统和肺功能损伤、冻伤、工作相关肌肉骨骼疾患、传染性疾病、心血管系统疾病和心理健康等问题。通过对环卫作业人员接触职业病危害因素及职业相关疾病的梳理分析, 提出对该职业人群加强职业健康管理和保障的相关对策, 为预防环卫作业人员职业病和职业相关疾病发生, 促进个体职业健康提供技术支撑和参考。

关键词: 环卫作业人员; 职业健康; 对策
中图分类号: R135 **文献标识码**: A **文章编号**: 1002-221X(2025)06-0666-04 **DOI**: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2025.06.017

Discussion on occupational health status and management strategies of environmental sanitation workers

ZHANG Lijiang*, YU Huimin, LIN Haiyan, XU Li, LU Yaoqin, LIU Jun, WANG Jun
(* *Urumqi Center for Disease Control and Prevention, Urumqi, Xinjiang* 830026, *China*)

Abstract: Sanitation workers are exposed to a variety of occupational hazards in their occupational activities, making them prone to occupational heat stroke, respiratory system and lung function damage, frostbite, work-related musculoskeletal disorders,

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(编号: 2021D01F54)
作者简介: 张丽江(1972—), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 职业卫生与职业病防治。
通信作者: 王君, 主任医师, E-mail: wangjun@163.com