

脂肪酸结合蛋白 5 在二氧化硅诱导的小鼠肺组织炎症中的作用研究

王思涵¹, 陈叙汐¹, 李文润¹, 龚殊钰¹, 何秋蓉^{1,2}, 姚于勤^{1,2}, 杜文^{1,2}

1. 分子毒理四川省教育厅高校重点实验室, 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 四川 成都 610041;

2. 四川省卫生健康委员会职业卫生与职业医学重点实验室, 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院

摘要:目的 基于多组学数据分析并结合矽肺小鼠模型, 探讨 FABP5 在矽肺肺组织炎症中的作用及机制。方法 单细胞测序分析 FABP5 在职业性呼吸系统疾病中的潜在作用; 利用矽肺小鼠模型验证 FABP5 与矽肺肺组织炎症的关系; 腹腔注射 FABP5 抑制剂干预 FABP5 的功能, 采用苏木精-伊红染色、免疫组织化学方法、蛋白免疫印记、实时荧光定量聚合酶链式反应和转录组测序的方法探究 FABP5 在二氧化硅诱导的小鼠肺组织炎症中的作用及潜在机制。结果 单细胞测序显示 FABP5 在尘肺病患者与矽肺小鼠模型肺组织中表达分别升高 3.10 ($P < 0.01$) 和 4.71 倍 ($P < 0.05$), 且在巨噬细胞中高度富集; 转录组测序显示与矽肺模型组相比, 抑制 FABP5 后 Tnf 、 $Il1a$ 、 $Il1b$ 等炎症基因表达下调, $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 的蛋白表达相对值分别降低 4.67 ($P < 0.001$) 与 0.25 ($P < 0.01$)。结论 FABP5 是二氧化硅暴露引起肺部炎症的重要致病因子, 体内抑制 FABP5 可改善矽肺肺组织炎症, 为矽肺的机制和临床诊疗研究提供参考。

关键词:矽肺; 炎症; 脂肪酸结合蛋白 5

中图分类号: R114 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2026)16-2914-08

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202604048

Role of fatty acid-binding protein 5 in silica-induced inflammation in mouse lung tissue

WANG Si-han*, CHEN Xu-xi, LI Wen-run, GONG Shu-yu, HE Qiu-rong, YAO Yu-qin, DU Wen

*Molecular Toxicology Key Laboratory of Sichuan Provincial Education Office, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan

Abstract: **Objective** To investigate the role and mechanism of FABP5 in pulmonary inflammation associated with silicosis by analyzing multi-omics data in conjunction with a silicosis mouse model. **Methods** Single-cell sequencing was performed to analyze the potential role of FABP5 in occupational respiratory diseases; a silicosis mouse model was used to validate the relationship between FABP5 and pulmonary inflammation in silicosis; intra-abdominal injection of FABP5 inhibitors to modulate FABP5 function; and employed hematoxylin-eosin staining, immunohistochemistry, Western blotting, real-time quantitative PCR, and transcriptomic sequencing to investigate the role and potential mechanisms of FABP5 in silica-induced lung tissue inflammation in mice. **Results** Single-cell sequencing revealed that FABP5 expression was elevated by 3.10-fold ($P < 0.01$) and 4.71-fold ($P < 0.05$) in lung tissue from patients with pneumoconiosis and in a mouse model of silicosis, respectively, and was highly enriched in macrophages; Transcriptomic sequencing revealed that, compared to the silicosis model group, inhibition of FABP5 downregulated the expression of inflammatory genes such as TNF , $IL-1\alpha$, and $IL-1\beta$, with the relative protein expression levels of $TNF-\alpha$ and $IL-1\beta$ decreasing by 4.67-fold ($P < 0.001$) and 0.25-fold ($P < 0.01$), respectively. **Conclusion** FABP5 is a key pathogenic factor in silicosis-induced pulmonary inflammation. In vivo inhibition of FABP5 alleviates pulmonary tissue inflammation in silicosis, providing insights for research into the mechanisms and clinical management of silicosis.

Keywords: Silicosis; Inflammation; Fatty acid-binding protein 5

尘肺病是在职业活动中长期吸入不同致病性的

生产性矿物粉尘,并在肺内残留而引起的一类职业性肺病^[1]。其中矽肺是由于长期吸入游离二氧化硅粉尘所致,通常在接尘后 20 至 45 年均可能发病,目前尚无特效治愈手段,在全球范围内造成了沉重的疾病负担^[2]。矽肺的发病机制遵循经典的“损伤-炎症-

基金项目:国家自然科学基金(82373548, U23A20495);四川省科学技术厅基金(2026NSFSC0586, 2026NSFSC0587)

作者简介:王思涵(2000—),女,硕士在读,研究方向:卫生毒理学

通信作者:杜文, E-mail: duwen8991@163.com

修复失调-纤维化”模式,当吸入的二氧化硅颗粒被肺泡巨噬细胞吞噬后,诱发巨噬细胞发生“炎性坏死”,募集免疫细胞形成以肺泡巨噬细胞为中心的慢性炎症微环境,持续激活肺成纤维细胞,促使其增殖、分化为肌成纤维细胞分泌大量细胞外基质,最终导致肺实质的瘢痕化重塑^[3]。由此可见,持续的炎症是驱动矽肺疾病进展的根本引擎,寻找抑制早期炎症的关键靶点对于阻断矽肺疾病进程至关重要。

脂肪酸结合蛋白(Fatty Acid-Binding Proteins, FABPs)是广泛存在于真核细胞中的小分子量(14-15 kDa)脂质伴侣蛋白家族成员,主要负责长链脂肪酸的胞内运输与代谢调节^[4]。脂肪酸结合蛋白 5(Fatty Acid-Binding Protein 5, FABP5)最早发现于表皮角质细胞,后续研究证实其表达于多种组织,如肺、肝、脂肪组织和免疫细胞(尤其是巨噬细胞)中^[5]。近年来,研究发现 FABP5 在调控免疫细胞极化、调节炎症介质合成以及介导细胞死亡(如铁死亡)中发挥着重要作用^[3]。在哮喘患者痰液中, FABP5 水平升高,与气道重塑有关^[6]。在银屑病中, FABP5 在银屑病角质化细胞中升高,参与银屑病的全身代谢紊乱,是银屑病的潜在标志物,其严重程度及治疗后临床结局^[7],而使用其抑制剂 BMS309403 或 ATT26.12 可有效缓解病变。在恶性胸膜间皮瘤的研究中, FABP5 被鉴定为驱动核因子- κ B(Nuclear factor- κ B, NF- κ B)异常激活和慢性炎症的关键分子,其基因沉默可显著改变细胞动力学并抑制 NF- κ B 活性,导致其下游靶基因 IL-1 β 的表达下调^[8]。

以上研究表明, FABP5 不仅是一个简单的“脂质载体”,更是深入参与多种炎症疾病的发生与发展。然而, FABP5 在矽肺这一职业病领域的作用尚未系统研究,其在二氧化硅诱导的肺部损伤中的具体功能及调控网络仍是空白。本研究旨在深入探索 FABP5 在矽肺肺组织炎症中的功能与分子机制,为开发靶向干预策略提供理论依据,对缓解我国矽肺疾病负担、推动职业病防治创新具有重要科学和社会意义。

1 材料与方法

1.1 动物与实验样本 选取清洁级 6~8 周龄健康雄性 C57BL/6 小鼠,体重 20~25 g,购自北京维通利华实验动物科技有限公司,所有小鼠均在四川大学华西公共卫生学院实验动物中心的 SPF 级无病原体环境下进行规范饲养。实验操作均严格遵循四川大学华西公共卫生学院伦理委员会的相关规定,并已通过伦理审查与批准(伦理号:HXSJ-BEC-S2026020),确保实验符合动物伦理要求;单细胞动物及人肺组织样本均通过四川大学医学伦理委员会批准(伦理号:

EC2022-040、EC2022-105)。人肺组织穿刺样本 16 例,来源于 2022 年至 2024 年在四川大学华西第四医院呼吸与职业病科就诊的尘肺患者,并纳入四川大学华西第四医院尘肺队列,非病变肺组织取样距离矽肺结节 3 cm,样本切除后立即放入液氮中冷冻保存^[9]。

1.2 试剂 通用型抗体稀释液(PS119L)、10% PAGE 凝胶快速制备试剂盒(PG212)均购自上海雅酶生物医药科技有限公司;TBST 粉末(BL602A)购自白鲨生物公司;二氧化硅(1407006)购自福斯曼科技(北京)有限公司;脱脂奶粉(1172)、十二烷基硫酸钠(3250GR500)、甘氨酸(1275KG2P5)、三羟甲基氨基甲烷(1115GR500)均购自德国 BioFroxx 公司;动物组织核酸提取试剂盒(RE-03011)购自成都福际生物技术有限公司;苏木素-伊红染液(BP0211)、Masson 三色套盒(BP0310)、Bouin 固定液(BP0140)均购自湖北百奥斯生物科技有限公司;ART26.12(E4780)购自美国 Selleck 公司;重组 TNF- α 抗体(ab183218)、重组 IL-1 β 抗体(ab254360)均购自 Abcam 公司;FABP5(D1A7T)兔单克隆抗体(39926)均购自赛信通(上海)生物试剂有限公司;山羊抗兔 HRP 标记二抗(HA1001)、山羊抗鼠 HRP 标记二抗(HA1006)均购自杭州华安生物技术有限公司。

1.3 仪器 湿转电泳仪、湿式转印槽(北京凯元信瑞公司 Mini TBC)、iBright 凝胶成像系统、核酸定量仪(赛默飞世尔科技公司 NanoDrop 2000)、气管插管辅助台(淮北达斯加尔公司 DS-CGT)、超速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司 548R)、组织匀浆机(MPBiomedicals 公司 FastPrep-24)、实时荧光定量 PCR 系统(赛默飞世尔科技公司 QuantStudio3)病例大组织全切片扫描系统(3DHISTECH 公司 Pannoramic MIDI)。

1.4 方法

1.4.1 肺组织单细胞测序 实体肺组织解离后通过 70 μ m 细胞筛去除组织块,离心后用含 2% 血清的 PBS 重悬。扩增阶段采用 SMART-Seq2 优化技术,PCR 循环数控制在 12~14 轮以减少扩增偏倚。进行文库质检,高通量测序采用 Illumina NovaSeq 6000 平台,PE150 测序模式。原始数据经 bcl2fastq 转换为 Fastq 文件后,进行质量过滤,标准化处理采用 Seurat 包的 NormalizeData 函数。

1.4.2 组织病理学染色 使用 4% 多聚甲醛固定液对新鲜肺组织样本进行固定处理(持续时间 24 h),制备厚度约为 4 μ m 的连续切片。使用 Harris 苏木精染色液和伊红染液进行苏木精-伊红染色(Hematoxylin and Eosin Staining, H&E),评估小鼠肺组织炎症情况并进行炎症评分;采用免疫组织化学

(Immunohistochemistry, IHC) 的方法评价 FABP5 的表达情况, FABP5 抗体浓度为 1:900。病理组织学染色均由湖北百奥斯生物科技有限公司完成。切片染色结束后使用病例大组织全切片扫描系统(3DHISTECH 公司 Panoramic MIDI)进行扫描。

1.4.3 蛋白免疫印记(Western blot, WB) 称取约 15 mg 新鲜肺组织, 裂解匀浆后进行蛋白定量和变性处理。蛋白通过十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS - PAGE)分离, 并转移到聚偏二氟乙烯膜(PVDF)膜上^[9]。将 PVDF 膜封闭 30 min, 按照所孵育一抗的条带大小进行裁剪并放入已配置好的一抗稀释液中(1:1 000), 于 4 ℃ 过夜孵育。孵育结束后使用 TBST 溶液洗涤条带, 在常温摇床中进行二抗孵育(1:20 000)60 min, 之后使用显影液显影后在曝光仪中进行曝光, 条带使用 Image J 软件进行分析处理。

1.4.4 实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real - time polymerase chain reaction, qRT - PCR) 称取新鲜组织约 15 mg, 按照动物组织核酸提取试剂盒提取 RNA, 将提取的 RNA 溶液轻柔混匀后测定 RNA 浓度, 取 1 μg RNA 进行逆转录, 逆转录完成后将 cDNA 用 ddH₂O 稀释 10 倍, 按照试剂盒配置体系, 离心半径 8 cm, 1 500 r/min 离心 3 min 后上机。qRT - PCR 序列引物见表 1, 购自上海生物工程有限公司。

表 1 小鼠基因引物序列
Table 1 Mouse gene primer sequences

基因名称	引物序列(5' - 3')
β - actin	
正向引物	GTGGGGTCTCAAGAAATCATC
反向引物	GGTTGAACACCACTGGCTGATT
Fabp5	
正向引物	GGCAACAACATCACGGTCAA
反向引物	TCTCTTCCCGTCCCATTG
Tnf	
正向引物	ACCTCCTCTCTGCCGTCAAG
反向引物	GCTGAGTTGGTCCCCCTTC
Il - 1β	
正向引物	TTTGAAGTTGACGGACCCCA
反向引物	GCTTCTCCACAGCCACAATGA

1.4.5 矽肺小鼠模型构建及体内干预实验 实验动物被随机划分为 2 组, 采用非暴露气管滴注法模型组滴注 100 μl 浓度为 40 mg/ml 的二氧化硅悬浮液, 对照组滴注 100 μl 无菌生理盐水。将 C57BL/6 小鼠通过盲法进行随机分为四组, 滴注生理盐水的小鼠分为生理盐水对照组($n = 5$), ART26.12 组($n = 5$), 滴注二氧化硅的小鼠分为矽肺模型组($n = 10$), 矽肺模型 + ART26.12 组($n = 10$)。在造模完成后每三天腹腔注射 FABP5 抑制剂 ART26.12(依据文献考虑物种间

与给药途径换算后为 10 mg/kg^[10])或相应体积的溶剂对照, 每日称重, 于 1 周后取肺组织进行后续实验。

1.4.6 小鼠矽肺肺组织转录组测序与分析 从组织提取总 RNA, 将富集到的完整 mRNA 打断成短片段、反转录合成第一条 cDNA 链, 随后合成第二条链。通过 PCR 扩增, 富集得到最终的 cDNA 文库。将合格的文库加载到测序仪(如 Illumina 平台)上, 进行高通量测序, 获得原始的图像文件, 并转化为 FASTQ 格式的原始测序数据, 进行数据预处理标准化(如 FPKM, TPM 计算)。单细胞测序和转录组测序由杭州联川生物技术股份有限公司进行, 使用 omicstudio 平台(<https://www.omicstudio.cn/>)进行可视化处理。

1.4.7 统计学分析 本实验采用 Image J 1.53t 软件对 WB 实验条带和 FABP5 阳性面积占比进行统计。采用 Graphpad Prism 9.0 进行可视化处理, 采用 t 检验(Student's t test)或曼 - 惠特尼 U 检验(Mann - Whitney U test)分析两组组间均数的统计学差异; 采用单因素方差分析(one - way ANOVA)或克鲁斯卡尔 - 沃利斯检验(Kruskal - Wallis test)分析多组组间均数的统计学差异。结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

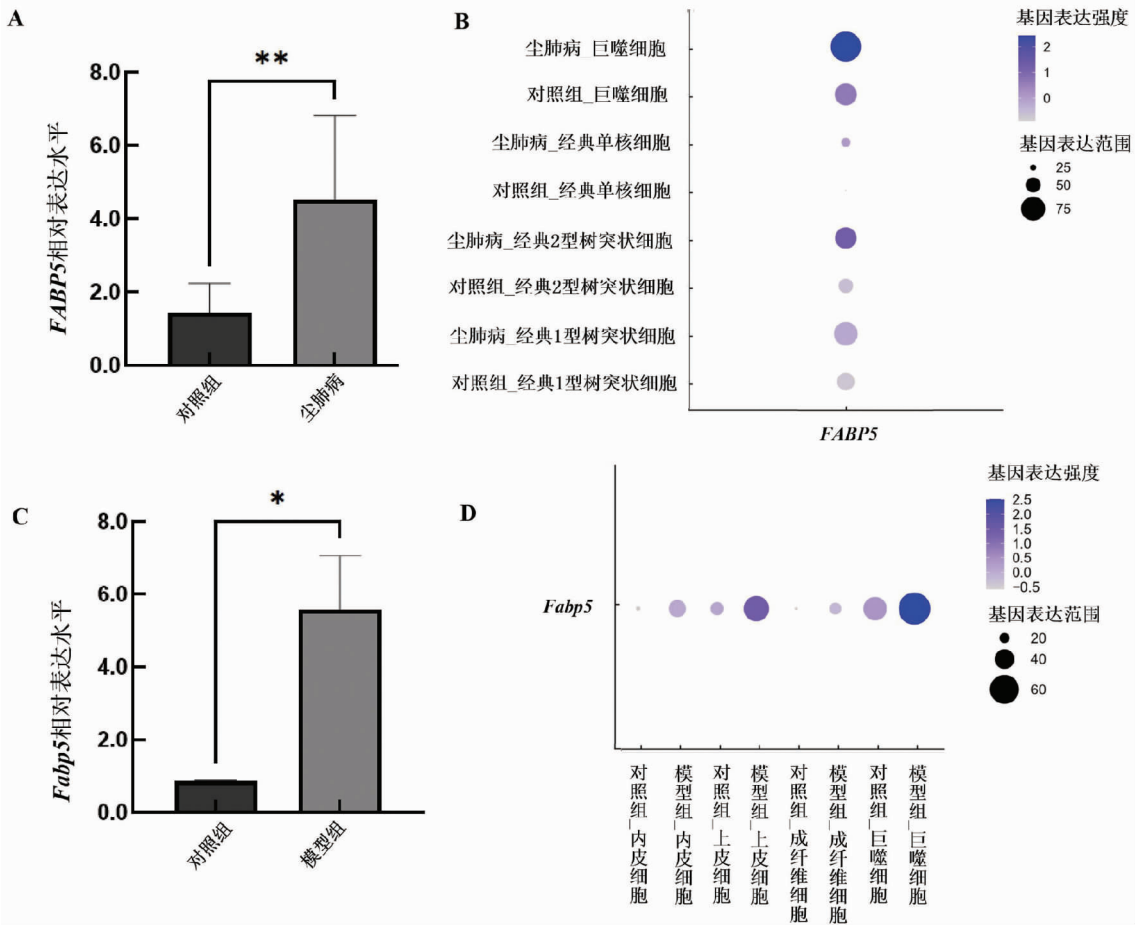
2.1 单细胞测序发现 FABP5 在尘肺病患者和矽肺小鼠模型肺组织中高表达 对尘肺病患者肺组织穿刺标本和矽肺小鼠模型肺组织进行单细胞测序。结果显示, 尘肺病患者肺组织 FABP5 表达水平显著高于对照组($P < 0.01$, 图 1A), 在矽肺小鼠模型中, *Fabp5* 在二氧化硅暴露 1 周时升高最显著($P < 0.05$, 图 1C)。在肺组织各主要细胞类型中, *FABP5* 在巨噬细胞中高度富集(图 1B、D)。

2.2 FABP5 在矽肺小鼠实验模型中高表达 根据单细胞测序结果, 对课题组前期构建的 1 周矽肺小鼠模型进行病理染色、转录组学测序及分子实验。结果显示, 矽肺模型组肺组织可见大量炎性细胞浸润, 炎性评分显著高于生理盐水对照组($P < 0.001$, 图 2A), 转录组测序中 *Fabp5* 在矽肺模型中高表达(图 2B), 矽肺模型组的肺组织 FABP5 表达显著增加($P < 0.01$, 图 2C)。矽肺模型组 FABP5 蛋白和基因表达均高于生理盐水对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$, 图 2D - F)。

2.3 矽肺小鼠模型及体内干预实验成功构建 依据技术路线图建立 1 周矽肺小鼠模型, 并采用 FABP5 抑制剂 ART26.12 干预(图 3A)。抑制 FABP5 可缓解二氧化硅暴露所诱导的体重下降(图 3B), 肺重系数显著降低($P < 0.01$, 图 3C)。采用 IHC 染色法评估小鼠肺组织中 FABP5 的表达水平, 发现抑制 FABP5

可显著下调模型组中异常升高的 FABP5 表达 ($P < 0.01$, 图 3D), 表明体内干预实验有效。H&E 染色结果显示, 与矽肺模型组相比, 矽肺模型 + ART26.12 组

的炎性细胞浸润、炎性结节和肺泡结构受损区域减少, 抑制 FABP5 显著缓解二氧化硅诱导的炎性反应, 炎性评分显著降低 ($P < 0.001$, 图 3E)。



注: A. 与对照组相比, 尘肺病患者肺组织 FABP5 的表达及统计量; B. 与对照组相比, 尘肺病患者肺组织中不同细胞类型 FABP5 的表达; C. 与对照组相比, 矽肺小鼠模型肺组织 Fabp5 的表达及统计量; D. 与对照组相比, 矽肺小鼠模型肺组织中不同细胞类型 Fabp5 的表达; 与对照组比较, * $P < 0.05$ 和 ** $P < 0.01$ 。

图 1 FABP5 在单细胞测序矽肺肺组织中的表达

Fig. 1 Expression of FABP5 in silicosis lung tissue analyzed by single-cell sequencing

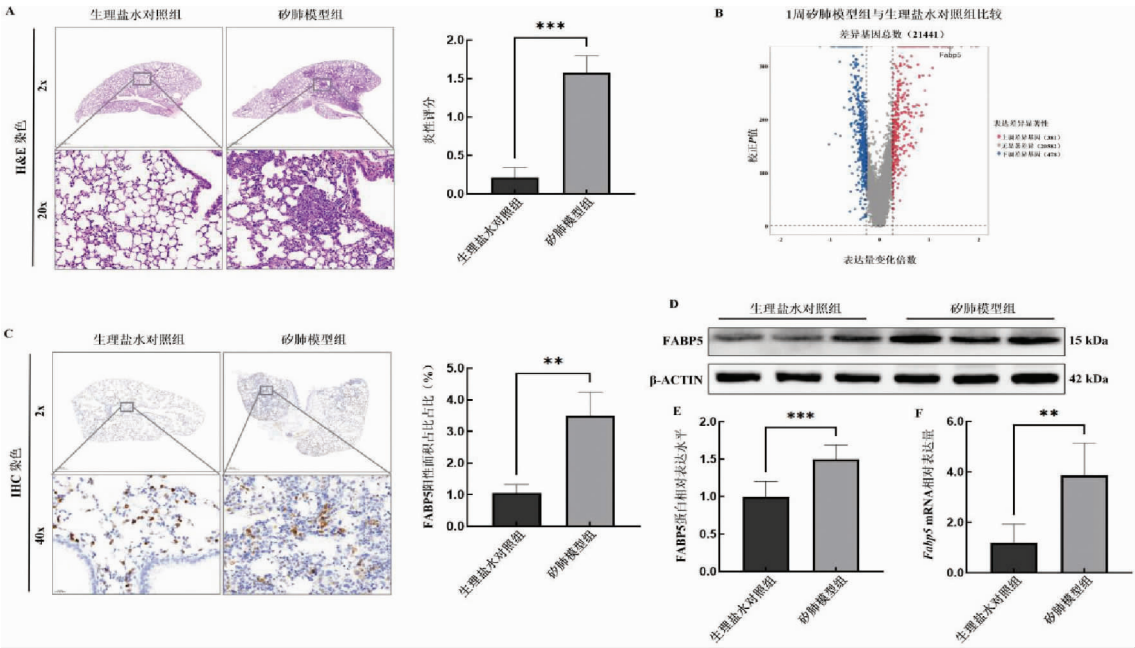
2.4 小鼠肺组织转录组学显示 FABP5 可激活多种炎性基因促进矽肺肺组织炎症 为探究 FABP5 在矽肺中的调控作用, 对 FABP5 抑制剂干预 1 周矽肺小鼠模型肺组织进行转录组测序。差异基因火山图分析显示, *Fabp5*、*Tnf*、*Il1a*、*Il1b*、*Il6*、*Il33*、*Il2rg*、*Il18rap* 基因在二氧化硅暴露后上调, 抑制 FABP5 后下调 (图 4A - B)。GSEA 分析显示抑制 FABP5 后下调了矽肺模型组升高的“对炎性反应的正向调节”的生物学过程 (图 4C - D)。对标准化基因表达量进行分析, 以上炎性基因在矽肺模型组上升且抑制 FABP5 后下调的变化趋势具有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 4E - L)。转录组提示抑制 FABP5 可抑制多种炎性基因的转录激活, 从而抑制矽肺肺组织炎症的发生发展。

2.5 体内抑制 FABP5 缓解二氧化硅诱导的肺组织

炎症 选取经典炎性基因进行分子实验, WB 和 qRT-PCR 结果显示, 与矽肺模型组相比, 矽肺模型 + ART26.12 组的小鼠肺组织炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的蛋白和基因表达均被显著抑制 ($P < 0.05$, $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$, 图 5)。

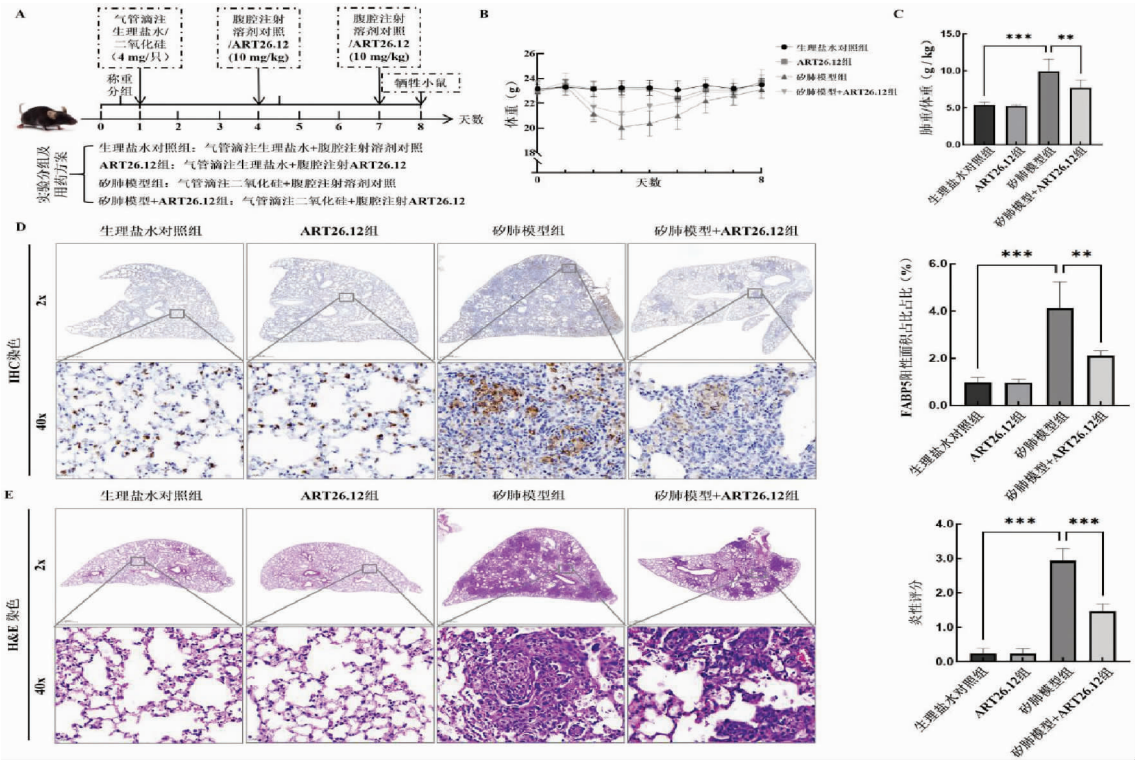
3 讨论

矽肺的核心发病机制是由二氧化硅诱导的慢性肺部炎症转化为纤维化的过程, 作为一种典型的职业性肺部疾病, 在全球范围内的防控和治疗研究中受到高度关注^[11]。在炎症相关疾病中, FABP5 在疾病进展中扮演着不可替代的角色。特应性皮炎 (Atopic dermatitis, AD) 是慢性、复发性的炎症性皮肤病, 研究发现, 在 AD 小鼠模型中, 皮肤 FABP5 基因表达显著



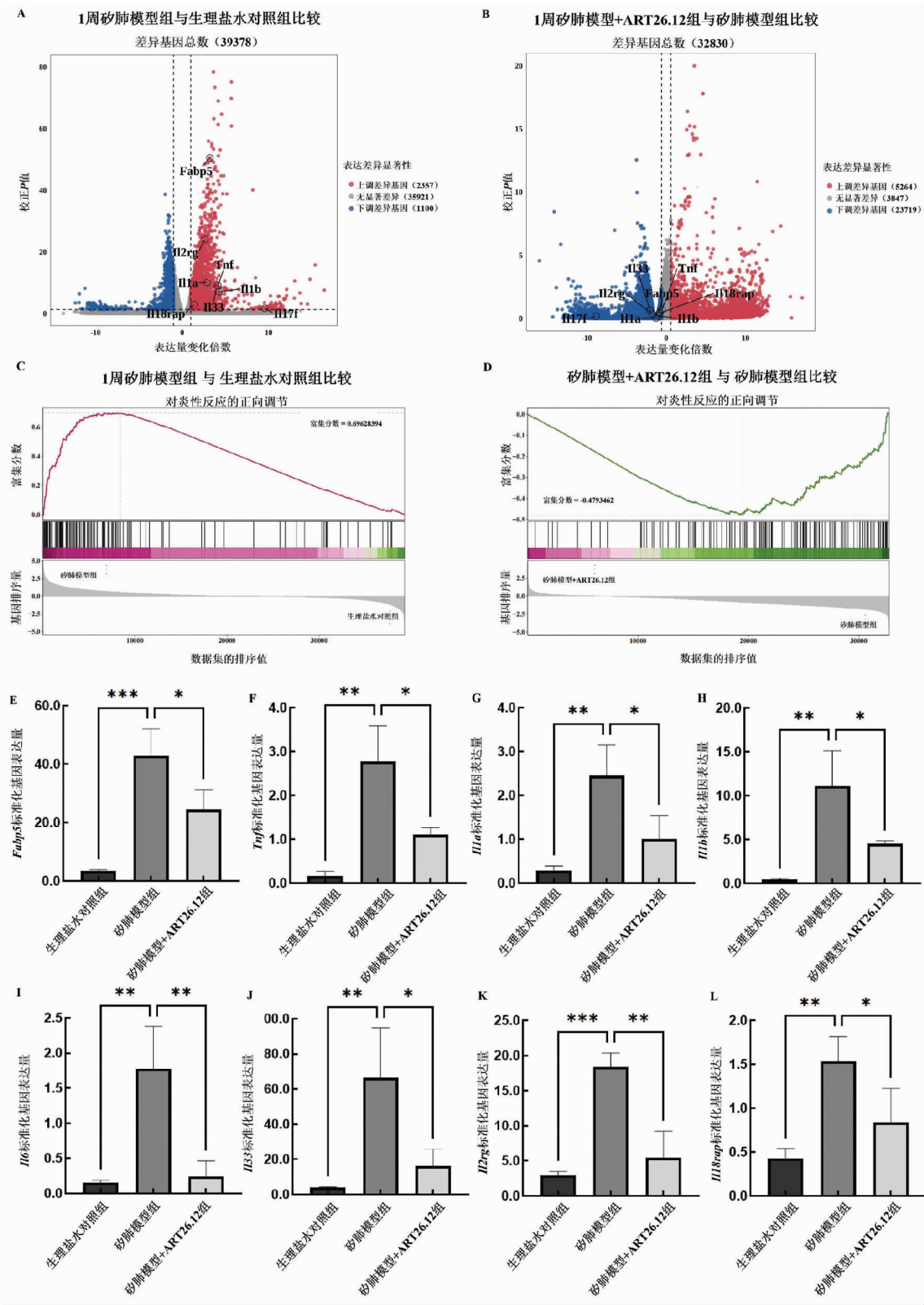
注:A. 小鼠肺组织 H&E 染色(放大倍数分别为 2 × 和 20 ×)及炎症评分;B. 小鼠肺组织转录组测序;C. 小鼠肺组织 FABP5 的 IHC 染色(放大倍数分别为 2 × 和 40 ×)及阳性面积占比;D-E. 使用 WB 检测 FABP5 的蛋白表达及定量分析;F. 使用 qRT-PCR 检测 Fabp5 的基因表达情况;数据以 $\bar{x} \pm s$ 显示, $n=3$, 下同。与生理盐水对照组比较, $^{*}P<0.01$ 和 $^{***}P<0.001$ 。

图 2 FABP5 在 1 周矽肺小鼠模型中的表达情况
Fig. 2 Expression of FABP5 in a 1-week silicosis mouse model



注:A. 矽肺小鼠模型构建及体内干预实验的技术路线图;B. FABP5 抑制剂干预 1 周矽肺小鼠模型的体重趋势图;C. FABP5 抑制剂干预 1 周矽肺小鼠模型的肺重系数;D. 小鼠肺组织 FABP5 的 IHC 染色(放大倍数分别为 2 × 和 40 ×)及阳性面积定量分析;E. 小鼠肺组织 H&E 染色(放大倍数分别为 2 × 和 40 ×)及炎症评分。与矽肺模型组比较, $^{*}P<0.01$ 和 $^{***}P<0.001$ 。

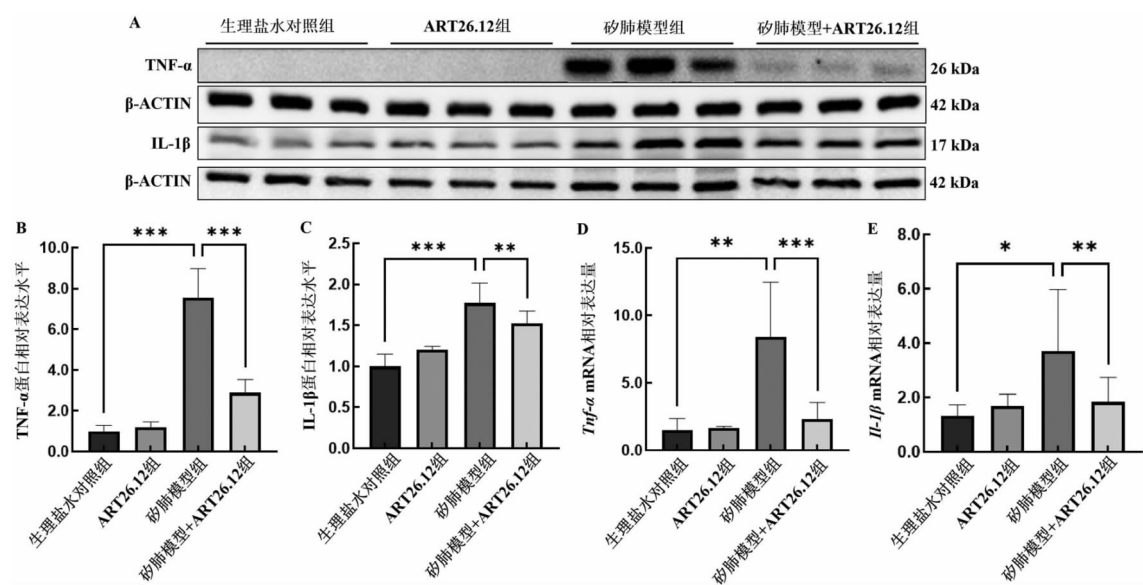
图 3 矽肺小鼠模型及体内干预实验
Fig. 3 Mouse model of silicosis and in vivo intervention studies



注:A-B. FABP5 抑制剂处理 1 周矽肺小鼠模型肺组织差异基因火山图;C-D. FABP5 抑制剂处理 1 周矽肺小鼠模型肺组织差异基因 GSEA 富集分析;E-L. FABP5 抑制剂处理 1 周矽肺小鼠模型肺组织差异基因标准化基因表达量分析。与矽肺模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 和 *** $P < 0.001$ 。

图 4 FABP5 抑制剂处理 1 周矽肺模型小鼠肺组织转录组测序结果

Fig. 4 Transcriptomic sequencing results of lung tissue from mice in a silicosis model treated with a FABP5 inhibitor for 1 week



注:A. 使用 WB 检测 1 周小鼠 FABP5 抑制剂干预后肺组织炎症因子蛋白表达情况;B - C. WB 条带炎症因子蛋白定量分析;D - E. 使用 qRT-PCR 检测炎症因子的基因表达情况。与矽肺模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 和 *** $P < 0.001$ 。

图 5 FABP5 抑制剂处理 1 周矽肺模型小鼠肺组织炎症因子表达情况

Fig. 5 Expression of inflammatory cytokines in lung tissue from mice in a silicosis model treated with a FABP5 inhibitor for 1 week

升高,且与 IL - 17 α 的表达呈正相关,FABP5 通过促进 Th17 细胞的极化,在 AD 的发病中起推动作用^[12]。慢性低度炎症是神经退行性疾病和衰老相关功能衰退的共同特征,在视网膜衰老与炎症中,原肌球蛋白(Tropomyosin 1, TPM1) 的积累会激活蛋白激酶 A (Protein kinase A, PKA),进而磷酸化并上调 FABP5 的表达,最终导致 NF - κ B 通路的激活,引发 IL - 1 β 、IL - 6 和 TNF - α 等促炎因子的释放,驱动视网膜的炎症反应和神经元重塑。“TPM1 - PKA - FABP5 - NF - κ B”轴在年轻视网膜中即被预激活,并在老年阶段持续加剧,最终导致视网膜结构紊乱和功能衰退^[13]。以上研究表明,在炎症的特定病理背景下,FABP5 表达上调是驱动炎症的关键调控分子。在 1 周矽肺小鼠模型中,气管内滴注二氧化硅后,肺部会出现以中性粒细胞和巨噬细胞浸润为特征的急性炎症,并在第 1 至 2 周最为显著^[14],本研究发现 FABP5 在尘肺病患者肺组织及矽肺小鼠模型肺组织巨噬细胞中高度富集,且在二氧化硅暴露后的 1 周矽肺小鼠模型中显著升高。

多项研究表明,抑制 FABP5 的异常高表达会缓解多种病理过程。在银屑病等炎性皮肤病疾病中,FABP5 被证实可通过驱动角质形成细胞的铁死亡而放大炎症反应,而使用其抑制剂 BMS309403 可有效缓解病变^[7]。在急性肺损伤模型中,氧化应激诱导的 FABP5 S - 谷胱甘肽化修饰被发现具有抑制巨噬细胞炎症的作用^[15]。FABP5 抑制剂 SBFI - 26 已被证明能有效抑制高表达 FABP5 的癌细胞的恶性行为,并

在动物模型中抑制肿瘤生长^[16],其核心作用方式是竞争性地结合 FABP5 通过氢键和盐桥等相互作用,占据 FABP5 的脂肪酸结合位点,从而将内源性脂肪酸从结合位点上置换出来,阻断了脂肪酸的输送^[16]。ART26.12 是来自三代葡萄糖单酯系列的 FABP5 选择性抑制剂,对 FABP5 表现出高度亲和力,通过介导内源性大麻素的运输并减少其分解代谢,间接激活大麻素受体 2 型和过氧化物酶体增殖激活受体(Peroxisome proliferator - activated receptor alpha, PPAR α)参与代谢调控和抗炎反应^[10]。基于以上研究并结合转录组和分子实验结果,本研究成功构建 1 周矽肺小鼠模型并用 FABP5 抑制剂进行干预。

FABP5 通过调控多种炎症信号通路影响炎症因子的转录激活,在多种疾病中发挥关键作用。FABP5 是 NF - κ B 通路的关键激活因子,在恶性胸膜间皮瘤和神经胶质瘤中,FABP5 沉默或抑制可降低 kappa B 抑制因子激酶活性,减少 p65 核转位,抑制 IL - 1 β 、IL - 6、TNF - α 等多个 NF - κ B 通路相关基因的表达^[8,17]。在高蛋白膳食诱导的炎症中,抑制 FABP5 可通过抑制 IL - 6/信号转导和转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路,解除对 PPAR α 通路的抑制,减少促炎因子 TNF - α 、IL - 6 的表达,维持机体稳态^[18]。FABP5 还负责脂肪酸胞内转运,在高脂饮食诱导的肥胖相关银屑病模型中,皮肤巨噬细胞中的 FABP5 是促炎信号的关键介质,抑制 FABP5 会改变细胞脂质代谢,降低饱和脂肪酸诱导的 NLRP3 炎症小体激活,

从而抑制 IL-1 β 成熟,显著减轻银屑病样皮肤病变的严重程度^[19]。本研究通过对 FABP5 抑制剂干预 1 周矽肺小鼠肺组织进行转录组测序,与矽肺模型组相比,抑制 FABP5 后 Tnf、Il1a、Il1b、Il6、Il17f 基因均显著下调,TNF- α 和 IL-1 β 的蛋白表达均被抑制,与既往研究一致。结合 H&E 染色结果,抑制 FABP5 可缓解二氧化硅暴露诱导的小鼠肺组织炎症,并可能通过上述一条或多条通路发挥作用,其具体调控的炎症信号通路还有待进一步研究。

综上所述,矽肺遵循“损伤-炎症-修复失调-纤维化”的经典模式,二氧化硅被肺泡巨噬细胞吞噬后最先诱发炎症。本研究通过单细胞测序等多组学方法,首次揭示了 FABP5 在尘肺患者及模型小鼠的肺组织中表达升高并高度富集于巨噬细胞,通过体内抑制剂干预实验,首次证实抑制 FABP5 能够有效缓解二氧化硅诱导的早期肺组织炎症,初步揭示了 FABP5 可能通过调控 TNF- α 、IL-1 β 等多个关键炎症因子影响矽肺炎症进程,提示 FABP5 可能是连接二氧化硅暴露与巨噬细胞介导炎症的一个关键分子干预靶点,为矽肺机制研究及治疗提供了新的视角。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] 毛翎,彭莉君,王焕强,等. 尘肺病治疗中国专家共识(2024 年版)[J]. 环境与职业医学,2024,41(1):1-21.
Mao L, Peng LJ, Wang HQ, et al. Consensus of Chinese experts on pneumoconiosis treatment (2024)[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2024, 41(1): 1-21. (In Chinese)

[2] 袁方,孟诗迪,吴梦云,等. 中国人群矽肺的疾病负担分析及预测探讨[J]. 中国工业医学杂志,2024,37(6):551-554, 666.
Yuan F, Meng SD, Wu MY, et al. Discussion on analysis and prediction of disease burden of silicosis in Chinese population[J]. Chinese Journal of Industrial Medicine, 2024, 37(6): 551-554, 666. (In Chinese)

[3] Liu TT, Sun HF, Han YX, et al. The role of inflammation in silicosis[J]. Front Pharmacol, 2024, 15(2): 1362509.

[4] Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, et al. Lipid chaperones and metabolic inflammation [J]. Int J Inflam, 2011, 2011(1): 642612.

[5] Bogdan D, Falcone J, Kanjiya MP, et al. Fatty acid-binding protein 5 controls microsomal prostaglandin E synthase 1 (mPGES-1) induction during inflammation [J]. Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(14): 5295-5306.

[6] Suojalehto H, Kinaret P, Kilpeläinen M, et al. Level of fatty acid binding protein 5 (FABP5) is increased in sputum of allergic asthmatics and links to airway remodeling and inflammation [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0127003.

[7] Kozłowska D, Myśliwiec H, Harasim-Symbor E, et al. Serum fatty acid binding protein 5 (FABP5) as a potential biomarker of inflammation in psoriasis [J]. Molecular Biology Reports, 2021, 48

(5): 4421-4429.

[8] Vecchio E, Gallo R, Mimmi S, et al. FABP5 is a key player in metabolic modulation and NF- κ B dependent inflammation driving pleural mesothelioma[J]. Communications Biology, 2025, 8(1): 324.

[9] 丁琼桦,马子怡,钱蕊,等. 基质金属蛋白酶 14 在矽肺中的表达及其对上皮间充质转化的调控作用[J]. 现代预防医学,2025, 52(4):629-635.
Ding QH, Ma ZY, Qian R, et al. Expression of matrix metalloproteinase 14 in silicosis and its regulation of epithelial-mesenchymal transition [J]. Modern Preventive Medicine, 2025, 52(4): 629-635. (In Chinese)

[10] Warren G, Osborn M, Tsantoulas C, et al. Discovery and preclinical evaluation of a novel inhibitor of FABP5, ART26.12, effective in Oxaliplatin-Induced peripheral neuropathy [J]. The Journal of Pain, 2024, 25(7): 104470.

[11] Iversen IB, Vestergaard JM, Ohlander J, et al. Occupational exposure to respirable crystalline silica and incident idiopathic interstitial pneumonias and pulmonary sarcoidosis: a national prospective follow-up study [J]. Occupational and Environmental Medicine, 2024, 81(6): 279-286.

[12] Lee J, Kim B, Chu H, et al. FABP5 as a possible biomarker in atopic march; FABP5-induced Th17 polarization, both in mouse model and human samples [J]. EBioMedicine, 2020, 58(1): 102879.

[13] Li R, Liang Y, Lin B. Accumulation of systematic TPM1 mediates inflammation and neuronal remodeling by phosphorylating PKA and regulating the FABP5/NF- κ B signaling pathway in the retina of aged mice [J]. Aging Cell, 2022, 21(3): e13566.

[14] Dekoster K, Decaestecker T, Berghen N, et al. Longitudinal micro-computed tomography-derived biomarkers quantify non-resolving lung fibrosis in a silicosis mouse model [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 16181.

[15] Guo YX, Liu YR, Zhao SH, et al. Oxidative stress-induced FABP5 S-glutathionylation protects against acute lung injury by suppressing inflammation in macrophages [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 7094.

[16] Al-Jameel W, Gou X, Forootan SS, et al. Correction: inhibitor SBI26 suppresses the malignant progression of castration-resistant PC3-M cells by competitively binding to oncogenic FABP5 [J]. Oncotarget, 2020, 11(31): 3025.

[17] Wang Y, Wahafu A, Wu W, et al. FABP5 enhances malignancies of lower-grade gliomas via canonical activation of NF- κ B signaling [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, 25(9): 4487-4500.

[18] 张杨玲. L-茶氨酸对高蛋白膳食模式下机体免疫功能的调节作用及机制 [D]. 长沙:湖南农业大学,2022.
Zhang YL. Regulatory effect and mechanism of L-theanine on immune function in high protein diet [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2022. (In Chinese)

[19] Yu J, Hao J, Yorek MS, et al. FABP5 in skin macrophages mediates saturated fat-induced IL-1 β signaling in psoriatic inflammation [J]. Cell Reports, 2025, 44(9): 116254.