

代谢组学在特发性肺间质纤维化中的研究进展

侯西苓¹, 赵思雯², 石雪峰^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院呼吸与危重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年2月7日; 录用日期: 2024年3月1日; 发布日期: 2024年3月8日

摘要

特发性肺纤维化(IPF)是一种慢性间质性肺疾病, 进展迅速, 预后较差。该疾病诊疗困难, 目前缺乏特异性生物标志物。FDA批准的唯一疗法为吡非尼酮和尼达尼布, 该药物可以改善肺功能丧失, 延缓疾病进展, 但它们并不能改善肺功能或提供完全治愈。随着老龄化的加剧, 患病率、死亡率逐渐上升, 因此早诊断、早治疗, 对于缓解疾病进展改善预后至关重要。代谢组学技术的出现, 有助于进一步明确疾病的发病机制, 为寻找有意义的生物标志物及治疗靶点奠定基础。

关键词

特发性肺纤维化, 代谢组学, 综述

Research Progress of Metabolomics in Idiopathic Pulmonary Interstitial Fibrosis

Xiling Hou¹, Siwen Zhao², Xuefeng Shi^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Feb. 7th, 2024; accepted: Mar. 1st, 2024; published: Mar. 8th, 2024

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic interstitial lung disease that progresses rapidly and has a poor prognosis. Diagnosis and treatment of the disease are difficult, and specific biomarkers are currently lacking. The only FDA-approved treatments are pirfenidone and Nidanib, which improve loss of lung function and slow disease progression, but they do not improve lung function

*通讯作者。

文章引用: 侯西苓, 赵思雯, 石雪峰. 代谢组学在特发性肺间质纤维化中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(1): 68-73. DOI: 10.12677/jcpm.2024.31011

or provide a complete cure. With the intensification of aging, morbidity and mortality are gradually increasing, so early diagnosis and treatment are crucial to alleviate disease progression and improve prognosis. The emergence of metabolomics technology is helpful to further clarify the pathogenesis of diseases and lay a foundation for searching for meaningful biomarkers and therapeutic targets.

Keywords

Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Metabolomics, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary interstitial fibrosis, IPF)是一种慢性间质性肺疾病, 进展迅速, 预后较差[1]。平均生存期限为 2.5~5 年, 36 个月生存率为 50%, 5 年生存率仅为 30%~50% [2]。IPF 是一种与年龄有关的疾病, 随着全球人口老龄化, 预计未来 IPF 的发病率将稳步增加[3]。IPF 的确切病因尚不清楚, 但认为肺泡上皮损伤和随后的伤口修复失调可能导致进行性肺纤维化[4]。损害上皮细胞的因素, 如吸烟、木屑和上皮内质网应激, 都与 IPF 有关[5]。关于 IPF 的发病机制尚不明确, 但总结目前国内外研究可将其归纳为: 肺泡上皮损伤、细胞因子活化、氧化应激反应、成纤维细胞的增生[6]。相当多的证据表明, 凝血通过纤维蛋白的产生和蛋白酶激活受体(PAR)家族的激活在协调炎症和组织修复反应中起着关键作用。在包括急性肺损伤和纤维化肺病在内的多种疾病中, 不受控制的凝血和 PAR 信号转导反应已被证明会导致过度的炎症和纤维增殖反应[7]。对上皮细胞的压力也会释放转化生长因子- β (TGF- β), 它可以作用于成纤维细胞, 以增加促纤维化因子的产生, 如胶原蛋白、纤连蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白。TGF- β 还被证明在体外和博来霉素诱导的纤维化模型中诱导上皮细胞凋亡[8]。临床表现为活动性呼吸困难, 渐进性加重, 常伴有干咳, 肺功能表现为限制性通气功能障碍、弥散量降低伴低氧血症或 I 型呼吸衰竭[6]。进展通常伴有呼吸功能恶化的急性发作, 称为 IPF 加重。目前还没有有效的治疗方法来预防和控制 IPF 急性加重[9] [10]。IPF 最常见的并发症包括肺癌、抑郁症、肺动脉高压、肌肉无力、心力衰竭、血栓形成、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和呼吸衰竭[11]。尼达尼布和吡非尼酮是两种抗纤维化药物, 用于治疗 IPF。然而, 虽然这些药物减少了 IPF 患者的肺功能丧失, 延缓疾病进展, 但它们并不能改善肺功能或提供完全治愈[12], 并且与耐受性问题有关[3]。除了肺移植, 目前无可以治愈 IPF 的药物。目前临床上肺纤维化的药物治疗局限, 而且预后效果差, 亟须寻找新的治疗方案[13]。因为 IPF 的确切病理生理机制仍然难以捉摸, 对所涉及的细胞过程和分子途径的进一步研究对于开发有效的 IPF 治疗方法至关重要。

代谢组学已成为研究健康、疾病、临床生物标志物和药物发现的重要基础研究工具。代谢组学专注于对生物系统中所有代谢物的综合分析, 为人类表型提供了直接特征和灵敏的测量。这种方法有助于筛查和早期检测与健康 and 疾病起源相关的任何代谢紊乱[14]。使用质谱法进行血液代谢组学分析已成为研究非癌症疾病和了解其潜在代谢改变的有力方法。血液作为一种易于获取的生理液体, 含有来自各种生理系统的多种代谢物[15], 深入了解与这些疾病相关的代谢扰动, 从而有可能识别新的生物标志物并开发个性化治疗方法。质谱法为血液代谢物的综合分析提供了一个通用而精确的分析平台, 包括蛋白质、脂质、

肽、聚糖和免疫球蛋白[16]。因此可以利用代谢组学研究,寻找 IPF 的生物标志物,为疾病诊断、预后效果评价提供更加方便合理的判断。

2. 代谢组学

新兴的代谢组学领域,通过进一步定量检测来自体液或组织的大量小分子代谢物,代谢组学方法主要集中在核磁共振波谱和质谱(MS)等信息丰富的分析技术上[17]。代谢紊乱与许多人类疾病有关,包括癌症、糖尿病和心血管疾病。代谢组学是组学家族中快速增长的成员,通过大规模量化代谢物来研究细胞代谢,并在代谢途径和控制它们的上游基因组之间建立联系。随着分析技术的进步,代谢组学正在成为识别疾病诊断生物标志物、阐明病理机制、发现新的药物靶点、预测药物反应、解释药物作用机制以及实现患者精准治疗的有力工具[18]。目前已经建立了公共人类代谢组学数据库(Human Metabolome Database, HMDB)提供了代谢组学数据,列出了 40,000 多个代谢物用做参考[19]。多种生物样本已经用作肺部疾病的代谢组学研究,包括:血清、血浆、诱导痰、呼出气冷凝物、尿液、支气管肺泡灌洗液以及肺组织。

3. 探讨发病机制

对照组小鼠的代谢产物,如甘油磷脂和氨基酸,表现出明显的节律性振荡。磷脂浓度在快速状态下达到最高,而氨基酸在进食状态下达到峰值。在 IPF 小鼠中也观察到氨基酸和磷脂代谢物节律的类似昼夜变化。尽管尿素循环中代谢物的节律振荡保持不变,但它们在 IPF 小鼠肺部的水平显著上调[2]。因此氨基酸及磷脂的改变可能参与 IPF 的发生。研究表明博来霉素暴露诱导组织学改变,通过 TGF- β 1/Smad 和 Nrf2 通路促进 EMT 并导致 IPF [20],因此 TGF- β 1/Smad 和 Nrf2 通路在疾病发展中占据关键地位,并且 TGF- β 1 作为一种众所周知的促纤维化介质,诱导氧化应激发生,调整该通路的代谢及关键酶的变化可能在疾病治疗中有一定效果。无偏倚的成纤维细胞分泌组分析证实 IL11 是纤维化-ILD 发病机制的关键参与者,ILD 成纤维细胞中聚集在 IL11 上的细胞因子信号转导引起异常的上皮分化特征[21],由此可见细胞因子活话、成纤维细胞增殖、上皮细胞损伤在疾病发生中的重要作用。

4. 寻找生物标记物,提供治疗靶点

代谢组学分析表明,精氨酸和脯氨酸代谢、磷酸戊糖途径、组氨酸代谢、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、抗坏血酸和醛葡萄糖代谢是重要的代谢途径[22]。甘氨酸通过直接或间接途径对细胞具有保护作用,尽管其保护作用的确切机制尚不明。大量的实验发现甘氨酸在多种疾病状态下具有抗炎、免疫调节和细胞保护作用,可以作为一种新的抗炎、免疫调节和细胞保护药物[23]。研究证明甘氨酸可通过抑制巨噬细胞的活化来限制 ROS 的生成,限制中性粒细胞和脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞合成超氧化物,甘氨酸可以减少很多疾病中的氧应激反应的发生[23]。

需要进行大量体内外研究,靶向关注甘氨酸及其他氨基酸在 IPF 疾病中的治疗效果,及分析该物质在疾病中的代谢通路,明确发病机制及该物质在发病过程中的重要性。黄芪甲苷 IV 通过抑制 RAS 的 GTP-GDP 结构域,下调 RAS/RAF/FoxO 信号通路,表现出肺功能保护和抗肺纤维化作用[24]。是否该通路在疾病发生中占据特殊地位,调整该代谢通路的关键酶及关键物质可能对于疾病治疗开拓新思路。非靶向代谢组学揭示了与肺癌患者、高危吸烟者和健康志愿者相比,辐射诱导的肺纤维化患者的呼出气冷凝液具有显著的代谢特征。辐射诱导的纤维化患者表现出三羧酸循环能量代谢的特定变化,这可能需要支持纤维增殖增加的能量需求[25]。由此可见三羧酸循环能量代谢改变和疾病发生具有相关性,具体需要进一步完善相关研究去明确。通过分子分析和代谢组学分析证明血管生成和纤维化基因表达增强有关[26]。由此可见,减慢血管生成可能延缓纤维化发生及进展。槲总黄酮(TFIJ)显著缓解了 LPS 诱导的急

性肺损伤小鼠炎症细胞的间质浸润和肺泡的塌陷。脂质代谢组学表明, TFIJ 可显著影响 CYP2J/sEH 介导的花生四烯酸代谢, 如 11,12-EET、14,15-EET、8,9-DHET、11,12-DHET 和 14,15-DHET, 表明 sEH 是 TFIJ 的潜在靶点。TFIJ 抑制 sEH 通过 MAPK、NF- κ B 和 Nrf2 信号通路缓解炎症反应和氧化应激[27]。TFIJ 是否可以作为抗纤维化物质还需进一步明确。发现无矽肺病的粉尘暴露工人(DEW)血浆中代谢特征和矽肺病患者不同。鞘脂代谢和精氨酸和脯氨酸代谢分别被确定为 DEW 组和矽肺病组的主要代谢途径。L-精氨酸和犬尿氨酸与矽肺病的严重程度相关[28]。减低体内的 L-精氨酸和犬尿氨酸可能减低纤维化严重程度, 可以作为疾病治疗靶点进一步研究分析。将 10 名稳定 IPF 患者与 10 名健康参与者的总体代谢特征进行比较, 我们通过非靶向代谢组学研究鉴定了溶血磷脂酰胆碱(LysoPC)作为 IPF 患者血清中的潜在生物标志物。有必要在更大的队列中进行进一步的验证研究, 以确定其在 IPF 中的作用。LysoPC 是溶血磷脂酸(LPA)的前体, LPA 是一种已知的肺纤维化介质, 其通路目前正在评估为 IPF 和其他纤维化疾病的新治疗药物靶点[29]。通过相关研究, 分析了可能参与疾病发生的物质, 但上述物质在疾病发展过程中的作用途径及机制方面仍需进一步扩展研究, 通过改变上述物质在疾病诊断及治疗中可能具有一定的效果。

5. 结语与展望

目前临床实践指南推荐用于减慢 IPF 发展的药物是 FDA 批准的吡啡尼酮和尼达尼布, 但在降低死亡率方面并不完全预防或改善肺功能[30], 除了接受肺移植手术没有可用的治愈性药物, 迫切需要新的治疗方法。因此, IPF 的早期发现对于告知疾病的治疗和预后很重要[31]。随着组学技术的应用, 可以更好地从疾病发生机制入手, 从疾病机制和干预治疗两方面研究, 更全面地了解 IPF 的发生发展机制, 寻找可用于早期诊断、预后评估的生物标志物, 筛查治疗靶点, 筛选治疗药物, 提供个体化精准治疗的新思路[32]。随着技术快速发展, 将出现多种组学方法的整合, 进一步明确疾病发病机制及分析生物标志物及代谢途径、治疗靶点, 运用现代高通量计算分析方法, 进一步深化对疾病本质的理解, 有助于开发出影响预后的新药。

基金项目

青海省卫生健康委员会指导性课题(2021-wjzdx-31)。

参考文献

- [1] Ruaro, B., Salotti, A., Reccardini, N., *et al.* (2024) Functional Progression after Dose Suspension or Discontinuation of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Real-Life Multicentre Study. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, **17**, Article No. 119. <https://doi.org/10.3390/ph17010119>
- [2] Sun, W., Ren, J., Jia, Z., *et al.* (2023) Untargeted Metabolomics Reveals Alterations of Rhythmic Pulmonary Metabolism in IPF. *Metabolites*, **13**, Article No. 1069. <https://doi.org/10.3390/metabo13101069>
- [3] Spagnolo, P., Kropski, J.A., Jones, M.G., *et al.* (2021) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Disease Mechanisms and Drug Development. *Pharmacology & Therapeutics*, **222**, Article ID: 107798. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107798>
- [4] King, T.E., Pardo, A. and Selman, M. (2011) Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The Lancet (London, England)*, **378**, 1949-1961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60052-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60052-4)
- [5] Wolters, P.J., Collard, H.R. and Jones, K.D. (2014) Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annual Review of Pathology*, **9**, 157-179. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104706>
- [6] 王海霞, 李红. 特发性肺间质纤维化的研究进展[J]. *CJCM 中医临床研究*, 2017, 9(30): 9-12.
- [7] Chambers, R.C. and Scotton, C.J. (2012) Coagulation Cascade Proteinases in Lung Injury and Fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **9**, 96-101. <https://doi.org/10.1513/pats.201201-006AW>
- [8] Zhao, Y.D., Yin, L., Archer, S., *et al.* (2017) Metabolic Heterogeneity of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Metabolic Study. *BMJ Open Respiratory Research*, **4**, E000183. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000183>

- [9] Collard, H.R., Moore, B.B., Flaherty, K.R., *et al.* (2007) Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **176**, 636-643. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-463PP>
- [10] Kottmann, R.M., Hogan, C.M., Phipps, R.P., *et al.* (2009) Determinants of Initiation and Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*, **14**, 917-933. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01624.x>
- [11] Phan, T.H.G., Paliogiannis, P., Nasrallah, G.K., *et al.* (2021) Emerging Cellular and Molecular Determinants of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **78**, 2031-2057. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03693-7>
- [12] Saito, S., Alkhatib, A., Kolls, J.K., *et al.* (2019) Pharmacotherapy and Adjunctive Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Journal of Thoracic Disease*, **11**, S1740-S1754. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.62>
- [13] Ramírez-Martínez, G., Jiménez-Álvarez, L.A., Cruz-Lagunas, A., *et al.* (2022) Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, **42**, 352-368. <https://doi.org/10.1089/jir.2021.0222>
- [14] Hernandez, V.V., Barbas, C. and Dudzik, D. (2017) A Review of Blood Sample Handling and Pre-Processing for Metabolomics Studies. *Electrophoresis*, **38**, 2232-2241. <https://doi.org/10.1002/elps.201700086>
- [15] Bossi, E., Limo, E., Pagani, L., *et al.* (2024) Revolutionizing Blood Collection: Innovations, Applications, and the Potential of Microsampling Technologies for Monitoring Metabolites and Lipids. *Metabolites*, **14**, Article No. 46. <https://doi.org/10.3390/metabo14010046>
- [16] Demicheva, E., Dordiuk, V., Polanco Espino, F., *et al.* (2024) Advances in Mass Spectrometry-Based Blood Metabolomics Profiling for Non-Cancer Diseases: A Comprehensive Review. *Metabolites*, **14**, Article No. 54. <https://doi.org/10.3390/metabo14010054>
- [17] Gowda, G.A., Zhang, S., Gu, H., *et al.* (2008) Metabolomics-Based Methods for Early Disease Diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **8**, 617-633. <https://doi.org/10.1586/14737159.8.5.617>
- [18] Pang, H., Jia, W. and Hu, Z. (2019) Emerging Applications of Metabolomics in Clinical Pharmacology. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **106**, 544-556. <https://doi.org/10.1002/cpt.1538>
- [19] Wishart, D.S., Jewison, T., Guo, A.C., *et al.* (2013) HMDB 3.0—The Human Metabolome Database in 2013. *Nucleic Acids Research*, **41**, D801-D807. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1065>
- [20] Washimkar, K.R., Tomar, M.S., Kulkarni, C., *et al.* (2023) Longitudinal Assessment of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis by Evaluating TGF- β 1/Smad2, Nrf2 Signaling and Metabolomic Analysis in Mice. *Life Sciences*, **331**, Article ID: 122064. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122064>
- [21] Kastlmeier, M.T., Gonzalez-Rodriguez, E., Cabanis, P., *et al.* (2023) Cytokine Signaling Converging on IL11 in ILD Fibroblasts Provokes Aberrant Epithelial Differentiation Signatures. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1128239. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128239>
- [22] Qiu, M., Qin, L., Dong, Y., *et al.* (2022) The Study of Metabolism and Metabolomics in a Mouse Model of Silica Pulmonary Fibrosis Based on UHPLC-QE-MS. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **50**, 322-330. <https://doi.org/10.1080/21691401.2022.2124517>
- [23] 谷俊朝. 甘氨酸保护作用机制与相关疾病探讨[J]. *北京医学*, 2005, 27(9): 560-563.
- [24] Zhang, M., Wang, W., Liu, K., *et al.* (2023) Astragaloside IV Protects against Lung Injury and Pulmonary Fibrosis in COPD by Targeting GTP-GDP Domain of RAS and Downregulating the RAS/RAF/FoxO Signaling Pathway. *Phyto-medicine*, **120**, Article ID: 155066. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155066>
- [25] Odoom, J.P.L., Freeberg, M.A.T., Camus, S.V., *et al.* (2023) Exhaled Breath Condensate Identifies Metabolic Dysregulation in Patients with Radiation-Induced Lung Injury. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, **324**, L863-L869. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00439.2022>
- [26] Ackermann, M., Kamp, J.C., Werlein, C., *et al.* (2022) The Fatal Trajectory of Pulmonary COVID-19 Is Driven by Lobular Ischemia and Fibrotic Remodelling. *EBioMedicine*, **85**, Article ID: 104296. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104296>
- [27] Zhang, J., Zhang, M., Zhang, W.H., *et al.* (2022) Total Flavonoids of Inula Japonica Alleviated the Inflammatory Response and Oxidative Stress in LPS-Induced Acute Lung Injury via Inhibiting the SEH Activity: Insights from Lipid Metabolomics. *Phytomedicine*, **107**, Article ID: 154380. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154380>
- [28] Xue, C., Wu, N., Fan, Y., *et al.* (2021) Distinct Metabolic Features in the Plasma of Patients with Silicosis and Dust-Exposed Workers in China: A Case-Control Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01462-1>
- [29] Rindlisbacher, B., Schmid, C., Geiser, T., *et al.* (2018) Serum Metabolic Profiling Identified a Distinct Metabolic Signature in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis—A Potential Biomarker Role for LysoPC. *Respiratory Research*, **19**,

Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0714-2>

- [30] Chen, I.C., Liu, Y.C., Wu, Y.H., *et al.* (2022) Evaluation of Proteasome Inhibitors in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cells*, **11**, Article No. 1543. <https://doi.org/10.3390/cells11091543>
- [31] Gibson, C.D., Kugler, M.C., Deshwal, H., *et al.* (2020) Advances in Targeted Therapy for Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *Lung*, **198**, 597-608. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00370-1>
- [32] 李双, 叶俏. 特发性肺纤维化的组学研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(2): 153-160.