

脂肪酸代谢重编程在肺纤维化中的研究进展

白璐¹, 王佳新², 王雪³, 曾巍¹, 宋美月¹, 张田甜¹, 王婧^{1*}

- 中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院基础学院 呼吸与共病全国重点实验室, 北京 100005;
- 清华大学医学院 生物系 生命科学中心, 北京 100084;
- 哈尔滨医科大学第二附属医院 呼吸科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 肺纤维化是一类进行性间质纤维化性肺部疾病, 死亡率高。其发病机制复杂, 涉及脂肪酸的代谢重编程, 包括脂肪酸的从头合成、摄取、氧化以及衍生物的改变。脂肪酸代谢重编程参与调控肺泡上皮细胞的生存状态、巨噬细胞极化类型以及成纤维细胞活化情况, 发挥促进或者抑制肺纤维化的作用。通过判断或干预脂肪酸代谢重编程相关过程可以有效预防、诊断和治疗肺纤维化。

关键词: 脂肪酸; 肺纤维化; 代谢重编程

中图分类号: R563 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.04.0548

Advances on reprogramming of fatty acid metabolism in pulmonary fibrosis

BAI Lu¹, WANG Jiixin², WANG Xue³, ZENG Wei¹, SONG Meiyue¹, ZHANG Tiantian¹, WANG Jing^{1*}

- State Key Laboratory of Respiratory Health and Multimorbidity, Institute of Basic Medical Sciences Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medicine Peking Union Medical College, Beijing 100005;
- Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, Department of Biology, College of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084;
- Department of Respiratory, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Abstract: Pulmonary fibrosis is a progressive interstitial fibrotic lung disease with high mortality. Its pathogenesis is complex and involves the reprogramming of fatty acid metabolism. This reprogramming includes changes in de novo fatty acid synthesis, uptake, oxidation, and derivatives. It crucially influences alveolar epithelial cell survival, macrophage polarization, and fibroblast activation, thereby playing a significant role in either exacerbating or mitigating the disease. Understanding and intervening in the reprogramming of fatty acid metabolism offers potential strategies for prevention, diagnosing and treatment of pulmonary fibrosis.

Key words: fatty acids; pulmonary fibrosis; metabolic reprogramming

肺纤维化是以炎性反应和细胞外基质沉积为特征的一组肺部疾病, 主要累及肺间质和肺泡腔, 导致

肺组织异常修复引起不可逆损伤。其病因非常复杂, 发病机制不清晰, 目前缺乏有效的治疗方法, 预

收稿日期: 2023-12-01 修回日期: 2024-02-26

基金项目: 国家自然科学基金(82300098); 中央级公益性科研院所基本科研业务费(2022-RC310-06); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-049)

* 通信作者 (corresponding author): wangjing@ibms.pumc.edu.cn

后极差,死亡率高。近年来进行了大量研究,指出肺纤维化中肺泡上皮细胞凋亡、巨噬细胞 M2 极化以及成纤维细胞活化是该病发生发展的核心机制,但影响它们的关键因素和分子机制仍然不明确。最近的研究指出肺纤维化中存在脂肪酸代谢重编程,影响肺部炎症反应、纤维化和氧化应激。然而,脂肪酸代谢的每个环节如何影响肺纤维化的具体机制尚不清楚。本综述讨论肺纤维化中脂肪酸代谢重编程,为进一步探索肺纤维化的发病机制和寻找针对脂肪酸代谢的治疗靶点提供新的思路。

1 脂肪酸代谢重编程

在正常肺组织中,脂肪酸的代谢过程是精确调控的,涉及脂肪酸的合成、摄取、氧化和衍生等多个环节。这些过程确保肺部细胞能够高效利用脂肪酸作为能量来源,同时维持细胞膜的稳定性和各种生物活性分子的合成。脂肪酸代谢的这种平衡状态对维持肺部正常功能至关重要。然而,在肺纤维化的病理状态下,这种平衡被打破,出现脂肪酸代谢重编程,即脂肪酸的从头合成、摄取和氧化等过程发生改变,以适应疾病状态下细胞的能量和代谢需求。在此过程中,脂肪酸的异常代谢导致细胞功能紊乱,影响细胞死亡和炎症反应,进而促进纤维化进程。同时,脂肪酸代谢产物如前列腺素和白三烯等,通过影响炎症反应和纤维化细胞的活性,进一步加剧疾病的进展。因此,肺纤维化中脂肪酸代谢重编程不仅是对疾病环境的一种适应性响应,也可能成为加重疾病的重要因素。

2 脂肪酸代谢重编程参与肺纤维化的研究进展

2.1 脂肪酸从头合成改变脂肪酸组分参与肺纤维化

在肺纤维化疾病状态下,脂肪酸组分经常发生显著改变。特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者肺部棕榈酸水平升高,硬脂酸水平降低^[1]。在博来霉素(bleomycin, BLM)诱导的肺纤维化小鼠模型中,肺组织中的多不饱和脂肪酸水平升高。所以,不同的脂肪酸可能对肺纤维化发挥不同的作用。

外源补充不同的脂肪酸可以产生抗纤维化或抗

炎效果。在 BLM 诱导的小鼠模型中,外源补充硬脂酸通过抑制转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1 通路降低小鼠肺部羟脯氨酸水平^[1]。Omega-3 不饱和脂肪酸通过产生抗炎活性物质改善 BLM 小鼠肺部炎症反应^[2]。

脂肪酸组分的内源性调节主要受到脂肪酸链延长酶家族成员 6(elongation of long-chain fatty acids family member 6, Elovl6)和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 的调控。IPF 患者以及 BLM 诱导小鼠的肺组织中 Elovl6 表达降低^[3]。Elovl6^{-/-}小鼠的肺组织中棕榈油酸增加,硬脂酸减少。肺泡 II 型上皮细胞中 Elovl6 发挥抗凋亡、抗氧化和抗纤维化的保护作用^[3]。类似地,硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 通过抑制小鼠肺部内质网应激发挥抗纤维化作用^[4]。值得注意的是,在两项研究中,脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)表现出对于纤维化相反的作用。过表达 Fasn 通过减少线粒体膜电位变化、活性氧产生及肺泡上皮细胞死亡减轻 BLM 小鼠肺纤维化^[5]。然而 TGF- β 通路活化依赖 FASN,可能是由于纤维化环境需要脂肪酸大量合成提供营养^[6]。

2.2 脂肪酸摄取转运体参与肺纤维化

除了从头合成,细胞还可以从胞外环境摄取脂肪酸。外源性脂肪酸通常以甘油三酯的形式由血浆脂蛋白转运,脂蛋白脂肪酶将其水解,然后脂肪酸通过脂肪酸转运体介导的主动运输或被动扩散进入细胞。细胞摄取长链脂肪酸需要借助转运体,包括 CD36、质膜相关脂肪酸结合蛋白(plasma membrane-associated fatty acid-binding protein, FABPpm)和脂肪酸转位酶(fatty acid transport proteins, FATPs)。

CD36 在促进肺纤维化的过程中起着关键作用。肺巨噬细胞膜上的 CD36 协助细胞摄取凋亡肺泡上皮细胞释放的氧化磷脂^[7]。氧化磷脂的积累导致巨噬细胞发生促纤维化表型转化。同时,巨噬细胞表面的 CD36 激活 Src 家族激酶 Lyn,进而上调 TGF- β 的表达,进一步促进肺纤维化发展^[7]。

然而关于 FABP 和 FATP 在肺纤维化中的作用研究较少。但在多种肺癌患者肿瘤组织以及细胞系中均检测到 FATP3 蛋白表达水平显著升高,且在细胞系中敲低编码 FATP3 的基因明显降低肺癌细胞系的增殖速率,提示 FATP3 加重肺癌疾病进展^[8]。而 FABP5 通过促进肺自然杀伤细胞成熟,抑制肺癌

转移^[9]。考虑到肺纤维化中免疫细胞异常激活,肌成纤维细胞过度增殖,FABP5 和 FATP3 可能影响炎症反应和纤维化过程,参与肺纤维化。

2.3 脂肪酸氧化相关转录因子及关键酶参与肺纤维化

脂肪酸 β 氧化是脂肪酸产生生物能量的主要途径,其产生的大量乙酰辅酶 A 和三磷酸腺苷,用于三羧酸循环产生能量。在肺纤维化疾病中,肌成纤维细胞大量增殖,导致肺部纤维灶处于缺氧状态,脂肪酸氧化相关转录因子和关键酶增强脂肪酸氧化过程,以供应更多能量。

过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR- γ) 是调节脂肪酸氧化最关键的转录因子。大多数研究主要关注 PPAR- γ 的激动剂如 GED-0507^[10],其在体内外的肺纤维化模型中均显示出抗纤维化活性。此外,还有一些与 PPAR- γ 密切相关的小分子化合物,如培美贝特^[11],在肺纤维化动物模型中也显示出明确的治疗效果。

一氧化氮、不饱和脂肪酸和亚油酸之间的非酶反应分别生成 10 硝基油酸和 12 硝基亚油酸,称为硝化脂肪酸(nitrated fatty acids, NFA),是 PPAR- γ 的生理活化剂。在体外实验中,NFA 上调 PPAR- γ 的表达,并阻断 TGF- β 诱导的成纤维细胞分化。在 BLM 诱导的小鼠体内,NFA 抑制肺泡上皮细胞凋亡、成纤维细胞分化和增殖、胶原蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白的表达,同时加速胶原降解^[12]。作为内源性化合物,NFA 可能比合成的 PPAR- γ 激动剂更安全,具有不可忽视的治疗潜力。值得关注的是,通过对 PPAR- γ 表观调控抑制 DNA 甲基化,抑制 PPAR- γ 的表达也对肺纤维化有治疗效果^[13]。

除了 PPAR- γ ,脂肪酸氧化关键酶肉碱脂酰转移酶 1(carnitine acyl transferase 1, CPT1) 在肺纤维化的进展中也发挥作用。上调 CPT1A 的表达可以增强脂肪酸氧化,从而阻止肺泡巨噬细胞活化^[14]。APN/CPT1A 介导的脂肪酸氧化可以通过激活自噬来抗纤维化^[15]。然而,研究发现巨噬细胞中 CPT1A 与 B 淋巴细胞瘤(BCL)-2 结合,导致细胞凋亡抵抗和组织纤维化^[16]。目前对于 CPT1A 的研究相对较少,仍需进一步探索。

2.4 脂肪酸衍生物影响肺纤维化发展

脂肪酸衍生物来自细胞膜磷脂水解释放的游离花生四烯酸,经过环氧化酶途径或脂氧化酶途径产生。通过对矽肺病患者和小鼠模型的肺组织进行转录组测序和验证,发现病肺中参与花生四烯酸环氧化酶途径的前列腺素 D₂ 合酶和血栓素 A₂ 合酶的 mRNA 和蛋白质表达显著增加,提示花生四烯酸衍生物可能影响肺纤维化的发展^[17]。

花生四烯酸经环氧化酶途径生成的前列腺素和血栓烷等生物活性物质在肺纤维化中发挥不同的作用。前列腺素 D₂ 具有抗纤维化的作用。在人支气管成纤维细胞中,激活前列腺素 D₂ 受体显著降低 TGF- β 1 诱导的肌成纤维细胞分化、增殖和细胞外基质合成,并且减少白细胞介素-6 和纤溶酶原激活物抑制剂-1^[18]。前列腺素 E₂ 通过与人肌成纤维细胞上的 EP2 受体结合,促使肌成纤维细胞去分化,从而发挥抗纤维化效果。相反,前列腺素 F₂ 则通过促进肌成纤维细胞增殖,加剧纤维化过程^[19]。前列环素类似物曲前列尼尔通过激活 cAMP-AKT-CREB 信号转导通路,促进线粒体自噬,抑制成纤维细胞增殖^[20]。另一种前列环素类似物,伊洛前列素,阻止香烟烟雾诱导的肺上皮细胞向间充质细胞转化,并改善 E-钙黏蛋白的缺失^[21]。前列环素类似物曲前列尼尔和伊洛前列素在肺纤维化临床前研究中的效果评价以及机制探索,加速两药的临床转化实验。

而花生四烯酸通过脂氧化酶途径转化为白三烯,在肺纤维化的发展中可能具有促进作用。白三烯的过度产生可能加剧肺部组织的炎症反应和纤维化过程。因此,使用白三烯受体拮抗剂,如孟鲁司特,显示出积极的治疗潜力。孟鲁司特能有效减少砷诱导的人支气管上皮细胞中活性氧的产生,进一步抑制蛋白激酶 B-核因子 κ B 信号通路激活和下游的上皮-间充质转化^[22]。

3 靶向脂肪酸代谢药物对肺纤维化的治疗效果

在肺纤维化临床前研究中,靶向脂肪酸代谢的药物治疗效果可观。因此,一些临床试验已经启动,旨在评估针对脂肪酸代谢的药物在肺纤维化患者中的疗效和安全性。然而,目前只有针对脂肪酸衍生物的药物进入临床研究,转化研究较为局限。

大部分研究着眼于前列环素类似物。目前有 4 项注册临床试验正在进行,旨在评估针对 IPF 的前列环素类似物曲前列尼尔的疗效和安全性(NCT04905693、NCT05943535、NCT05255991、NCT04708782)。另外,还有几项临床试验旨在评估口服(NCT02603068)、静脉或皮下注射(NCT00705133)以及吸入(NCT00703339、NCT02633293、NCT05572996、NCT02630316)前列尼尔治疗肺纤维化-肺动脉高压共病的疗效。INCREASE研究(NCT02630316)发现,吸入曲前列尼尔明显改善患者的运动能力和用力肺活量^[23],且具有长期疗效^[24]。同时,伊洛前列素作为另一种前列环素类似物,也在进行治疗肺纤维化-肺动脉高压共病的临床试验(NCT00439543 和 NCT00109681)^[24]。

此外,对于造血前列腺素 D 合酶的选择性和可逆性抑制剂 ZL-2102,正在进行慢性阻塞性肺疾病、哮喘及 IPF 患者的耐受性和药代动力学研究(NCT02397005)。

4 问题与展望

肺纤维化是一种病因复杂、预后差的疾病,缺乏有效的治疗方法。深入探究肺纤维化的发病机制,

寻找新的治疗靶点,是当今医学界亟需解决的问题,具有重要的科学意义和临床价值。脂肪酸代谢过程中关键酶及相关物质可能在肺纤维化的发生和发展中发挥着不同的作用,一些能够预防和修复肺损伤,而另一些能够诱导和促进肺纤维化形成。如何在这些过程中找到平衡点,仍然是一项挑战。因此,深入理解脂肪酸代谢的双重性质对于治疗肺纤维化至关重要。通过调节关键酶和转录因子、外源性调整脂肪酸组分,可以有效抑制肺部炎症反应、巨噬细胞促纤维化表型转化及成纤维细胞活化,对于治疗肺纤维化具有重要意义。

虽然目前已有前列环素类似物和前列腺素 D 合酶抑制剂进入临床试验,但针对脂肪酸代谢其他环节的药物仍处于临床前研究阶段,通过这些新型药物调控脂肪酸代谢,有望为肺纤维化治疗提供新策略。然而,要将这些研究成果转化为临床应用,还需要进行更多的临床研究以验证其有效性和安全性。

未来的研究可以探索不同给药形式或者药物联合应用的策略,以提高药物疗效和治疗方案多样性。例如,通过纳米药物递送系统、基因编辑技术和靶向治疗策略,以便更好地靶向脂肪酸代谢,进一步提升治疗效果。

参考文献:

- [1] Kim HS, Yoo HJ, Lee KM, *et al.* Stearic acid attenuates profibrotic signalling in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2021, 26: 255-263.
- [2] Galdino de Souza D, Santos DS, *et al.* Fish oil nanoemulsion supplementation attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis BALB/c mice[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12: 1683. doi: 10.3390/nano12101683.
- [3] Sunaga H, Matsui H, Ueno M, *et al.* Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in Elov16-deficient mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2563. doi: 10.1038/ncomms3563.
- [4] Romero F, Hong X, Shah D, *et al.* Lipid synthesis is required to resolve endoplasmic reticulum stress and limit fibrotic responses in the lung.[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59: 225-236.
- [5] Shin H, Park S, Hong J, *et al.* Overexpression of fatty acid synthase attenuates bleomycin induced lung fibrosis by restoring mitochondrial dysfunction in mice[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 9044. doi: 10.1038/s41598-023-36009-3.
- [6] Jung MY, Kang JH, Hernandez DM, *et al.* Fatty acid synthase is required for profibrotic TGF- β signaling[J]. *Faseb J*, 2018, 32: 3803-3815.
- [7] Kwak D, Bradley PB, Subbotina N, *et al.* CD36/Lyn kinase interactions within macrophages promotes pulmonary fibrosis in response to oxidized phospholipid[J]. *Respir Res*, 2023, 24: 314. doi: 10.1186/s12931-023-02629-6.
- [8] Pei Z, Fraisl P, Shi X, *et al.* Very long-chain acyl-CoA synthetase 3: overexpression and growth dependence in lung cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e69392. doi: 10.1371/journal.pone.0069392.
- [9] Yang S, Kobayashi S, Sekino K, *et al.* Fatty acid-binding protein 5 controls lung tumor metastasis by regulating the

- maturation of natural killer cells in the lung[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595: 1797-1805.
- [10] Speca S, Dubuquoy C, Rousseaux C, *et al.* GED-0507 attenuates lung fibrosis by counteracting myofibroblast transdifferentiation in vivo and in vitro[J]. *PLoS One*, 2021, 16: e0257281. doi: 10.1371/journal.pone.0257281.
- [11] Liu Y, Chen S, Yu L, *et al.* Pemaflibrate attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting myofibroblast differentiation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108728. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108728.
- [12] Koudelka A, Cechova V, Rojas M, *et al.* Fatty acid nitroalkene reversal of established lung fibrosis[J]. *Redox Biol*, 2022, 50: 102226. doi: 10.1016/j.redox.2021.102226.
- [13] Wei A, Gao Q, Chen F, *et al.* Inhibition of DNA methylation de-represses peroxisome proliferator-activated receptor- γ and attenuates pulmonary fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179: 1304-1318.
- [14] Zhang Y, Li T, Pan M, *et al.* SIRT1 prevents cigarette smoking-induced lung fibroblasts activation by regulating mitochondrial oxidative stress and lipid metabolism[J]. *J Transl Med*, 2022, 20: 222. doi: 10.1186/s12967-022-03408-5.
- [15] Wu W, Zhang G, Qiu L, *et al.* Contribution of adiponectin/carnitine palmityl transferase 1A-mediated fatty acid metabolism during the development of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5265616. doi: 10.1155/2022/5265616.
- [16] Gu L, Surolia R, Larson-Casey JL, *et al.* Targeting Cpt1a-Bcl-2 interaction modulates apoptosis resistance and fibrotic remodeling [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29: 118-132.
- [17] Pang J, Qi X, Luo Y, *et al.* Multi-omics study of silicosis reveals the potential therapeutic targets PGD(2) and TXA (2)[J]. *Theranostics*, 2021, 11: 2381-2394.
- [18] Suzuki T, Kropski JA, Chen J, *et al.* Thromboxane-prostanoid receptor signaling drives persistent fibroblast activation in pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206: 596-607.
- [19] Fortier SM, Penke LR, King D, *et al.* Myofibroblast dedifferentiation proceeds via distinct transcriptomic and phenotypic transitions [J]. *JCI Insight*, 2021, 6: e144799. doi: 10.1172/jci.insight.144799.
- [20] Fang L, Chen WC, Jaksch P, *et al.* Treprostinil reconstitutes mitochondrial organisation and structure in idiopathic pulmonary fibrosis cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 12148. doi: 10.3390/ijms241512148.
- [21] New ML, White CM, McGonigle P, *et al.* Prostacyclin and EMT pathway markers for monitoring response to lung cancer chemoprevention [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11: 643-654.
- [22] Chen HC, Chiou HC, Tsai ML, *et al.* Effects of montelukast on arsenic-induced epithelial-mesenchymal transition and the role of reactive oxygen species production in human bronchial epithelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 877125. doi: 10.3389/fphar.2022.877125.
- [23] Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, *et al.* Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9: 1266-1274.
- [24] Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, *et al.* Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61: 2202414. doi: 10.1183/13993003.02414-2022.