

综述

脂联素在特发性肺纤维化中的作用机制及应用研究进展

张明悦^{1,2}, 侯艳^{2*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730030; ²解放军联勤保障部队第940医院呼吸与危重症医学科, 甘肃兰州 730050

[中图分类号] R563 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.1023

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张明悦, 侯艳. 脂联素在特发性肺纤维化中的作用机制及应用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 606-613.

[收稿日期] 2025-06-25 [录用日期] 2025-09-21 [上线日期] 2025-10-23

[摘要] 特发性肺纤维化(IPF)是一种病因不明的慢性纤维化性间质性肺炎, 表现为进行性肺功能下降, 治疗方案有限。抗纤维化药物只能延缓病情, 难以治愈, 迫切需要开发新的疗法。脂联素(APN)是主要由脂肪细胞分泌的生物活性蛋白, 具有胰岛素增敏、减轻氧化应激和炎症反应以及保护心血管的作用。近期研究显示, APN对肝、肾、肺纤维化的发生发展也有一定作用。本文综述APN在IPF中的作用机制及应用研究进展, 以期为相关的抗纤维化治疗提供参考。

[关键词] 脂联素; 脂联素受体激动剂; 特发性肺纤维化; 信号通路; 靶向治疗

Research progress on the mechanism and application of adiponectin in idiopathic pulmonary fibrosisZhang Ming-Yue^{1,2}, Hou Yan^{2*}¹The First Clinical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730030, China²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China

*Corresponding author, E-mail: houyan0807@hotmail.com

This work was supported by the Gansu Science and Technology Plan Projects (24JRRA007)

[Abstract] Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a prevalent interstitial lung disease characterized by a progressive decline in lung function. Given that current anti-fibrotic agents merely slow disease progression without offering a cure, and therapeutic options remain limited, there is an urgent need to explore novel therapeutic strategies to improve survival outcomes in IPF patients. Adiponectin (APN) is a bioactive protein predominantly secreted by adipocytes, which has the functions of insulin sensitization, anti-oxidative stress, attenuating inflammatory responses, and exerting cardioprotective effects. Recent studies indicated that APN also plays a regulatory role in the pathogenesis and progression of hepatic, renal, and pulmonary fibrosis. This review summarizes the research progress regarding the mechanisms of action and potential therapeutic applications of adiponectin in IPF, aiming to provide a theoretical foundation for achieving anti-fibrotic effects through the activation of APN signaling pathways.

[Key words] adiponectin; adiponectin receptor agonist; idiopathic pulmonary fibrosis; signal pathway; targeted therapy

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明的慢性纤维化性间质性肺炎, 好发于老年人, 表现为呼吸困难和肺功能进行性恶化, 预后较差^[1]。目前相关指南推荐的抗纤维化药物包括吡非尼酮和尼达尼布, 但只能减缓疾病进展, 难以治愈。目前正在进行多项针对IPF不同发病机制的潜在新疗法的临床试验, 以期研制可改善预后

的新药^[2]。脂联素(adiponectin, APN)也被称为ACRP30、AdipoQ、GBP28或APM1, 是一种重要的脂肪因子, 主要由脂肪细胞产生, 特定条件下也可在肾、肝星状细胞和心肌细胞中表达^[3]。APN通过与膜受体[如脂联素受体(AdipoR) 1、AdipoR2和T-钙黏蛋白]结合调节下游信号通路而发挥生理作用; 可改变脂质和葡萄糖代谢及胰岛素敏感性, 刺激线粒

[基金项目] 甘肃省科技计划项目(24JRRA007)

[作者简介] 张明悦, 硕士研究生, 主要从事呼吸系统疾病相关的研究

[通信作者] 侯艳, E-mail: houyan0807@hotmail.com

体生物发生,表现出抗炎、抗纤维化、抗氧化、抗动脉粥样硬化和心脏保护特性^[4]。一项关于血清脂肪因子对IPF的因果影响的孟德尔随机化分析结果显示,血清APN水平升高与IPF发病风险降低存在因果关联,而瘦素(leptin, LP)、抵抗素和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与IPF发病风险无因果关系,为IPF病因和发病机制提供了新见解^[5]。Yao等^[6]发现,外源性增加APN可减轻百草枯介导的肺纤维化反应,Western blotting和RT-PCR检测结果显示人肺成纤维细胞中存在AdipoR1和AdipoR2,APN主要通过AdipoR1途径发挥抗纤维化作用。本文综述APN在IPF中的作用机制与应用研究进展,以期通过改变APN活性治疗IPF提供参考。

1 APN

1.1 分子结构及表达调控 APN是由白色脂肪组织(WAT)产生的一种含有224个氨基酸的蛋白质。在人体中分子量为28 kD,由单链三聚体组成,即可变N端结构域、胶原结构域和C端球状结构域。在血清中以三聚体、六聚体和高分子量(HMW)多聚体3种亚型存在。不同的APN多聚体在其各种靶组织中发挥不同的生物学特性^[7]。HMW多聚体是介导其胰岛素增敏作用的主要活性形式,而三聚体和六聚体是介导其余作用(如抗动脉粥样硬化、抗炎和抗纤维化等)的活性形式。APN的调控是通过不同的转录因子进行的,人体APN启动子的活性结合位点包括过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR)反应元件、C/EBP位点、FOXO固醇调节元件(SREs)和E-box;主要的正向调节因子是PPAR α ,负调节因子包括活性氧(ROS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)等^[8]。

1.2 AdipoR与信号转导 APN通过与细胞表面受体AdipoR1和AdipoR2相互作用发挥生物学功能,T-钙黏蛋白(也称为钙黏蛋白13、H-钙黏蛋白或CDH13)被认为是APN的非信号受体。AdipoR在大多数组织中表达,包括免疫细胞,如单核细胞、B淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞;其中AdipoR1主要存在于骨骼肌,而AdipoR2主要存在于肝,人肺成纤维细胞也表达AdipoR1和AdipoR2。T-钙黏蛋白在受损的血管内皮细胞和平滑肌细胞中高表达^[9]。AdipoR1和AdipoR2有7个跨膜结构域,二者的胞外C端可与APN结合,胞内N端与接头蛋白1(APPL1)相结合,介导腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、PPAR α 、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、Ras样GTP酶蛋白5(Rab5)激活,导致葡萄糖摄取增加、脂肪酸氧化和线粒体发生。此外,APPL1可促进胰岛素受体底物(IRS1/2)与胰岛素受体的相互作用。AdipoR1和

AdipoR2还与神经酰胺酶活性相关,通过结合神经酰胺并将其转化为鞘氨醇-1-磷酸(S1P),从而增强APN的胰岛素敏感性和其他多效作用。心肌细胞上的T-钙黏蛋白可结合APN,使AMPK磷酸化,从而发挥心脏保护作用^[10](图1)。

2 APN在IPF中的作用机制

IPF的发病机制涉及多种类型细胞和信号通路之间复杂的相互作用。目前主流观点认为上皮细胞损伤驱动疾病发展,肺泡上皮细胞在易感因素(如遗传、环境、表观遗传和免疫等)的影响下反复受损;损伤的上皮细胞通过多种信号转导机制与间充质细胞、免疫细胞和内皮细胞相互作用,导致代谢功能障碍、衰老、上皮细胞激活异常和免疫失调,进而导致成纤维细胞过度活化和细胞外基质(ECM)沉积,活化的肺成纤维细胞产生 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和胶原I,破坏肺泡结构,最终形成不可逆的纤维化^[11]。APN是一种重要的细胞因子,在代谢调节中发挥关键作用;同时其抗纤维化机制也广受关注。APN可通过减轻炎症、调节肝星状细胞增殖和迁移、减轻肝内质网应激等途径缓解肝纤维化^[12]。近年来发现,APN在IPF中也表现出一定的作用。El-Hattab等^[13]发现,APN可诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。APN抗纤维化的机制尚不完全清楚,其抗肺纤维化作用可能包括抑制炎症反应、抑制成纤维细胞活化和增殖、调控关键信号通路、激活自噬、抑制巨噬细胞极化、减轻内质网应激等。

2.1 抑制转化生长因子- β (TGF- β)信号转导 TGF- β 是一种多功能的细胞因子,在肺中可由肺泡巨噬细胞、内皮细胞、中性粒细胞、肌成纤维细胞和成纤维细胞等产生,包括TGF- β_1 、TGF- β_2 和TGF- β_3 3种亚型,已知它们是主要的促纤维化因子,通过多种通路并表现出不同的表型和功能^[14]。其中TGF- β_1 作为纤维化进程的核心调控因子,在IPF发展中起关键作用。TGF- β_1 可促进细胞凋亡,同时抑制肺泡上皮细胞的增殖,也可促进上皮-间质转化(EMT),诱导成纤维细胞活化并分化为肌成纤维细胞^[15]。TGF- β_1 可通过多种信号通路促进IPF的纤维化过程,最典型的是TGF- β_1 /Sma和Mad相关蛋白(Smad)信号通路^[16];而非Smad途径主要是通过激活TGF- β 介导的多种细胞内信号通路[丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、PI3K-Akt、Rho GTPases、核因子 κ B(NF- κ B)等]发挥作用^[17]。Yao等^[6]用APN治疗百草枯处理过的肺纤维化模型大鼠,观察到TGF- β_1 水平降低,肺纤维化反应减轻,提示APN可通过影响TGF- β_1 途径减轻肺纤维化;进一步研究显示,APN治疗逆转了结缔组织生长因子(CTGF)的表达,提示APN的抗纤维化作用

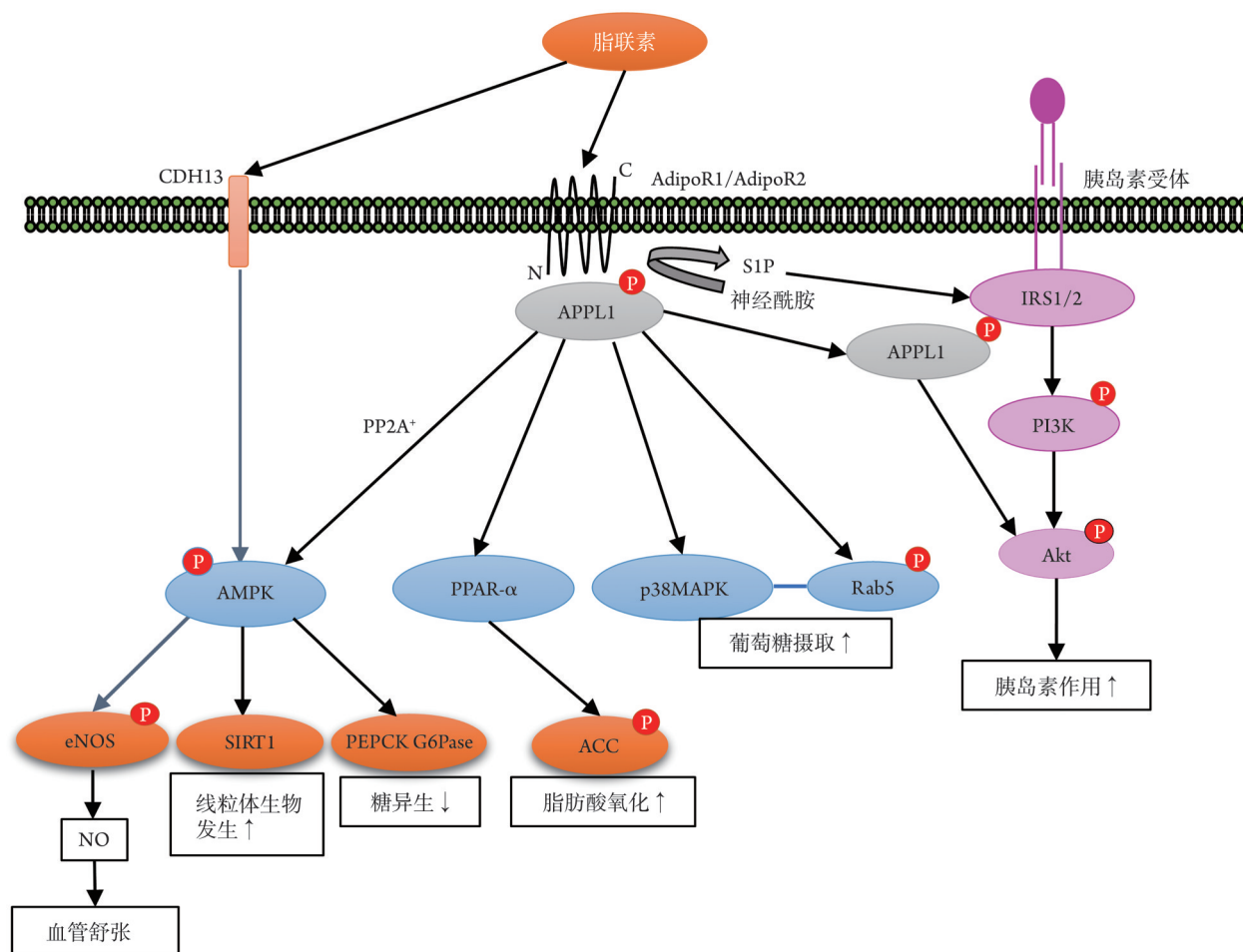


图1 脂联素受体信号转导示意图

Fig.1 Schematic diagram of adiponectin receptor signaling pathway

CDH13. T-钙黏蛋白; AdipoR. 脂联素受体; APPL1. 接头蛋白1; S1P. 鞘氨醇-1-磷酸; PP2A. 蛋白磷酸酶2A; IRS1/2. 胰岛素受体底物1/2; PI3K. 磷脂酰肌醇-3-激酶; Akt. 丝氨酸/苏氨酸激酶; AMPK. 腺苷酸活化蛋白激酶; PPAR α . 过氧化物酶体增殖活化受体 α ; p38MAPK. p38丝裂原活化蛋白激酶; P. 磷酸化; Rab5. Ras样GTP酶蛋白5; eNOS. 内皮型一氧化氮合酶; NO. 一氧化氮; SIRT1. 沉默信息转录调节因子1; PEPCK. 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶; G6Pase. 葡萄糖6磷酸酶; ACC. 乙酰辅酶A羧化酶

部分是通过抑制TGF- β_1 /CTGF信号通路介导的。目前, APN作用于TGF- β_1 途径的研究较少, 其是否通过抑制经典的TGF- β_1 /Smad途径发挥抗纤维化作用有待进一步验证。众所周知, TGF- β_1 可与多种信号通路[如NF- κ B、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)等]相互作用, 在肺纤维化的发生发展中起到协同作用; 而在APN的作用下TGF- β_1 与其他信号通路之间的串扰尚待进一步研究。

2.2 抑制NF- κ B通路 NF- κ B是一种多效转录因子, 由5个亚基组成: NF- κ B1(p105/p50)、NF- κ B2(p100/p52)、p65(RelA)、RelB和C-Rel。NF- κ B转录因子家族的任何两个亚型可形成同源或异源二聚体, 其结合NF- κ B抑制蛋白(I κ B)并以无活性形式在细胞质中整合, 其中p65/p50是较常见的二聚体形式。在炎症因子刺激下, I κ B磷酸化, 释放NF- κ B进入细胞核, 介导靶基因的转录和翻译^[18]。通常认为, NF- κ B通

路在免疫稳态和慢性炎症, 特别是自身免疫性疾病、肿瘤发生、慢性炎症性疾病和衰老中起着关键作用^[19]。Tsoyi等^[20]发现, 受体样蛋白酪氨酸磷酸酶(CD148)缺陷成纤维细胞表现出PI3K/Akt/mTOR信号过度激活、自噬减少、p62积累增加, 导致NF- κ B活化, 进而诱导纤维化基因表达。Wang等^[21]认为, NF- κ B信号是APN抗纤维化作用的关键途径; 他们通过体内外实验验证了APN的抗肺纤维化作用, 在博来霉素致肺纤维化小鼠模型中, p65在肺组织中高表达, 而APN抑制p65的积累和磷酸化, 提示NF- κ B信号通路参与了IPF发生; 另外, 在TGF- β_1 处理的人肺成纤维细胞中, I κ B和p65的磷酸化水平显著升高, 而APN可抑制NF- κ B信号通路的激活, 使I κ B磷酸化和p65核易位受阻, 从而抑制肺纤维化。上述研究显示, APN可通过NF- κ B通路发挥抗纤维化作用, 但其上游信号通路尚未见相关研究, APN

与TGF- β_1 之间的相互作用也有待进一步探索。

2.3 抑制Wnt/ β -catenin通路 Wnt信号转导通路是由配体蛋白Wnt和膜蛋白受体结合,激活下游通道的信号转导途径;主要方式为Wnt蛋白与卷曲(FZD)受体和共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5(Lrp5)或Lrp6结合触发各种下游级联反应。这些级联反应大致可分为典型的 β -catenin依赖的Wnt通路(Wnt/ β -catenin)、典型Wnt/STOP通路、非典型Wnt/PCP通路和Wnt-Ca²⁺通路^[22]。研究显示,Wnt/ β -catenin信号转导增强可驱动肺纤维化;Wnt/ β -catenin信号与TGF- β_1 协同作用,参与肺纤维化和炎症^[23]。而APN可通过抑制Wnt/ β -catenin发挥抗纤维化作用。Reinke等^[24]发现,APN可抑制Lrp6磷酸化激活,阻碍Wnt与Lrp5/6-FZD受体复合体结合,或促进Lrp6的构象改变限制Lrp6磷酸化,进而限制 β -catenin的积累和下游基因激活,通过抑制成纤维细胞激活从而发挥抗纤维化作用。APN抑制Lrp6磷酸化似乎不依赖于AdipoR1/R2及其下游介质AMPK。目前,关于APN抑制Wnt/ β -catenin通路的研究仅限于APN可能阻碍Wnts与受体复合物结合或改变Lrp6构象,后续研究可聚焦于明确APN抑制Lrp6磷酸化的具体分子机制,如探讨APN与Lrp6相互作用的可能性;研究APN抑制Lrp6磷酸化和Wnt/ β -catenin信号对葡萄糖代谢的影响机制,探究其在改善代谢方面的潜在治疗价值。另外,研究显示Lrp6磷酸化不依赖下游介质AMPK^[24],但与其他信号通路之间的关系尚不明确。

2.4 激活MAPK通路 MAPK是一组丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,可由细胞因子、神经递质、激素等细胞外因素直接激活,使信号从细胞表面转导至细胞核内,进而参与多种病理生理过程,包括炎症反应、细胞调控和组织纤维化等。MAPK可分为3个主要家族:细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38MAPK和c-Jun氨基末端激酶(JNK),不同的MAPK家族参与的信号通路发挥不同的功能^[25];其中JNK和p38MAPK主要参与肺纤维化的发病机制^[26];MAPK主要通过影响成纤维细胞分化、存活和增殖,促进胶原和其他ECM沉积,从而促进纤维化进程^[27]。研究显示,APN在肺成纤维细胞中通过与其受体T-钙黏蛋白结合激活p38MAPKc发挥抗纤维化作用,而APN与T-钙黏蛋白结合和p38MAPK激活的详细信号级联尚不清楚^[28]。综上,APN可通过T-钙黏蛋白/p38MAPK途径发挥抗肺纤维化作用,但关于MAPK的相关研究较少。未来方向可侧重于进一步验证APN能否通过JNK途径发挥抗纤维化作用,以及进一步明确JNK通路与其他信号通路之间的串扰关系。

2.5 激活AMPK通路 AMPK是细胞能量状态的传

感器,是由 α 亚基(催化作用)、 β 亚基(作为支架)和 γ 亚基(调节作用)组成的异三聚体酶复合物,主要作用是调节细胞代谢和能量稳态;近期研究显示,AMPK在肺纤维化中也可发挥一定作用^[29]。II型肺泡上皮细胞(AT2)功能障碍是IPF的发病机制之一。在功能失调的AT2细胞中,关键上游信号AMPK不足,而增强AMPK信号通路可恢复肺泡上皮代谢功能,进而减轻体内肺纤维化,提示AMPK作为AT2细胞稳态的关键枢纽发挥抗纤维化作用^[30]。研究显示,APN可通过激活AMPK信号通路进而抑制TGF- β_1 /CTGF途径,减少 α -SMA和胶原蛋白的生成,减少细胞增殖和ECM生成进而发挥抗纤维化作用^[31]。APN还通过激活AdipoR1/AMPK信号通路减轻内质网(ER)应激诱导的凋亡,保护ER应激所致的大鼠肺损伤^[32]。上述研究表明,APN可通过激活AdipoR1/AMPK-TGF- β_1 /CTGF信号通路减轻肺纤维化。

2.6 抑制巨噬细胞极化 巨噬细胞是一种免疫效应细胞;在不同的局部环境因素刺激下,巨噬细胞可极化为两种状态:经典活化表型(M1)和交替活化表型(M2)。M1巨噬细胞与促炎反应密切相关;M2巨噬细胞与抗炎反应相关,也可参与肺纤维化的发生发展。研究发现,促进M2巨噬细胞的凋亡或抑制M2巨噬细胞的极化可能用于治疗肺纤维化^[33]。在APN缺乏的小鼠中,肺泡巨噬细胞发生自发活化,导致TNF- α 和基质金属蛋白酶12(MMP12)的释放增多,参与肺部炎症反应^[34]。Salvator等^[35]发现,低分子量APN可抑制巨噬细胞极化,从而抑制炎症因子TNF- α 、IL-6和趋化因子(CCL3、CCL4、CCL5、CXCL1、CXCL8、CXCL10)的释放,保护肺部免受巨噬细胞激活失调的影响。Ivanovska等^[36]发现,新生大鼠在出生后第4天腹腔注射外源性重组脂联素(rAPN)可显著降低促炎细胞因子IL-1 β 基因和蛋白表达,降低肺中巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)的表达;此外,应用脂多糖后20h,给予rAPN对肺部炎症也有类似的效果。这些发现提示,在肺发育的早期阶段,APN可保护肺部免受炎症损伤。总之,APN可通过抑制巨噬细胞极化而保护肺部免受炎症损伤,具体通过哪一途径有待进一步研究。巨噬细胞极化与自噬之间存在密切联系,因此,APN在抑制巨噬细胞极化的同时可能会影响自噬。

2.7 促进细胞自噬 细胞自噬可通过激活相关信号通路及与其他几种肺纤维化机制相互作用,包括ECM沉积、肌成纤维细胞分化、EMT、肺上皮细胞功能障碍、细胞凋亡、TGF- β_1 通路及肾素-血管紧张素系统等发挥抗纤维化作用^[37]。研究表明,IPF患者肺组织中自噬水平降低;模拟体外缺氧相关的IPF状态,用M1巨噬细胞刺激体外肺成纤维细胞HFL-1,

可促进其增殖和纤维化形成；而APN/肉碱棕榈酰转移酶1A(CPT1A)能减弱M1巨噬细胞的作用，主要通过激活自噬来介导脂肪酸代谢而发挥其抗纤维化作用，为IPF的治疗开辟了新的思路^[38]。

2.8 调节脂代谢 脂代谢紊乱可导致肺纤维化的发生和进展，脂肪酸组成紊乱和代谢异常是导致纤维化的关键因素^[39-40]。APN在调节细胞脂质代谢和全身脂肪沉积中起着重要作用，可增加脂肪酸向肌细胞的转运，刺激脂肪酸转位酶的表达；通过AMPK途径促进脂肪酸的分解代谢，通过激活PPAR- α 调控参与脂质分解代谢的基因转录^[41]。CPT1是脂肪代谢的关键酶，APN/CPT1A通路对脂质代谢、脂质过氧化物的过度产生和自噬的激活至关重要。研究显示，APN增多或CPT1A过表达可抑制脂质过氧化积累从而抑制纤维化进展^[38]。总之，APN可通过调节脂代谢而起到抗纤维化的作用；而巨噬细胞极化、自噬及脂肪酸代谢之间的相互影响，以及APN是否可通过AMPK及PPAR- α 途径调节巨噬细胞极化及自

噬尚待进一步研究。

APN可通过多种信号通路发挥抗纤维化作用，且各信号通路之间有一定的关联性。目前研究显示，APN可通过抑制TGF- β_1 、NF- κ B、Wnt/ β -catenin发挥抗纤维化作用，也可通过激活p38MAPK、AMPK发挥抗纤维化作用。TGF- β_1 、AMPK途径有共同的上游分子AdipoR1，其中AMPK途径激活后可进一步抑制TGF- β_1 ，也可减轻内质网应激、促进脂肪酸代谢。另外，APN可通过抑制细胞极化、激活自噬、介导脂肪酸代谢进而发挥抗纤维化作用。APN是否通过其他途径发挥抗肺纤维化作用，以及各通路之间的串扰有待进一步研究(图2)。鉴于APN在多通路中发挥抗纤维化作用，研究者也开始关注其在临床诊疗中的意义。

3 APN作为IPF的新型生物标志物

3.1 在IPF诊断中的作用 已知APN具有抗炎及抗纤维化的作用，血清APN水平可用于辅助诊断IPF。

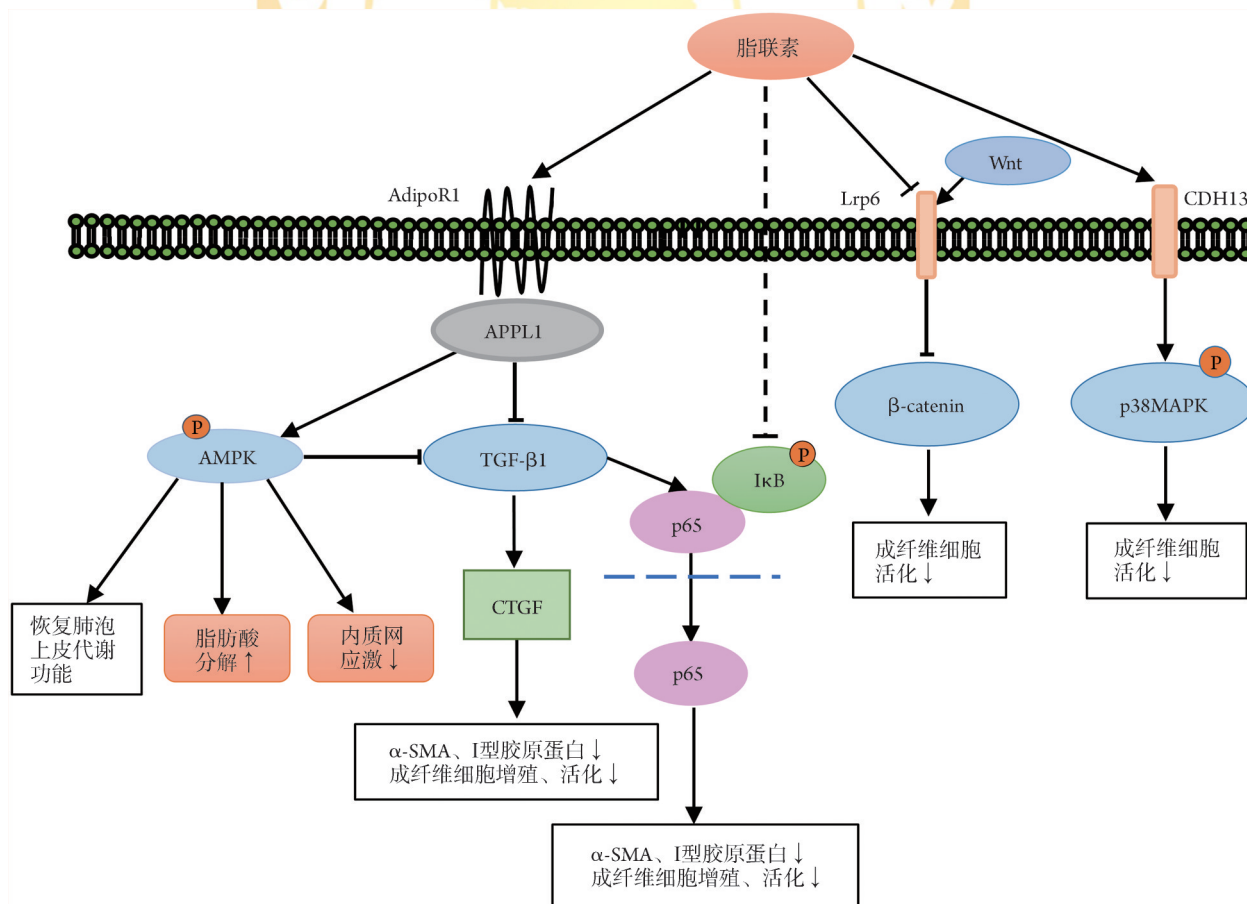


图2 脂联素在特发性肺纤维化(IPF)中的抗纤维化作用机制

Fig.2 The anti-fibrotic mechanism of adiponectin in IPF

AdipoR1. 脂联素受体1; Lrp6. 低密度脂蛋白受体相关蛋白6; Wnt. Wnt蛋白; CDH13. T-钙黏蛋白; APPL1. 接头蛋白1; AMPK. 腺苷酸活化蛋白激酶; TGF- β_1 . 转化生长因子 β_1 ; p53. 核因子 κ B p53亚单位; I κ B. 核因子 κ B抑制蛋白; β -catenin. β -连环蛋白; p38MAPK. p38丝裂原活化蛋白激酶; CTGF. 结缔组织生长因子; α -SMA. α -平滑肌肌动蛋白; APN可抑制TGF- β_1 介导的易位，其上游受体尚不明确(图中蓝色虚线示)

但关于稳定期IPF患者的血清APN水平的研究结果尚不统一。Zielinski等^[42]发现,稳定期IPF患者血清APN水平升高;而Nigro等^[43]报道,稳定期IPF患者血清APN水平降低,且以HMW多聚体降低为主。这种研究结果的差异可能源于研究对象异质性、样本量差异及检测方法不同。而IPF急性加重时血液APN水平较初诊时升高^[44],可能与T-钙黏蛋白的表达有关。Nemeth等^[28]发现,IPF患者T-钙黏蛋白表达降低;而在T-钙黏蛋白敲除的动物中,血清APN水平升高^[45]。IPF患者血清APN水平在初诊时降低,而病情急性加重时升高,可能与T-钙黏蛋白的正反馈循环机制有关。IPF患者肺组织及支气管肺泡灌洗液(BAL)中APN水平降低^[46],提示其可能用于IPF的辅助诊断。另外,APN可能用于发现早期肺损伤,主要表现为APN水平降低;研究显示,在BMI较高的成人中,较高的APN水平与较低的CT扫描的高衰减区(HAA)相关,提示APN可能在间质性肺病(ILD)的早期发病中发挥作用^[47]。

3.2 在IPF疾病进展及预后评估中的作用 多项研究显示,IPF疾病加重期血清APN水平较稳定期升高。Enomoto等^[44]发现,IPF急性加重患者血清APN和LP水平较初诊时升高;APN/LP(A/L)比值与体重指数和急性加重前的氧分压呈负相关,与C反应蛋白呈正相关;A/L比值是IPF急性加重患者的重要预后因素,比值越高预后越差,提示APN与IPF病情急性加重相关。Wang等^[48]建立了IPF疾病进展的预测模型,结果也显示APN与IPF疾病进展相关。但近期一项研究报道,APN水平与纤维化疾病进展无关^[43]。APN在IPF进展中的价值有待进一步研究,需要进行大样本多中心研究来验证。d'Alessandro等^[46]分析和比较IPF患者血清和BAL中的脂肪因子,发现BAL与可靠的预后生物指标[如BAL嗜酸性粒细胞占比和肺一氧化碳弥散量(DLCO)]之间存在明显相关性,还观察到BAL和血清中APN的明显相关性。这一结果支持采用APN水平评估IPF患者预后。

4 AdipoR激动剂的应用及前景

鉴于APN的抗纤维化作用,APN相关制剂的开发成为一种有希望的抗纤维化治疗策略。但APN分子量大、稳定性差,目前尚没有APN制剂用于临床。面对这些难点,研究者转向了更具可行性的策略——AdipoR激动剂的开发。AdipoRs在APN信号转导中起关键作用,因此成为近期相关研究的重点。目前,已有多种AdipoR1激动肽的报道,如ADP355、ADP27、AdipoRon和Pep70,可模拟APN的关键生物学效应,并在体外和体内展现出较强的抗纤维化作用(表1);其中化合物ADP355(C53H80N12O14)已处

于临床研究阶段^[49]。AdipoRon在多种脏器纤维化中均表现出一定的价值,其可通过抑制内质网应激抑制小鼠肝纤维化^[50];通过激活上皮自噬,抑制醛固酮诱导的EMT,缓解高血压小鼠的肾纤维化^[51];也可通过AMPK α /PPAR α 途径抑制HFpEF小鼠心肌纤维化^[52]。目前尚缺乏AdipoRon在肺纤维化中应用的直接证据,但根据其展现的抗纤维化作用,提示其可能在IPF中也有一定作用,需要进一步的研究验证。为了确定相关的用药剂量,Samaha等^[53]采用5 mg/kg AdipoRon治疗兔关节纤维化,没有观察到不良反应。在肺部的研究显示,小分子AdipoR激动剂可抑制LPS等诱导人肺巨噬细胞产生的炎症因子,提示AdipoR激活通过调节肺巨噬细胞发挥抗炎作用,推测吸入小分子激动剂激活AdipoR可能成为控制慢性肺部炎性疾病的一种新的药理手段^[35]。Ma等^[54]通过同源建模构建AdipoR1结构,与已知活性肽对接探索活性位点,对747个手动设计的肽进行虚拟筛选;体外评估结果显示,肽Pep70可通过AMPK阻断TGF- β_1 基因和蛋白表达,具有良好的抗纤维化效果,是潜在的AdipoR1激动剂。ALY688(也称为ADP355)能显著改善小鼠的运动性能,并对营养不良的肌肉具有较强的抗炎、抗氧化和抗纤维化作用,在杜氏肌营养不良患者的肌管也同样有效^[55];ALY688目前已进入临床研究阶段,临床I期主要针对肥胖、肝病,临床II/III期主要针对干眼症。Xu等^[56]合成并报道了一种AdipoR激动剂JT003,它是AdipoR1和AdipoR2双激动剂,半衰期较长,可通过AMPK、PPAR α 和PI3K-Akt信号通路减缓小鼠肝纤维化,药代动力学性质优于ADP355,为治疗纤维化提供了新的药物选择。综上,小分子AdipoR激动剂在全身多器官中表现了抗纤维作用,开发小分子AdipoR激动剂或APN源多肽药物有望填补抗纤维化治疗的空缺,但目前在IPF中尚无直接证据,后续可进一步研究评估AdipoR激动剂的抗肺纤维化的效果和安全性。需注意的是,Nemeth等^[28]发现,IPF患者T-钙黏蛋白表达降低,他们认为使用AdipoR激动剂的同时,需增高T-钙黏蛋白的表达,才能发挥抗肺纤维化的作用。

5 总结与展望

大量研究显示,血清APN水平升高能够降低IPF的发病风险,提示APN在肺纤维化过程中具有保护作用;其机制涉及多种信号通路的调控,进而发挥抗肺纤维化效应。现有证据提示,APN有望作为生物标志物,用于早期发现肺纤维化及评估疾病进展与预后。然而,目前关于稳定期IPF患者血清APN水平的检测结果尚存争议,未来需通过优化检

表1 脂联素受体(AdipoR)激动剂抗纤维化作用的相关研究进展
Tab.1 The research progress on anti-fibrotic effects of adiponectin receptor agonists

分类	名称	改善纤维化证据	研究阶段	参考文献
人工合成小分子化合物	AdipoRon	抑制内质网应激改善小鼠肝脏纤维化	临床前	[50]
	AdipoRon	激活上皮自噬改善高血压小鼠的肾纤维化	临床前	[51]
	AdipoRon	通过 AMPK α /PPAR α 改善小鼠心肌纤维化	临床前	[52]
	AdipoRon	改善兔关节纤维化	临床前	[53]
	AdipoRon	抑制肺巨噬细胞的炎症因子产生	临床前	[35]
脂联素源多肽	Rep70	体外评估显示有良好的抗纤维化效果	临床前	[54]
	ADP355	杜氏肌营养不良抗皮肤纤维化作用	临床	[55]
	JT003	通过 AMPK 等信号通路改善小鼠肝纤维化	临床前	[56]

AMPK. 腺苷酸活化蛋白激酶; PPAR α . 过氧化物酶体增殖物激活受体 α

测试试剂盒,并开展大样本、多中心研究,以提高检测的准确性与一致性。值得关注的是,APN及其相关信号通路可能成为IPF治疗的新靶点,显示出重要的临床转化潜力。由于APN制剂本身合成难度大,目前尚没有可供临床研究使用的产品,这一问题或许可借助基因编辑技术,通过调控APN基因启动子或其他调控元件以增强其转录活性,从而促进内源性APN的表达。此外,已有研究显示,AdipoR激动剂(如AdipoRon、ADP355、Rep70、JT003等)具备一定的抗纤维化作用^[35,50-56],但尚缺乏其在IPF治疗中的直接证据。后续可进一步通过动物实验,验证该类激动剂在IPF中的疗效与安全性。另一策略是选择性激活下游信号靶点(如p38MAPK c亚型等),以探索APN抗肺纤维化的潜力。

【参考文献】

[1] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): e18-e47.

[2] Koudstaal T, Wijsenbeek MS. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Presse Med*, 2023, 52(3): 104166.

[3] Li Y, Onodera T, Scherer PE. Adiponectin[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(7): 674-675.

[4] Shklyav SS, Melnichenko GA, Volevodz NN, *et al.* Adiponectin: a pleiotropic hormone with multifaceted roles[J]. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 2021, 67(6): 98-112.

[5] Huang D, Gong L, Wu Z, *et al.* Genetic association of circulating adipokines with risk of idiopathic pulmonary fibrosis: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Lung*, 2023, 201(4): 355-362.

[6] Yao R, Cao Y, He YR, *et al.* Adiponectin attenuates lung fibroblasts activation and pulmonary fibrosis induced by paraquat[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125169.

[7] Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, *et al.* Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1180.

[8] da Silva Rosa SC, Liu M, Sweeney G. Adiponectin synthesis, secretion and extravasation from circulation to interstitial space[J].

Physiology (Bethesda), 2021, 36(3): 134-149.

[9] Ramakrishnan N, Auger K, Rahimi N, *et al.* Biochemistry, Adiponectin. 2023 Jul 30//StatPearls [M/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK537041/>.

[10] Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function[J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 1031-1063.

[11] Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 515-546.

[12] Chen T, Yang W, Dong R, *et al.* The effect and application of adiponectin in hepatic fibrosis[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2024, 12: goae108.

[13] El-Hattab MY, Sinclair N, Liszewski JN, *et al.* Native adiponectin plays a role in the adipocyte-mediated conversion of fibroblasts to myofibroblasts[J]. *J R Soc Interface*, 2023, 20(202): 20230004.

[14] Velagacherla V, Mehta CH, Nayak Y, *et al.* Molecular pathways and role of epigenetics in the idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Life Sci*, 2022,291: 120283.

[15] Li Y, Jiang C, Zhu W, *et al.* Exploring therapeutic targets for molecular therapy of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Sci Prog*, 2024,107(2): 342217898. 

[16] Ye Z, Hu Y. TGF- β 1: Gentlemanly orchestrator in idiopathic pulmonary fibrosis (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 132.

[17] Aashaq S, Batool A, Mir SA, *et al.* TGF- β signaling: a recap of SMAD-independent and SMAD-dependent pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 59-85.

[18] Guo Q, Jin Y, Chen X, *et al.* NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.

[19] Yu H, Lin L, Zhang Z, *et al.* Targeting NF-kappaB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.

[20] Tsoyi K, Liang X, De Rossi G, *et al.* CD148 deficiency in fibroblasts promotes the development of pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(3): 312-325.

[21] Wang X, Yang J, Wu L, *et al.* Adiponectin inhibits the activation of lung fibroblasts and pulmonary fibrosis by regulating the nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10098-10110.

[22] Holzem M, Boutros M, Holstein TW. The origin and evolution of Wnt signalling[J]. *Nat Rev Genet*, 2024, 25(7): 500-512.

- [23] Liu D, Guan Y. Mechanism of action of miR-15a-5p and miR-152-3p in paraquat-induced pulmonary fibrosis through Wnt/beta-catenin signaling mediation[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17662.
- [24] Reinke L, Lam AP, Flozak AS, *et al.* Adiponectin inhibits Wnt co-receptor, Lrp6, phosphorylation and beta-catenin signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3): 606-612.
- [25] Zhou Y, Ling T, Shi W. Current state of signaling pathways associated with the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 245.
- [26] Kasuya Y, Kim JD, Hatano M, *et al.* Pathophysiological roles of stress-activated protein kinases in pulmonary fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6041.
- [27] Fortier SM, Walker NM, Penke LR, *et al.* MAPK phosphatase 1 inhibition of p38 α within lung myofibroblasts is essential for spontaneous fibrosis resolution[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(10): e172826.
- [28] Nemeth J, Skronska-Wasek W, Keppler S, *et al.* Adiponectin suppresses stiffness-dependent, profibrotic activation of lung fibroblasts[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2024, 327(4): L487-L502.
- [29] Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 255-272.
- [30] Rodriguez LR, Alysandratos KD, Katzen J, *et al.* Impaired AMPK control of alveolar epithelial cell metabolism promotes pulmonary fibrosis[J]. *JCI Insight*, 2025, 10(15): e182578.
- [31] 邓龙. AMPK介导脂联素及JXD抗肺纤维化作用研究[D]. 湘潭: 湘潭大学, 2020.
- [32] Wei K, Luo J, Cao J, *et al.* Adiponectin protects obese rats from aggravated acute lung injury via suppression of endoplasmic reticulum stress[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4179-4190.
- [33] Cheng P, Li S, Chen H. Macrophages in lung injury, repair, and fibrosis[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 436.
- [34] Summer R, Little FF, Ouchi N, *et al.* Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(6): L1035-L1042.
- [35] Salvator H, Grassin-Delye S, Brollo M, *et al.* Adiponectin inhibits the production of TNF- α , IL-6 and chemokines by human lung macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 718929.
- [36] Ivanovska J, Kang NC, Ivanovski N, *et al.* Recombinant adiponectin protects the newborn rat lung from lipopolysaccharide-induced inflammatory injury[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(17): e14553.
- [37] Yue YL, Zhang MY, Liu JY, *et al.* The role of autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanisms to therapies[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2022, 16: 1621246996.
- [38] Wu WJ, Zhang GJ, Qiu LX, *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(1): 5265616.
- [39] Suryadevara V, Ramchandran R, Kamp DW, *et al.* Lipid mediators regulate pulmonary fibrosis: potential mechanisms and signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4257.
- [40] Nguyen TMD. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology[J]. *Int J Prev Med*, 2020, 11: 136.
- [41] 范莉超, 陈妍, 罗巧侠, 等. 脂代谢在特发性肺纤维化中的作用及机制研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(5): 493-497.
- [42] Zielinski M, Chwalba A, Jastrzebski D, *et al.* Adipokines in interstitial lung diseases[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2023, 315: 104109.
- [43] Nigro E, D'Agnano V, Pagliaro R, *et al.* Exploring the role of serum adiponectin and its oligomerization in fibrotic interstitial lung diseases: results from a cross-sectional study[J]. *BMC Pulm Med*, 2025, 25(1): 263.
- [44] Enomoto N, Oyama Y, Yasui H, *et al.* Analysis of serum adiponectin and leptin in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10484.
- [45] Neumann E, Lepper N, Vasile M, *et al.* Adipokine expression in systemic sclerosis lung and gastrointestinal organ involvement[J]. *Cytokine*, 2019, 117: 41-49.
- [46] d'Alessandro M, Bergantini L, Refini RM, *et al.* Adiponectin and leptin levels in idiopathic pulmonary fibrosis: a new method for BAL and serum assessment[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(5): 151997.
- [47] Kim JS, Anderson MR, Podolanczuk AJ, *et al.* Associations of serum adipokines with subclinical interstitial lung disease among community-dwelling adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. *Chest*, 2020, 157(3): 580-589.
- [48] Wang L, Wu P, Liu Y, *et al.* Clustering-aided prediction of outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 383.
- [49] Ma L, Li X, Bai Z, *et al.* AdipoRs-a potential therapeutic target for fibrotic disorders[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(2): 93-106.
- [50] Nie L, He K, Wu W, *et al.* AdipoRon attenuates steatosis, inflammation and fibrosis in murine diet-induced NASH via inhibiting ER stress[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(9): 4950-4967.
- [51] Li Y, Song B, Ruan C, *et al.* AdipoRon attenuates hypertension-induced epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis via promoting epithelial autophagy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(3): 538-545.
- [52] Tan W, Wang Y, Cheng S, *et al.* AdipoRon ameliorates the progression of heart failure with preserved ejection fraction via mitigating lipid accumulation and fibrosis[J]. *J Adv Res*, 2025, 68: 299-315.
- [53] Samaha MM, El-Desoky MM, Hisham FA. AdipoRon, an adiponectin receptor agonist, modulates AMPK signaling pathway and alleviates ovalbumin-induced airway inflammation in a murine model of asthma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112395.
- [54] Ma L, Zhang Z, Xue X, *et al.* A potent peptide as adiponectin receptor 1 agonist to against fibrosis[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017, 32(1): 624-631.
- [55] Dubuisson N, Versele R, Davis-López de Carrizosa MA, *et al.* The adiponectin receptor agonist, ALY688: a promising therapeutic for fibrosis in the dystrophic muscle[J]. *Cells*, 2023, 12(16): 2101.
- [56] Xu H, Zhao Q, Song N, *et al.* AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5807.

(责任编辑: 蒋铭敏)