

实验室介绍



隋鹏飞, 博士, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所研究员。2013年于复旦大学获博士学位。2014至2019年分别在威斯康星大学麦迪逊分校(University of Wisconsin Madison)及加州大学圣地亚哥分校(University of California San Diego)从事博士后研究。课题组研究方向为肺干细胞和再生, 主要包括: (1) 肺损伤修复的细胞基础; (2) 肺再生的细胞通讯网络; (3) 肺部疾病发生的分子机制。

https://cemcs.cas.cn/sourcedb/zw/pi/202008/t20200823_5670112.html

肺成纤维细胞在肺损伤修复中的研究进展

杨迪 张家柱 隋鹏飞*

(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 作为肺间质细胞的重要组成部分, 成纤维细胞参与细胞外基质合成, 维持肺部结构稳定, 并为肺内干细胞的功能调控提供干细胞龛。在稳态以及损伤修复过程中, 成纤维细胞通过旁分泌信号与肺内多种细胞互作, 维持组织结构完整。在病理条件下, 成纤维细胞则会发生异常激活, 其主要通过分泌胶原蛋白和纤维蛋白参与组织纤维化, 影响多种肺部疾病的发生发展过程。鉴于成纤维细胞在肺的稳态维持和损伤修复过程中的重要性, 该综述系统性地归纳总结了肺成纤维细胞研究的最新进展。此外还提出了未来肺成纤维细胞研究中值得探讨的问题, 旨在为解析肺部疾病的发病机制和寻找潜在治疗靶点提供新的思路。

关键词 肺成纤维细胞; 呼吸道干细胞; 细胞互作; 肺部疾病

Current Research Progress of Lung Fibroblasts in the Repair of Lung Injury

YANG Di, ZHANG Jiazhu, SUI Pengfei*

(Chinese Academy of Sciences Center for Excellence in Molecular Cell Science, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Fibroblasts are crucial components of lung interstitial cells, which provide extracellular matrix to maintain tissue architecture and serve as a functional niche for lung stem cells. Through paracrine signaling, fibroblasts communicate with multiple cell types, which is critical for preserving tissue integrity during homeostasis and regeneration following injury. Aberrant activated fibroblasts are frequently detected under pathological conditions,

收稿日期: 2023-12-06

接受日期: 2024-03-18

上海市科技计划项目(批准号: 20ZR1467100)资助的课题

*通信作者。Tel: 021-54920520, E-mail: pengfei.sui@sibcb.ac.cn

Received: December 6, 2023

Accepted: March 18, 2024

This work was supported by the Shanghai Municipal Science and Technology Commission (Grant No.20ZR1467100)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54920520, E-mail: pengfei.sui@sibcb.ac.cn

resulting in excessive deposition of matrix and participating in progression of lung diseases by secreting collagen and fibronectin. As the significance of fibroblasts in maintaining lung homeostasis and regeneration, this review systematically summarizes recent advances in lung fibroblast research. Moreover, this review proposes future directions of lung fibroblast research, addressing these remaining questions may provide novel insights into understanding the mechanisms of lung diseases and identifying potential therapeutic targets.

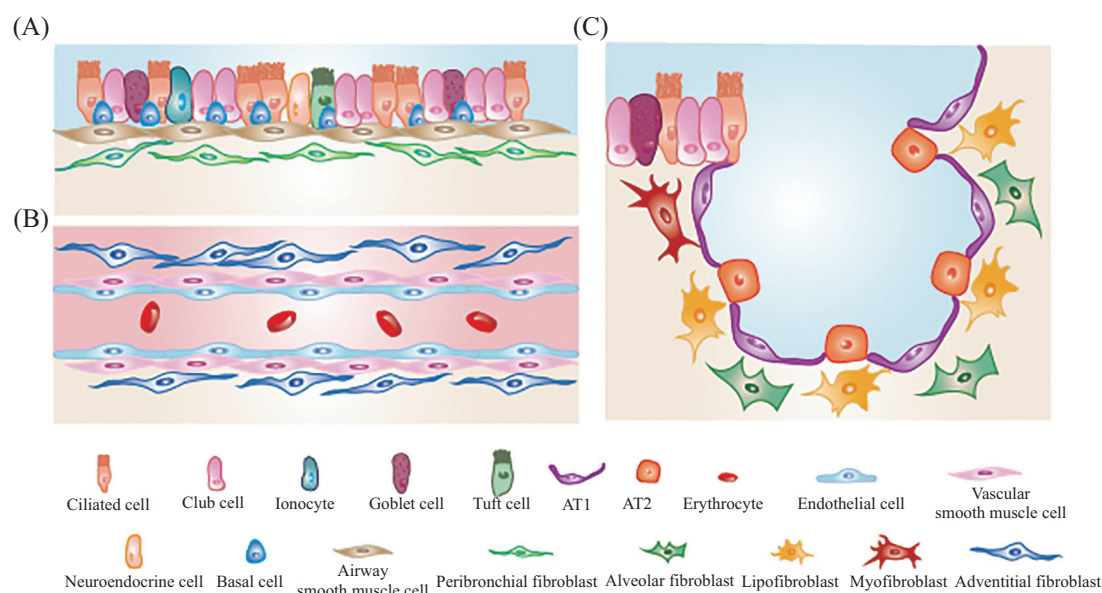
Keywords lung fibroblasts; respiratory stem cells; cellular interaction; lung diseases

1858年,德国病理学家Rudolf VIRCHOW首次发现了成纤维细胞,并将其称为“结缔组织的纺梭形细胞”,随后Ernst ZIEGLER首次将其命名为成纤维细胞,并发现这些细胞可以在伤口愈合过程中产生新的结缔组织^[1]。随着技术的进步,研究人员逐渐认识到成纤维细胞广泛存在于各个组织器官如心脏、肺脏、肝脏和肾脏等^[2]中。其中,肺脏作为人体进行气体交换的主要场所,包括上皮组织以及基质组织,而成纤维细胞作为基质组织中的重要组成部分,在肺发育、肺再生以及肺疾病发生发展过程中发挥着重要的作用。肺成纤维细胞主要功能是合成和分泌胶原蛋白以及其他细胞外基质,构成肺部的结构支架,从而维持组织的稳定和强度。此外肺成纤维细胞还表现出细胞可塑性,它们可以在不同的微环境条件下改变其原有的细胞特性和功能,通过分泌多种信号分子,如生长因子、炎症信号相关蛋白、细胞外基质蛋白等,来维持肺部稳态以及损伤修复过

程。此外,研究发现,肺成纤维细胞的异常激活与肺纤维化和其他肺部疾病的发展密切相关,因此了解肺成纤维细胞的功能和其作为干细胞龕的潜力对于寻找肺部疾病的新治疗策略至关重要。但是由于成纤维细胞存在多样性和异质性,目前对于肺成纤维细胞的了解仍然相对有限,在成纤维细胞识别、细胞可塑性以及成纤维细胞如何在生理和病理条件下进行转化等方面仍存在知识空白。在本综述中,我们将主要探讨肺成纤维细胞的功能,以及它们在损伤情况下如何作为干细胞龕促进组织再生,进而深入了解成纤维细胞在肺部生理和病理过程中的关键作用,以及它们可能未来在肺部疾病治疗中的潜在应用。

1 成纤维细胞分类

肺成纤维细胞具有异质性,分布在肺脏不同的区域,发挥着多样的生理和病理功能。如图1所



A: 气道; B: 动脉; C: 肺泡。

A: airway; B: artery; C: alveoli.

图1 肺内上皮细胞以及成纤维细胞的特性与定位

Fig.1 Identities and locations of lung epithelial cells and fibroblasts

示, 根据成纤维细胞在肺内分布位置以及功能的不同, 可以将肺成纤维细胞分为支气管周、动脉外膜、肌成纤维细胞以及肺泡成纤维细胞。这些不同类型的肺成纤维细胞在肺部各个区域中发挥不同的功能, 维持肺部的生理稳态并参与损伤修复和组织再生过程。

1.1 支气管周成纤维细胞

如图1, 支气管周成纤维细胞主要分布在气道周围的基底膜下, 其在维持气道结构和功能方面起着至关重要的作用。通过单细胞测序和免疫荧光染色技术, 研究人员发现支气管周成纤维细胞可以被GLI1、HHIP、FGF18和ASPN等^[3]分子标记。其中, Gli1⁺的支气管周成纤维细胞可以通过SHH信号通路与气道上皮细胞相互作用, 维持组织的稳态和促进修复受损的气道组织^[4-5]。此外, 研究人员还在气道周围发现了两个支气管周成纤维细胞的亚群, 分别表达LGR6^[6]以及AXIN2^[7], 这些细胞亚群通过不同的信号通路参与气道损伤后的修复。此外, MURTHY等^[8]发现, 在人肺中也存在一种独特的间充质细胞群, 具有类似的支气管周围定位, 并与小鼠支气管周成纤维细胞具有相似的转录谱。然而, 与小鼠不同的是人支气管周成纤维细胞缺乏HHIP表达。目前尚不清楚人肺中这一群Lgr5⁺成纤维细胞和小鼠中的Hhip⁺成纤维细胞是否具有同源功能。总之, 支气管周成纤维细胞在气道结构的维护、气道上皮细胞的增殖和分化以及气道损伤后的修复过程中发挥着不可或缺的作用。通过研究其分布、分子标志物和以及气道上皮之间的关系, 可以更好地了解其在呼吸系统中的功能, 为未来的疾病治疗提供潜在治疗靶点。

1.2 动脉外膜成纤维细胞

动脉外膜成纤维细胞主要定位于肺动脉外膜, 可以为动脉血管提供稳定性^[9], 研究发现, 动脉外膜成纤维细胞通常可以被PI16、CCL1、ADH7等所标记^[3], 其主要功能包括感知局部信号, 例如缺氧、炎症、机械力变化等, 并以此为基础分泌多种细胞因子和胞外基质等, 以促进组织再生。

此外, 动脉外膜成纤维细胞对血管细胞外基质稳态和重塑也很重要, 在损伤期间, 动脉外膜成纤维细胞被激活并分化为肌成纤维细胞亚型, 通过直接改变细胞外基质蛋白的表达、降解或交联来重塑血管壁特性^[10]。动脉外膜成纤维细胞是WNT信号调

节剂SFRP4和特定趋化因子的主要来源, 如由动脉外膜成纤维细胞所分泌的CXCL13能够募集B细胞, CXCL12和CCL8能够募集T细胞、单核细胞和中性粒细胞^[11]。近期研究还发现, 动脉外膜成纤维细胞能够与二型固有淋巴细胞(type-2 innate lymphoid cells, ILC2s)相互作用, 在肺血管周围, 动脉外膜成纤维细胞通过分泌白介素IL-33和TSLP来支持ILC2s的生长。反之, ILC2s通过分泌IL-13来促进动脉外膜成纤维细胞表达IL-33^[12]和CCL11^[13], 从而协调II型免疫反应。然而, 动脉外膜成纤维细胞也表达其他细胞因子受体, 如IL-1 α/β 、IFN- γ 和IL-6等, 目前尚不清楚动脉外膜成纤维细胞如何对这些细胞因子作出反应, 以及它们如何参与组织修复过程, 还需要进一步的研究来揭示是否存在其他免疫细胞与动脉外膜成纤维细胞之间的相互作用。

1.3 肌成纤维细胞

肌成纤维细胞通常被认为是在成人肺部纤维化时出现的一群异常成纤维细胞, 主要表达 α -SMA以及COL1A1, 它们能够大量产生细胞外基质, 导致细胞外基质沉积, 从而引发肺部纤维化。而近期研究发现, 正常肺发育过程中也可以检测到肌成纤维细胞, 这些细胞被称为次级隔相关肌成纤维细胞(secondary crest myofibroblast, SCMF), 主要存在于正常小鼠出生后第3天至第13天之间, 并在时空上与I型肺泡细胞(alveolar type 1 cell, AT1)祖细胞非常接近, 而细胞间互作研究发现, SCMF细胞会接受来自AT1祖细胞SHH以及WNT配体相关信号。在AT1细胞中敲除Shh以及WNT配体, 会造成SCMF细胞的丢失以及肺泡的简化, 揭示了肌成纤维细胞在肺发育过程的作用^[14-15]。

此外, 在病理条件下肌成纤维细胞的起源仍然存在争议, 虽然有研究提出其他细胞类型如造血细胞、上皮细胞、血管周围细胞和内皮细胞可以转分化为肌成纤维细胞^[16], 但在纤维化组织单细胞测序数据中几乎很少有证据支持这些非成纤维细胞的来源。最近, TSUKUI等^[3]的谱系分析发现肌成纤维细胞可以由肺泡成纤维细胞分化而来, 但也有其他研究发现, 除肺泡成纤维细胞之外, 其他成纤维细胞也会转化为肌成纤维细胞。目前肌成纤维细胞研究领域的关键焦点是如何在生理和病理条件下识别肌成纤维细胞, 以及研究它们的激活机制和细胞来源, 进而深入了解肌成纤维细胞在不同生理和病理条件下

的功能,为肺纤维化等相关疾病的治疗提供新的靶点。

1.4 肺泡成纤维细胞

肺泡成纤维细胞在维持肺泡结构和功能中扮演着关键的角色,其能够为上皮细胞的扩张提供细胞外基质支架,在继发性分隔期间提供拉伸力以延长和变薄间隔壁,为周围上皮和内皮细胞提供旁分泌信号,以启动细胞增殖和分化。研究发现,肺泡成纤维细胞主要分布在II型肺泡细胞(alveolar type 2 cell, AT2)周围,其可以被NPNT、CES1D和SCUBE2等分子标记。近期,研究人员利用*Scube2*-CreERT2小鼠模型,成功实现了对肺泡成纤维细胞的特异性标记^[17],这一模型对于准确研究肺泡成纤维细胞的功能和追踪动态变化具有重要意义。

同时,脂肪成纤维细胞也是肺泡成纤维细胞的重要组成部分,其可以由PLIN2(perilipin 2),也被称为脂肪分化相关蛋白(adipose differentiation-related protein, ADRP)所标记。脂肪成纤维细胞富含脂滴^[18-19],位于AT2细胞旁,是构成AT2干细胞壁龛的重要组成部分,能够维持AT2细胞干性^[20]。在肺泡发育过程中,脂肪成纤维细胞通过合成胞外基质结构蛋白与AT2细胞所必需的表面活性物质^[21],以及旁分泌信号等与AT2细胞相互作用,协调远端肺的正常发育、稳态和再生^[22]。此外,脂肪成纤维细胞还是多种生长因子(如FGF10)的主要来源。之后通过谱系示踪实验,发现在小鼠体内FGF10以及TCF21也可以标记脂肪成纤维细胞^[23]。虽然脂肪成纤维细胞的功能在小鼠和大鼠肺发育过程中已有较多研究,但其在人类肺中的作用很少被关注。最近的人类

scRNA-seq数据证明,Plin2⁺脂肪成纤维细胞样细胞群在肺纤维化病人的肺中有富集,该结果说明脂肪成纤维细胞可能在肺纤维化中存在并具有潜在作用^[24]。但关于脂肪成纤维细胞在人类肺中的鉴定以及其与肺部疾病之间的关系还不清楚,需要进一步研究^[25]。

2 成纤维细胞与呼吸道干细胞互作

肺上皮细胞主要包括位于气道的基底细胞(basal cell)、柱状细胞(club cell)、纤毛细胞(ciliated cell),以及位于肺泡的AT1及AT2。在稳态条件下,这些上皮细胞通常处于休眠状态,不会表现出活跃的增殖能力和分化能力。然而,在损伤条件下,部分上皮细胞,如AT2细胞^[26-27]、基底细胞^[28]、以及Krt8⁺的中间态细胞^[29-31]等会快速进入增殖分化过程,发挥其干细胞的功能(图2)。值得注意的是,成纤维细胞在这个过程中也发挥着非常重要的作用,与上皮细胞协同参与整个组织的恢复过程。

2.1 成纤维细胞为气道干细胞提供信号

位于气管以及支气管上的基底细胞通常被认为是气道柱状细胞、纤毛细胞的祖细胞,在肺发育以及损伤修复过程,可以快速增殖并分化为其他类型的气道上皮细胞^[28]。此外,柱状细胞也具有气道干细胞特性,它们能够进行自我更新并分化为气道纤毛细胞^[32-33]。研究表明,成纤维细胞在基底细胞和柱状细胞损伤修复的过程中发挥着重要的作用。

在气道损伤修复过程中,成纤维细胞在WNT-FGF10信号轴中扮演着至关重要的角色。例如,在

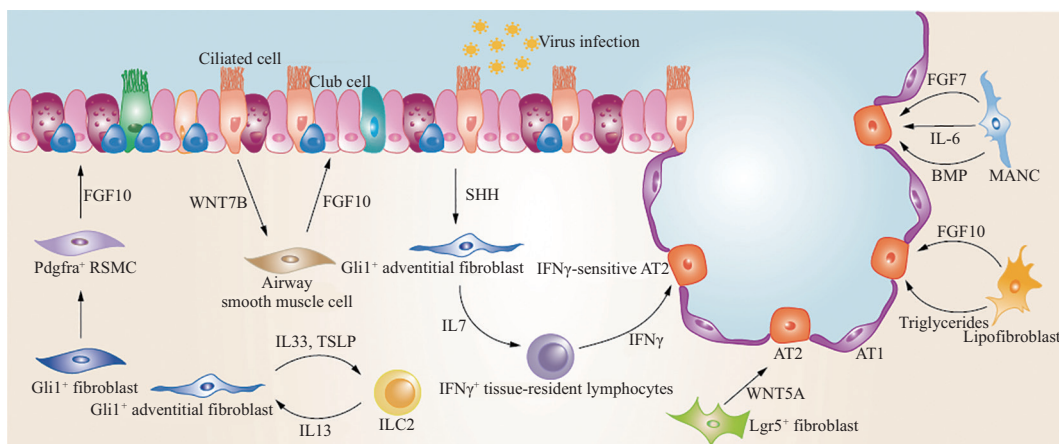


图2 肺成纤维细胞与上皮细胞之间的相互作用

Fig.2 Fibroblast-epithelial interactions in the lung

蔡介导的气道上皮损伤模型中, 柱状细胞大量死亡, 而残留的纤毛细胞通过分泌 WNT 配体 WNT7B, 作用于气道附近的平滑肌细胞, 导致气道平滑肌细胞重新表达出胚胎祖细胞样状态的信号, 分泌 FGF10 信号, 促进柱状细胞重新激活 NOTCH 信号并表达 FGFR2B、SFTPC、SNAIL1, 从而起始柱状细胞的修复过程^[34], 进一步地研究揭示了 WNT7B-FGF10 信号通路受到 HIPPO-YAP 信号调节^[35]。最近的研究还发现, 气道上皮附近存在一群 Lgr6⁺ 的气道平滑肌细胞^[6], 这些细胞也可以通过 WNT-FGF10 通路促进气道上皮细胞修复。在蔡损伤条件下, 柱状细胞释放 WNT 相关配体作用于 Lgr6⁺ 的气道平滑肌细胞促进它们的增殖, 而这群 Lgr6⁺ 的气道平滑肌细胞进一步可以分泌 FGF10, 作用于柱状细胞, 促进柱状细胞的增殖^[7]。同时, 最近的研究发现, 在气道附近还存在一群修复支持的成纤维细胞 (repair-supportive mesenchymal, RSMC), 这些 RSMC 细胞来自 Gli1⁺ 的成纤维祖细胞^[36], 并且只有在气道损伤之后才会出现, 进一步的研究表明, 在 Gli1⁺ 的成纤维祖细胞中抑制 FGF10 信号会影响 RSMC 的出现, 从而导致柱状细胞的异常修复。

此外, 对于人远端气道区域的研究发现, 位于远端气道的 Lgr5⁺ 成纤维细胞是 FGF、BMP 和 WNT 配体的来源, 这些配体可能向末端呼吸性细支气管中的基底细胞和柱状细胞提供信号, 以支持邻近细胞的生长和维持, 表明 Lgr5⁺ 成纤维细胞是远端气道上皮细胞的一个重要的干细胞龛^[8]。而另一项对妊娠期人肺远端组织的研究表明, 芽尖附近的 Rspo2⁺ 成纤维细胞通过 Lgr5 向芽尖祖细胞发出信号, 以维持芽尖高 WNT 信号的表达, 并产生不同的气道和肺泡细胞类型^[37]。此外, Rspo2 突变在出生时是致命的, 会导致肺发育停滞在初级肺芽阶段^[38], 这支持了 Rspo2⁺ 成纤维细胞在人类肺发育过程中的关键作用的观点。

这些研究强调了在气道发育、损伤修复过程中成纤维细胞与气道干细胞之间的相互作用, 对了解气道的生理和病理过程具有重要意义。

2.2 成纤维细胞为肺泡干细胞提供信号

AT2 细胞是肺泡内的多功能细胞, 具有自我更新和分化为其他肺泡细胞的能力, 通常被认为是肺泡干细胞^[26]。当肺部受到损伤时, AT2 细胞可以快速响应, 进入细胞周期, 并分化为 AT1 细胞, 以帮助修

复受损的肺组织。在这一过程中, 成纤维细胞发挥着重要作用, 它们与 AT2 细胞共同构建了一个特殊的微环境, 被称为“干细胞龛”, 通过分泌生长因子、细胞外基质等信号分子, 促进 AT2 细胞的增殖和分化。

BARKAUSKAS 等^[26]发现 AT2 细胞与 Pdgfra⁺ 的成纤维细胞共培养可以促进 AT2 细胞的增殖与分化, 此外, TSUKUI 等^[17]通过敲除 Scube2⁺ 的肺泡成纤维细胞, 发现在生理条件下 AT2 细胞数量减少了 30%~40%, 进一步强调了肺泡成纤维细胞对 AT2 细胞维持的重要性。ZACHARIAS 等^[27]研究发现, 在 AT2 细胞中有一群可以响应 WNT 信号的特殊亚群, 被称为肺泡上皮细胞祖细胞 (alveolar epithelial progenitor, AEP)。通过体外培养发现了 FGF7/FGF10-FGFR2 信号轴在调控 AEP 细胞增殖与分化方面的重要性。另一项相关研究也发现由 AEP 细胞周围成纤维细胞表达的 WNT 的相关配体 WNT5A 对于 AEP 细胞干性的维持是必需的^[39]。

ZEEP 等^[7]利用单细胞测序以及谱系示踪技术, 揭示了肺泡成纤维细胞的不同细胞谱系, 发现了 Axin2⁺Pdgfra⁺ 的成纤维细胞为肺泡细胞提供干细胞龛, 该群细胞被称为间质肺泡龛细胞 (mesenchymal alveolar niche cell, MANC)。研究人员揭示了 MANC 通过分泌 FGF7 以及 IL-6 作用于 AT2 细胞, 促进其增殖分化。随后 PARIS 等^[40]进一步研究了 MANC 分泌 FGF7 信号的调节机制, 他们发现, 流感病毒引起的上皮细胞损伤能够激活 AT2 细胞中 STAT3 的表达, 进而诱导下游 BDNF 的表达。MANC 通过原肌球蛋白受体激酶 TRKB 响应 BDNF 信号分泌 FGF7 作用于 AT2 细胞, 从而构建了肺泡上皮细胞与成纤维细胞之间的反馈调控环路。而 LEE 等^[6]也在肺泡区域发现了一群 Lgr5⁺ 的成纤维细胞, 该类细胞可以通过响应 WNT 信号促进 AT2 细胞的分化。MANC 以及 Lgr5⁺ 的细胞都可以为 AT2 细胞提供干细胞龛促进 AT2 细胞的增殖与分化, 但是对于这两群细胞之间的关系仍需要进一步的研究和阐明。

此外, QUANTIUS 等^[41]研究发现 FGF 在调控气道祖细胞命运方面发挥着关键的作用。YUAN 等^[42]发现由成纤维细胞分泌的 FGF10 可以促进 Sox2⁺ 的气道祖细胞向 AT2 细胞分化而不是形成 Krt5⁺ 细胞。CASSANDRAS 等^[43]也发现了 Gli1⁺ 的成纤维细胞在调控气道祖细胞命运中起到关键作用, 在博来霉素

诱导的肺纤维化模型中, $Gli1^+$ 的成纤维细胞通过抑制BMP信号来诱导气道祖细胞向 $Krt5^+$ 细胞分化, 而不是向具有功能性的AT2细胞分化。这一机制揭示了成纤维细胞对气道祖细胞的命运决定的重要影响, 拓展了我们对于肺再生相关机制的研究, 为肺损伤修复的潜在治疗策略提供了重要线索。

成纤维细胞不仅可以直接分泌信号因子作用于肺泡上皮细胞, 还能通过影响免疫细胞而引起肺损伤修复异常。研究人员通过单细胞测序发现在人类肺气肿样本中, 动脉外膜成纤维细胞可以通过分泌HHIP为组织驻留T细胞(tissue-resident memory T cell, TRL)提供干细胞龛, 而在 $Gli1^+$ 的动脉外膜成纤维细胞中特异性敲除 $Hhip$ 会显著增强间质细胞IL-7的表达能力, 进一步促进TRL的扩增, 而后者可以通过分泌 $IFN\gamma$ 来影响肺内AT2细胞的再生, 导致肺气肿的严重恶化^[44]。这一研究揭示了在肺内由 $Hhip$ 所调控的成纤维细胞-免疫细胞-上皮细胞互作信号轴, 对于肺气肿的发展非常重要。

3 成纤维细胞激活以及信号通路调控

成纤维细胞在组织修复和再生过程中扮演着至关重要的角色, 而成纤维细胞的异常激活以及过度增生会导致细胞外基质的大量堆积以及肺组织的瘢痕形成, 从而引起肺纤维化。因此, 深入了解病理条件下成纤维细胞的激活和转分化过程对于发现潜在的治疗靶点至关重要。

博来霉素常被作为在小鼠体内模拟肺纤维化的主要模型, 研究人员在博来霉素损伤的小鼠中观察到一群在稳态中不会出现的肌成纤维细胞, 这些细胞高表达 $CTHRC1$, 并与 $Col1a1^+$ 的肌成纤维细胞在空间上邻近, 进一步地通过单细胞测序拟时序分析, 推断这些 $Cthrc1^+$ 的肌成纤维细胞可能源自肺泡成纤维细胞^[3], 随后对 $tdTomato^+$ 肺泡成纤维细胞的谱系示踪实验证实了这一推断^[17]。此外, 他们发现在这个过程中还存在一群中间态成纤维细胞, 被称为炎症相关的成纤维细胞, 在博来霉素损伤后第7天达到峰值, 富集炎症相关细胞因子包括干扰素、肿瘤坏死因子、白介素等, 并特异性表达 $SAA3$ 以及 $LCN2$ 。随后在体外细胞培养实验中, 发现了肺泡成纤维细胞向炎症相关成纤维细胞以及 $Cthrc1^+$ 的肌成纤维细胞分化过程分别受到了 $IL-1\beta$ 以及 $TGF-\beta$ 的调节。另一项研究也同样发现, 在 $Tcf21^+$ 和 $Tcf21^-$ 成

纤维细胞向肌成纤维细胞转化的过程中, 会出现一群 $Sfrp1^+$ 中间态成纤维细胞^[11], 这些细胞在损伤后第3天达到峰值, 随后逐渐转化为 $Spp1^+$ 和 $Cthrc1^+$ 的肌成纤维细胞。在损伤后, 动脉外膜成纤维细胞和脂肪成纤维细胞最倾向于向 $Sfrp1^+$ 中间态成纤维细胞分化, 这些中间态成纤维细胞通过自分泌的 $SFRP1$ 调节 $RhoA$ 通路直接抑制成纤维细胞的侵袭, 使其不具有迁移能力, 只能在局部发挥作用, 比如招募免疫细胞, 或激活上皮细胞, 而这些被激活的上皮细胞或是淋巴细胞可以反过来释放 $TGF-\beta$, 促进 $Sfrp1^+$ 成纤维细胞向 $Cthrc1^+/Spp1^+$ 的肌成纤维细胞分化。在损伤恢复阶段, 通过CellRank预测 $Cthrc1^+$ 肌成纤维细胞可能向脂肪成纤维细胞、支气管周成纤维细胞和周皮细胞分化。其中向脂肪成纤维细胞分化的概率最高, 这一预测也与先前观察到的脂肪成纤维细胞和肌成纤维细胞表型之间的双向转换一致^[45]。

此外, 研究人员还揭示了肌成纤维细胞的多源性, 之前的研究发现肌成纤维细胞主要来源于肺泡成纤维细胞^[17], 此外, 对PDGFRA、WNT2和AXIN2的谱系追踪研究表明, 在博来霉素损伤后, 近50%的 $Acta2^+$ 细胞来自 $Axin2^+$ 细胞, 而来自 $Pdgfra^+$ 和 $Wnt2^+$ 细胞的 $Acta2^+$ 细胞不到20%^[7]。之后的研究发现, 除了肺泡成纤维细胞外, 脂肪成纤维细胞也可能是肌成纤维细胞的来源。EL AGHA等^[45]利用 $Adrp-CreERT2$ 小鼠模型对脂肪成纤维细胞进行谱系示踪, 发现在博来霉素损伤的肺中, 大约20%的 $Acta2^+$ 的肌成纤维细胞来源于脂肪成纤维细胞。有意思的是, 在肺纤维化恢复过程中, 肌成纤维细胞可以向脂肪成纤维细胞转分化, 这种转化过程分别受到 $TGF-\beta1$ 以及 $PPAR\gamma$ 信号通路的调控, 具体表现为 $PPAR\gamma$ 的激动剂可以促进脂肪成纤维细胞的命运维持, 抑制 $TGF-\beta1$ 介导的肌成纤维细胞的产生。因此, 肌成纤维细胞向脂肪成纤维细胞转分化的相关调控通路可能为治疗肺纤维化提供潜在靶点。

目前, 关于如何促进肺纤维化的恢复仍然是领域内的研究重点。TAN等^[46]发现 $ALDH2$ 和 $NR3C1$ 可以作为一个潜在的抗纤维化靶点, 在人的肺纤维化的成纤维细胞培养体系中, 激活 $ALDH2$ 和 $NR3C1$ 可以抑制促纤维化基因的表达。进一步的研究还发现细胞程序性死亡与肺成纤维细胞的激活密切相关^[47-48], 如REDENTE等^[47]发现FAS信号

对于博来霉素诱导的肺纤维化恢复是必需的, 特异性敲除 FAS 信号相关蛋白会导致成纤维细胞的持续激活, 加重肺纤维化; 研究发现细胞焦亡过程中的主要炎症小体 NLRP3 以及 AIM2 等炎症小体在肺成纤维细胞激活过程中扮演着非常重要的角色, 其中 NLRP3 炎症小体被发现可以通过活化 Caspase-1 以及 GSDMD 蛋白促进 IL-1 β 、IL-18 的释放, 进而通过激活 TGF- β 信号通路促进成纤维细胞向肌成纤维细胞分化^[49-53]; 此外, 细胞自噬过程也被发现与肺纤维化进程密切相关, 正常情况下, 适度的细胞自噬有助于抑制成纤维细胞的过度活化和增殖, 从而减缓或阻止肺纤维化的进展。然而, 在某些病理如氧化应激、炎症反应等条件下, 细胞自噬的功能可能受到抑制或受损, 导致成纤维细胞的过度活化和增殖, 加速肺纤维化的发展。而在肺纤维化疾病中, 细胞自噬功能异常会导致成纤维细胞过度表达抗凋亡蛋白 BCL-2^[54], 从而增加对凋亡的抵抗性, 其中成纤维细胞凋亡受损和成纤维细胞积累是肺纤维化的主要病理特征之一。因此深入探究程序性细胞死亡与肺纤维细胞之间的复杂关系对于肺部疾病的治疗具有重要意义。

4 成纤维细胞异常与肺部疾病

成纤维细胞在肺部疾病中发挥着重要的作用, 特别是在特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、慢性肺阻塞 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19)、硅肺 (silicosis) 等相关的肺疾病中, 成纤维细胞的激活与异常增生可能导致肺部结构的改变与功能异常。了解成纤维细胞在这些疾病中的生物学过程以及分子机制, 有助于寻找新的治疗靶点。

4.1 特发性肺纤维化

特发性肺纤维化是一种严重的慢性的持续进行性的肺纤维化疾病, 主要高发于中老年人群, 其病理特征是肺部肌成纤维细胞的异常激活和增生, 导致大量细胞外基质的沉积, 最终引发肺部结构瘢痕化, 影响呼吸功能和气体交换。

近年来, 单细胞测序技术的发展使研究人员能够更深入地了解 IPF 患者中的肺成纤维细胞。研究表明, 在 IPF 患者中, 肺成纤维细胞表现出不同的基因表达特征, 如在 IPF 患者的肺成纤维细胞中会高

表达 *Has1*、*Has2*、*Fbn1* 和 *Cxcl14* 等基因^[55]。此外, IPF 患者体内的肺成纤维细胞还可以分为不同的亚群, 包括表达 ACTA2/LUM 的肌成纤维细胞、表达 PLIN2 的脂肪成纤维细胞以及高表达 HAS 的成纤维细胞。这些不同亚群的肺成纤维细胞在病理性细胞外基质合成、其他信号通路以及空间分布上表现出特异性, 然而这些细胞的起源与功能还需要进一步研究。

同时, IPF 病程的进展与肺成纤维细胞的代谢紊乱密切相关。蛋白质组学研究发现, 在 IPF 患者体内的成纤维细胞中, 多个代谢途径受到影响, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统、氧化应激反应、脂质代谢、线粒体改变等相较于健康人都发生了紊乱^[56]。例如, 在 IPF 的初始阶段, 慢性炎症被激活, IL-6、TNF- α 等促炎因子和 TGF- β 等促纤维化因子被释放, 促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化^[57]。此外, RANGARAJAN 等^[58]发现 AMPK 信号强度在 IPF 患者体内显著下降, 而通过 AMPK 激活剂二甲双胍激活 AMPK 信号可以增强肌成纤维细胞线粒体生物活性以及细胞自噬能力, 提高其对凋亡信号的敏感度, 从而导致肌成纤维细胞失活。随后 KHEIROLLAHI 等^[59]发现二甲双胍还可以通过激活 PPAR γ , 促进肌成纤维细胞向脂肪成纤维细胞转分化, 从而加速纤维化恢复。尽管目前针对 IPF 中的成纤维细胞研究已经取得了一定成果, 但 IPF 中肺成纤维细胞的多样性仍有很多空白, 未来针对不同肺成纤维细胞亚群的起源和功能以及细胞代谢如何影响 IPF 的发展需要更加深入的研究。

4.2 慢性肺阻塞

慢性阻塞性肺疾病作为全球范围内第三大致死性疾病, 其治疗仍然面临着挑战, COPD 的主要特征包括肺泡结构丧失、肺气肿以及持续性肺部炎症。成纤维细胞作为其中一个重要的细胞类型, 在 COPD 的发病和进展中扮演着关键角色。

早期的研究表明, COPD 患者的成纤维细胞在体表现出较低的增殖和修复能力, 推测这可能是导致肺部组织修复受阻的一个重要因素^[60]。同时, TGF- β 信号通路在 COPD 的成纤维细胞中扮演着关键角色, 研究发现, 尽管 COPD 成纤维细胞中 TGF- β 1 表达水平升高, 但这些细胞对 TGF- β 1 的响应能力相对较低^[61]。此外, COPD 成纤维细胞还表现出炎症信号水平上调以及弹性蛋白活性增强的表型^[62], 其中

介导炎症变化的多功能蛋白聚糖(versican)水平显著增加,而versican可以通过抑制弹性蛋白向弹性纤维的组装过程,从而导致COPD形成弹性纤维的能力降低^[62]。随后的研究还发现WNT/ β -catenin信号通路在COPD的发病机制中也可能起着重要作用,抑制WNT信号通路可以阻止由bFGF引起的COPD成纤维细胞的活化,从而抑制 α -SMA和纤连蛋白的表达^[63]。最近的研究也发现,COPD患者内皮细胞的糖萼生成存在紊乱,从而导致内皮细胞凋亡,而FGF10通过FGFR1-ERK-SOX9-HS6ST1信号轴可以修复由内皮细胞引起的损伤。这提示FGF10可能作为一个潜在的治疗靶点,通过成纤维细胞与内皮细胞之间的相互作用,有望治疗COPD^[64]。

尽管目前已经取得了一些关于成纤维细胞在COPD中的作用的发现,但仍然存在许多未解决的问题。深入研究成纤维细胞在COPD发生发展中的作用,将有助于揭示COPD的发病机制,为开发更高效的治疗策略提供理论依据,从而解决COPD这一全球性疾病。

4.3 新型冠状病毒肺炎

新型冠状病毒肺炎是由冠状病毒SARS-CoV-2引起的一种全球流行疾病,越来越多的证据表明,COVID-19的严重程度与免疫系统的过度激活和炎症反应综合征密切相关,持续的炎症反应可能导致肺组织损伤、肺水肿和最终的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。

近期研究表明,在COVID-19的病理过程中,成纤维细胞起着重要的作用,MELMS等^[65]通过对COVID-19患者肺部进行单细胞测序和免疫荧光染色,观察到COVID-19患者体内的成纤维细胞显著增多。分析发现,这些成纤维细胞包括肺泡成纤维细胞、动脉外膜成纤维细胞、病理性成纤维细胞、中间态成纤维细胞等不同细胞亚群。其中,病理性成纤维细胞和中间态成纤维细胞在COVID-19患者体内明显增多,这些细胞高度表达*Cthrc1*,以及与病理性细胞外基质合成相关的基因*Col1a1*和*Col3a1*。进一步的配受体关系分析揭示了TGF- β 家族基因*Tgfb1*-*Tgfb2*和*Bmp6-Acvr1*在病理性成纤维细胞中的富集,可能诱导肺部纤维化。随后WANG等^[66]的研究也通过单细胞测序发现,COVID-19患者的成纤维细胞和肌成纤维细胞明显增加。他们对肌成纤维细胞的来源进行了详细研究,发现了大多数肌成纤维细胞源

自成纤维细胞,而来自平滑肌细胞、周细胞和上皮细胞的贡献较少。此外,研究还发现了COVID-19样本中*Hif-1a*明显上调,而*Foxo3*明显下调;还通过体外培养实验,证实了*Hif-1a*的激活和*Foxo3*的抑制可以促使成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,为成纤维细胞的激活机制提供了一种可能的解释。

COVID-19引发的成纤维细胞的激活在肺部损伤和纤维化中的作用日益受到重视。目前的研究已经初步揭示了成纤维细胞在COVID-19病理过程中的重要性以及其可能参与的分子机制。然而,对成纤维细胞活化机制的研究仍然需要更加深入的研究,从而开发更好的治疗策略,减轻COVID-19引发的肺部病变。

4.4 硅肺

硅肺是一种常见的职业性疾病,由长期吸入二氧化硅(SiO_2)颗粒引起,其早期特征为肺泡炎症反应,晚期则表现为进行性肺纤维化,该疾病最终导致重度呼吸衰竭^[67]。肺泡巨噬细胞、肺泡上皮细胞和成纤维细胞参与硅肺的复杂发病机制,持续的炎症、成纤维细胞活化以及细胞外基质过度沉积是导致硅肺发生的重要原因^[68]。

肺泡巨噬细胞是首先对吸入二氧化硅颗粒作出反应的细胞,具有识别、吞噬和降解二氧化硅的功能。然而,在此过程中凋亡的肺泡巨噬细胞会释放大量炎症因子,引发炎症反应^[69]。同时,二氧化硅还能促进肺泡巨噬细胞和损伤的上皮细胞释放促纤维化因子,导致肺成纤维细胞的增殖和活化,使其过度分泌细胞外基质,造成肺纤维化。相关研究表明,二氧化硅颗粒通过诱导dsDNA释放来激活肺泡巨噬细胞的STING信号通路(NF- κ B和IRF3),进而介导TNF- α 、IL-6、IFN- β 和TGF- β 等不同极化诱导因子的产生,增强肺泡巨噬细胞的极化^[70]。极化后的巨噬细胞通过分泌促炎和促纤维化因子促进肺部炎症反应和纤维化,最终导致硅肺的发生。除了肺泡巨噬细胞外,成纤维细胞分泌的趋化因子在硅肺的发展中也起到关键作用。暴露于二氧化硅颗粒会导致成纤维细胞来源的CXCL14表达上调,招募骨髓源性巨噬细胞,并有利于巨噬细胞选择性极化^[71]。此外,肺成纤维细胞来源的MCP-1的上调参与了二氧化硅诱导的肺成纤维细胞迁移^[72]。同时,MCP-1受体CCR2在肺成纤维细胞的表达上调,则进一步促进了MCP-1对成纤维细胞的作用。总的来说,硅肺的发病机制涉及多种细

胞和分子水平的相互作用, 因此对其发病机制的深入探究将为制定有效的治疗策略提供重要基础支持。

5 结论与展望

肺成纤维细胞在维持肺组织稳态、损伤修复和纤维化等生理和病理过程中扮演着重要的角色。长期以来, 它们被视为主要的细胞外基质产生者, 充当着维持组织结构“填充细胞”的角色。然而, 越来越多的文献表明, 肺成纤维细胞在生理和病理条件下不仅可以产生细胞外基质, 还能够感知来自上皮细胞和免疫细胞的信号。反过来, 它们通过响应这些信号, 分泌多种细胞因子, 对上皮细胞和免疫细胞产生影响, 形成一个肺成纤维细胞-上皮细胞-免疫细胞相互作用的信号轴。这一相互作用有助于促进组织修复, 尤其在损伤和炎症条件下。虽然肺成纤维细胞在肺部生理和病理过程中的多功能性逐渐被揭示, 但仍然存在许多未解之谜。如近年研究发现肺成纤维细胞具有较强的细胞可塑性和异质性。然而, 对于这些细胞的亚型和谱系的了解仍然模糊不清。此外, 在肺损伤修复的过程中, 肺成纤维细胞的动态变化机制尚不清楚。肺成纤维细胞与其他肺部细胞的相互作用机制也需要进一步研究, 以揭示其在不同肺部疾病中的具体作用, 为未来的治疗策略提供更好的理论基础。

参考文献 (References)

- [1] PLIKUS M V, WANG X, SINHA S, et al. Fibroblasts: origins, definitions, and functions in health and disease [J]. *Cell*, 2021, 184(15): 3852-72.
- [2] LENDAHL U, MUHL L, BETSHOLTZ C. Identification, discrimination and heterogeneity of fibroblasts [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3409.
- [3] TSUKUI T, SUN K H, WETTER J B, et al. Collagen-producing lung cell atlas identifies multiple subsets with distinct localization and relevance to fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1920.
- [4] PENG T, FRANK D B, KADZIK R S, et al. Hedgehog actively maintains adult lung quiescence and regulates repair and regeneration [J]. *Nature*, 2015, 526(7574): 578-82.
- [5] WANG C, DE MOCHEL N S R, CHRISTENSON S A, et al. Expansion of hedgehog disrupts mesenchymal identity and induces emphysema phenotype [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(10): 4343-58.
- [6] LEE J H, TAMMELA T, HOFREE M, et al. Anatomically and functionally distinct lung mesenchymal populations marked by *Lgr5* and *Lgr6* [J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1149-63, e12.
- [7] ZEPP J A, ZACHARIAS W J, FRANK D B, et al. Distinct mesenchymal lineages and niches promote epithelial self-renewal and myofibrogenesis in the lung [J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1134-48, e10.
- [8] KADUR LAKSHMINARASIMHA MURTHY P, SONTAKE V, TATA A, et al. Human distal lung maps and lineage hierarchies reveal a bipotent progenitor [J]. *Nature*, 2022, 604(7904): 111-9.
- [9] DAHLGREN M W, MOLOFSKY A B. Adventitial cuffs: regional hubs for tissue immunity [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(10): 877-87.
- [10] WANG A, CAO S, STOWE J C, et al. Substrate stiffness and stretch regulate profibrotic mechanosignaling in pulmonary arterial adventitial fibroblasts [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1000.
- [11] MAYR C H, SENGUPTA A, ANSARI M, et al. Autocrine *Sfrp1* inhibits lung fibroblast invasion during transition to injury induced myofibroblasts [J]. *bioRxiv*, 2022: 2022.07.11.499594.
- [12] DAHLGREN M W, JONES S W, CAUTIVO K M, et al. Adventitial stromal cells define group 2 innate lymphoid cell tissue niches [J]. *Immunity*, 2019, 50(3): 707-22, e6.
- [13] RANA B M J, JOU E, BARLOW J L, et al. A stromal cell niche sustains ILC2-mediated type-2 conditioning in adipose tissue [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(9): 1999-2009.
- [14] LI R, BERNAU K, SANDBO N, et al. *Pdgfra* marks a cellular lineage with distinct contributions to myofibroblasts in lung maturation and injury response [J]. *eLife*, 2018, 7: e36865.
- [15] ZEPP J A, MORLEY M P, LOEBEL C, et al. Genomic, epigenomic, and biophysical cues controlling the emergence of the lung alveolus [J]. *Science*, 2021, 371(6534): eabc3172.
- [16] PAKSHIR P, NOSKOVICOVA N, LODYGA M, et al. The myofibroblast at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(13): jcs227900.
- [17] TSUKUI T, SHEPPARD D. Tracing the origin of pathologic pulmonary fibroblasts [J]. *bioRxiv*, 2022: 2022.11.18.517147.
- [18] HITCHCOCK O'HARE K, MN S. Electron microscopic observations on the morphogenesis of the albino rat lung, with special reference to pulmonary epithelial cells [J]. *Am J Anat*, 1970, 127: 181-206.
- [19] VACCARO, BRODY. Ultrastructure of developing alveoli. I. The role of the interstitial fibroblast [J]. *Anat Rec*, 1978, 192: 467-80.
- [20] AL ALAM D, EL AGHA E, SAKURAI R, et al. Evidence for the involvement of fibroblast growth factor 10 in lipofibroblast formation during embryonic lung development [J]. *Development*, 2015, 142(23): 4139-50.
- [21] TORDAY J, HUA J, SLAVIN R. Metabolism and fate of neutral lipids of fetal lung fibroblast origin [J]. *Biochem Biophys Acta* 1995, 1254(2): 198-206.
- [22] EL AGHA E, HEROLD S, AL ALAM D, et al. *Fgf10*-positive cells represent a progenitor cell population during lung development and postnatally [J]. *Development*, 2014, 141(2): 296-306.
- [23] LIU X, ROWAN S C, LIANG J, et al. Categorization of lung mesenchymal cells in development and fibrosis [J]. *iScience*, 2021, 24(6): 102551.
- [24] HABERMANN A C, GUTIERREZ A J, BUI L T, et al. Single-cell RNA sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(28): eaba1972.
- [25] REHAN V K, SUGANO S, WANG Y, et al. Evidence for the presence of lipofibroblasts in human lung [J]. *Exp Lung Res*, 2009, 32(8): 379-93.
- [26] BARKAUSKAS C E, CRONCE M J, RACKLEY C R, et al. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung [J]. *J Clin In-*

- vest, 2013, 123(7): 3025-36.
- [27] ZACHARIAS W J, FRANK D B, ZEPP J A, et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionarily conserved epithelial progenitor [J]. *Nature*, 2018, 555(7695): 251-5.
 - [28] ROCK J R, ONAITIS M W, RAWLINS E L, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(31): 12771-5.
 - [29] STRUNZ M, SIMON L M, ANSARI M, et al. Alveolar regeneration through a Krt8⁺ transitional stem cell state that persists in human lung fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3559.
 - [30] CHOI J, PARK J E, TSAGKOGEOGA G, et al. Inflammatory signals induce AT2 cell-derived damage-associated transient progenitors that mediate alveolar regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(3): 366-82, e7.
 - [31] KOBAYASHI Y, TATA A, KONKIMALLA A, et al. Persistence of a regeneration-associated, transitional alveolar epithelial cell state in pulmonary fibrosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(8): 934-46.
 - [32] RAWLINS E L, OKUBO T, XUE Y, et al. The role of Scgb1a1⁺ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(6): 525-34.
 - [33] PARDO-SAGANTA A, TATA P R, LAW B M, et al. Parent stem cells can serve as niches for their daughter cells [J]. *Nature*, 2015, 523(7562): 597-601.
 - [34] VOLCKAERT T, DILL E, CAMPBELL A, et al. Parabronchial smooth muscle constitutes an airway epithelial stem cell niche in the mouse lung after injury [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4409-19.
 - [35] VOLCKAERT T, YUAN T, CHAO C M, et al. Fgf10-hippo epithelial-mesenchymal crosstalk maintains and recruits lung basal stem cells [J]. *Dev Cell*, 2017, 43(1): 48-59, e5.
 - [36] CHU X, LINGAMPALLY A, MOISEENKO A, et al. GLI1⁺ cells are a source of repair-supportive mesenchymal cells (RSMCs) during airway epithelial regeneration [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(11): 581.
 - [37] HEIN R F, WU J H, HOLLOWAY E M, et al. R-SPONDIN2⁺ mesenchymal cells form the bud tip progenitor niche during human lung development [J]. *Dev Cell*, 2022, 57(13): 1598-614, e8.
 - [38] SZENKER-RAVI E, ALTUNOGLU U, LEUSHACKE M, et al. RSPO2 inhibition of RNF43 and ZNRF3 governs limb development independently of LGR4/5/6 [J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 564-9.
 - [39] NABHAN A N, BROWNFIELD D G, HARBURY P B, et al. Single-cell Wnt signaling niches maintain stemness of alveolar type 2 cells [J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1118-23.
 - [40] PARIS A J, HAYER K E, OVIED J H, et al. STAT3-BDNF-TrkB signalling promotes alveolar epithelial regeneration after lung injury [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1197-210.
 - [41] QUANTIUS J, SCHMOLDT C, VAZQUEZ-ARMENDARIZ A I, et al. Influenza virus infects epithelial stem/progenitor cells of the distal lung: impact on Fgfr2b-driven epithelial repair [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(6): e1005544.
 - [42] YUAN T, VOLCKAERT T, REDENTE E F, et al. FGF10-FGFR2B signaling generates basal cells and drives alveolar epithelial regeneration by bronchial epithelial stem cells after lung injury [J]. *Stem Cell Rep*, 2019, 12(5): 1041-55.
 - [43] CASSANDRAS M, WANG C, KATHIRIYA J, et al. Gli1⁺ mesenchymal stromal cells form a pathological niche to promote airway progenitor metaplasia in the fibrotic lung [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(11): 1295-306.
 - [44] WANG C, HYAMS B, ALLEN N C, et al. Dysregulated lung stroma drives emphysema exacerbation by potentiating resident lymphocytes to suppress an epithelial stem cell reservoir [J]. *Immunity*, 2023, 56(3): 576-91, e10.
 - [45] EL AGHA E, MOISEENKO A, KHEIROLLAHI V, et al. Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(2): 261-73, e3.
 - [46] TAN Q, LINK P A, MERIDEW J A, et al. Spontaneous lung fibrosis resolution reveals novel antifibrotic regulators [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(4): 453-64.
 - [47] REDENTE E F, CHAKRABORTY S, SAJUTHI S, et al. Loss of Fas signaling in fibroblasts impairs homeostatic fibrosis resolution and promotes persistent pulmonary fibrosis [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(1): e141618.
 - [48] PHAM T X, LEE J, GUAN J, et al. Transcriptional analysis of lung fibroblasts identifies PIM1 signaling as a driver of aging-associated persistent fibrosis [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(6): e153672.
 - [49] PEETERS P M, PERKINS T N, WOUTERS E F, et al. Silica induces NLRP3 inflammasome activation in human lung epithelial cells [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10(1): 1-11.
 - [50] ZHENG R, TAO L, JIAN H, et al. NLRP3 inflammasome activation and lung fibrosis caused by airborne fine particulate matter [J]. *Ecotoxicol Environ safety*, 2018, 163: 612-9.
 - [51] HINDMAN B, MA Q. Carbon nanotubes and crystalline silica stimulate robust ROS production, inflammasome activation, and IL-1 β secretion in macrophages to induce myofibroblast transformation [J]. *Archives Toxicol*, 2019, 93(4): 887-907.
 - [52] STOUT-DELGADO H W, CHO S J, CHU S G, et al. Age-dependent susceptibility to pulmonary fibrosis is associated with NLRP3 inflammasome activation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(2): 252-63.
 - [53] SONG Z, GONG Q, GUO J. Pyroptosis: mechanisms and links with fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3509.
 - [54] RICCI A, CHERUBINI E, SCOZZI D, et al. Decreased expression of autophagic beclin 1 protein in idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(7): 1516-24.
 - [55] ADAMS T S, SCHUPP J C, POLI S, et al. Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(28): eaba1983.
 - [56] BARGAGLI E, REFINI R M, D'ALESSANDRO M, et al. Metabolic dysregulation in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5663.
 - [57] HOU J, MA T, CAO H, et al. TNF-alpha-induced NF-kappaB activation promotes myofibroblast differentiation of LR-MSCs and exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2409-19.
 - [58] RANGARAJAN S, BONE N B, ZMIJEWSKA A A, et al. Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model [J]. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1121-7.
 - [59] KHEIROLLAHI V, WASNICK R M, BIASIN V, et al. Metformin induces lipogenic differentiation in myofibroblasts to reverse lung fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2987.

- [60] HOLZ O, ZUHLKE I, JAKSZTAT E, et al. Lung fibroblasts from patients with emphysema show a reduced proliferation rate in culture [J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(4): 575-9.
- [61] TOGO S, HOLZ O, LIU X, et al. Lung fibroblast repair functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease are altered by multiple mechanisms [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(3): 248-60.
- [62] ZHANG J, WU L, QU J M, et al. Pro-inflammatory phenotype of COPD fibroblasts not compatible with repair in COPD lung [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(7): 1522-32.
- [63] GE Z, LI B, ZHOU X, et al. Basic fibroblast growth factor activates beta-catenin/RhoA signaling in pulmonary fibroblasts with chronic obstructive pulmonary disease in rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 423(1/2): 165-74.
- [64] JIANG T, HU W, ZHANG S, et al. Fibroblast growth factor 10 attenuates chronic obstructive pulmonary disease by protecting against glycocalyx impairment and endothelial apoptosis [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 269.
- [65] MELMS J C, BIERMANN J, HUANG H, et al. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19 [J]. *Nature*, 2021, 595(7865): 114-9.
- [66] WANG S, YAO X, MA S, et al. A single-cell transcriptomic landscape of the lungs of patients with COVID-19 [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(12): 1314-28.
- [67] CAO Z, SONG M, LIU Y, et al. A novel pathophysiological classification of silicosis models provides some new insights into the progression of the disease [J]. *Ecotoxicol Environ Safety*, 2020, 202: 110834.
- [68] XIE Y, MA J, YANG M, et al. Extracellular signal-regulated kinase signaling pathway and silicosis [J]. *Toxicol Res*, 2021, 10(3): 487-94.
- [69] HANDRA C M, GURZU I L, CHIRILA M, et al. Silicosis: new challenges from an old inflammatory and fibrotic disease [J]. *Front Biosci*, 2023, 28(5): 96.
- [70] OU L, ZHANG P, HUANG Z, et al. Targeting STING-mediated pro-inflammatory and pro-fibrotic effects of alveolar macrophages and fibroblasts blunts silicosis caused by silica particles [J]. *J Hazard Mater*, 2023, 458: 131907.
- [71] YOU Y, YUAN H, MIN H, et al. Fibroblast-derived CXCL14 aggravates crystalline silica-induced pulmonary fibrosis by mediating polarization and recruitment of interstitial macrophages [J]. *J Hazard Mater*, 2023, 460: 132489.
- [72] LIU X, FANG S, LIU H, et al. Role of human pulmonary fibroblast-derived MCP-1 in cell activation and migration in experimental silicosis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 288(2): 152-60.