

基于人源原代肺成纤维细胞转录组学筛选 放射性肺损伤治疗靶点的研究

Research of screening of therapeutic targets for radiation – induced lung injury based on transcriptomics of human primary lung fibroblasts

罗鑫^{1,2}, 李九龙³, 陈瑜^{1,2},
王哲², 邱志维², 向倩²,
孟幻³, 崔一民^{1,2}

(1. 温州医科大学 药学院, 浙江 温州 325035;
2. 北京大学 第一医院 临床药理研究所, 北京
100034; 3. 中国科学院 国家纳米科学中心, 北京
100190)

LUO Xin^{1,2}, LI Jiu-long³,
CHEN Yu^{1,2}, WANG Zhe²,
QIU Zhi-wei², XIANG Qian²,
MENG Huan³, CUI Yi-min^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Wenzhou
Medical University, Wenzhou 325035,
Zhejiang Province, China; 2. Institute of
Clinical Pharmacology, Peking University
First Hospital, Beijing 100034, China;
3. National Center for Nanoscience and
Technology, Chinese Academy of
Sciences, Beijing 100190, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82274024)

作者简介: 罗鑫(2000-), 女, 硕士研究生, 主要
从事临床药学方面的工作和研究

通信作者: 崔一民, 教授, 博士生导师

Tel: (010) 83573729

E-mail: cui.pharm@pkuhh.com

摘要:目的 建立人肺原代成纤维细胞放射性损伤模型, 通过转录组学测序筛选驱动放射性肺纤维化的关键基因, 并阐明其潜在的作用机制, 为临床防治放疗诱导的肺损伤提供新的治疗靶点与策略。方法 通过胶原酶法分离人肺组织原代成纤维细胞并进行传代培养, 经流式细胞术鉴定细胞纯度后, 建立体外放射性辐照模型, 并依据测序数据质量评估结果进行转录组分析。通过 DESeq2 进行差异表达分析, 筛选出上调差异基因并进行验证。通过 String 数据库预测分组差异基因集蛋白之间联系, 并用 igraph 包构建蛋白网络互作图。最终, 用 cluster Profiler 软件, 通过基因本体(GO)、京都基因与基因组百科全书(KEGG)和基因集富集分析(GSEA)分析方法, 对筛选的核心基因进行功能与通路分析。结果

样本质量合格, 转录组分析筛选出显著上调的 3 个关键差异基因, 分别是硫酸酯酶 1(SULF1)、硫酸酯酶 2(SULF2) 和少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白(OMG), 相同的结果在公共验证集中得到一致性证实。通过 Cytoscape 进行蛋白质互作(PPI)分析, 结果显示 SULF1 处于网络的核心位置, 与 SULF2 连接紧密, 且二者均与 OMG 存在直接相互作用。GSEA 富集分析显示, SULF1/2、OMG 显著富集于 DNA 功能相关、谷胱甘肽转移酶活性及神经免疫调控等相关通路。SULF1/2、OMG 可能通过参与 DNA 损伤、氧化应激及神经免疫交互调控等途径, 在辐射诱导放射性肺损伤中发挥作用。结论 SULF1/2、OMG 是人肺成纤维细胞响应辐射损伤的关键分子, 可能通过多种途径驱动放射性肺损伤进程, 作为潜在的干预靶点, 可为临床防治放疗诱导的肺损伤提供新的理论依据。

关键词: 放射性肺损伤; 人肺原代成纤维细胞; 转录组测序; 信号通路

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.013

中图分类号: R979.6

文献标志码: B

文章编号: 1001-6821(2026)04-0535-06

Abstract: Objective To establish a radiation injury model using primary human lung fibroblasts and screen for key genes driving radiation – induced pulmonary fibrosis through transcriptome sequencing, thereby elucidating their potential mechanisms and providing new therapeutic targets and strategies for the clinical prevention and treatment of radiotherapy – induced lung injury. **Methods** Primary human lung fibroblasts were isolated by collagenase digestion and serially passaged. Cell purity was confirmed by flow cytometry prior to establishing an *in vitro* radiation model. Transcriptome analysis was performed based on qualified sequencing data. DESeq2 was used for differential expression analysis to identify upregulated genes, which were subsequently validated. Protein – protein interactions (PPI) among the differentially

expressed gene sets were predicted using the String database and visualized using the igraph package. Finally, functional and pathway enrichment analyses of the core genes were performed via gene ontology (GO), Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) and gene set enrichment analysis (GSEA) using the clusterProfiler software. **Results** All samples met the quality control standards. Transcriptome analysis identified three significantly upregulated key differentially expressed genes: sulfatase 1 (*SULF1*), sulfatase 2 (*SULF2*), and oligodendrocyte myelin glycoprotein (*OMG*). These findings were consistently validated in a public dataset. PPI network analysis constructed with Cytoscape revealed that *SULF1* occupied a central hub position within the network, exhibiting a strong connection with *SULF2*, and both directly interacted with *OMG*. GSEA indicated that *SULF1/2* and *OMG* were significantly enriched in pathways related to DNA function, glutathione transferase activity, and neuroimmune regulation. These results suggested that *SULF1/2* and *OMG* may function in radiation – induced lung injury by participating in processes such as DNA damage response, oxidative stress, and neuroimmune interactions. **Conclusion**

SULF1, *SULF2* and *OMG* are key molecules in human lung fibroblasts responding to radiation injury and may drive the progression of radiation – induced lung injury through multiple pathways. As potential therapeutic targets, they provide a novel theoretical basis for the clinical prevention and treatment of radiotherapy – induced lung injury.

Key words: radiation – induced lung injury; primary human lung fibroblasts; transcriptome sequencing; signaling pathway

放疗是临床胸部恶性肿瘤的治疗方法之一,被广泛应用于肺癌和乳腺癌等胸部肿瘤治疗^[1]。然而,放疗在精准杀灭肿瘤细胞的同时,也不可避免地损伤患者正常的肺组织,从而造成放射性肺损伤(radiation – induced lung injury, RILI)^[2]。根据发展进程,RILI可以分为前期放射性肺炎及后期放射性肺纤维化。据报道,RILI发生率超过30%^[3],严重影响患者肺功能水平和生活质量,已成为临床诊疗中急需解决的难题。RILI的发病机制主要包括早期的DNA损伤和炎症反应,以及后期的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)大量沉积^[4]。放射线的作用可以造成DNA链断裂和碱基损伤^[5],也可以通过电离水分子产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)持续造成DNA损伤进而激活转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor – $\beta 1$, TGF – $\beta 1$)、白细胞介素(interleukin, IL) – 1、IL – 6等炎症因子,修复失调后最终进展为肺纤维化^[6-7]。与商品化细胞系相比,原代细胞能够更好地保留其表型与功能,是研究肺纤维化的理想模型。本研究旨在通过分离培养人肺原代成纤维细胞,构建放射性损伤模型,并结合高通量转录组测序技术,分析辐照后细胞基因表达谱变化,通过生物信息学挖掘,探索RILI的潜在治疗靶点及关键分子事件,为放射性肺损伤的防治提供理论依据和临床数据补充。

材料与方法

1 材料

细胞 临床收集人肺组织分离提取培养。本研究经

北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会批准(伦理批号:2022研603-002)。

试剂 胶原酶IV(collagenase IV, Cls IV),规格: $1\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,批号:BG349,北京冬哥博业生物科技有限公司生产;杜氏改良培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM),江苏维森特生物技术(南京)有限公司生产;胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和青霉素 – 链霉素,均由美国赛默飞世尔科技公司生产;流式抗体CoraLite®594波形蛋白兔多克隆抗体,湖北武汉三鹰生物技术有限公司生产;总RNA提取试剂盒,天根生化科技(北京)有限公司生产;AMPure XP核酸纯化试剂盒,美国贝克曼库尔特有限公司生产。

仪器 2000Pro – 225X射线放疗仪,美国RadSource公司产品;4200生物分析仪,美国Agilent公司产品;NovaSeq™ X Plus测序平台,美国Illumina公司产品。

2 实验方法

2.1 人肺组织原代成纤维细胞分离培养^[8]

在无菌条件下,取临床来源肺组织,用含1%青霉素 – 链霉素的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)反复冲洗至血污清除。将肺组织剪切成约 1 mm^3 碎片后,加入含 $1\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 胶原酶IV的DMEM完全培养基(含有10%胎牛血清和1%青霉素 – 链霉素), $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 消化1.5 h(间隔振荡)。消化结束后,加入等体积培养基终止消化,经反复吹打及 $100\text{ }\mu\text{m}$ 滤网过滤获得单细胞悬液,离心后重悬接种。培养2~4 h后首次换液去除未贴壁细胞,48 h后二次换液,此后每2~3 d常规换液。细胞融合至80%~90%时,以

0.25% Trypsin-EDTA 消化传代, 获得稳定细胞源。

2.2 流式细胞术鉴定细胞纯度^[9]

取对数生长期细胞, 消化离心后, 以 PBS 重悬计数。经 FACS Buffer 洗涤、固定、破膜后, 加入波形蛋白 (Vimentin) 抗体工作液室温避光孵育 30 min。洗涤后重悬过滤, 上机检测, 以 Vimentin 阳性率确认成纤维细胞纯度。

2.3 细胞处理方法^[10]

人肺组织原代成纤维细胞生长密度达 60% 以上时, 用 X 射线直线加速器, 以 $1.15 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量率予以总剂量为 6 Gy 的辐照处理。照射完成后, 更换新鲜完全培养基, 继续培养至 72 h 后收集样本。

2.4 RNA 文库构建及测序

用 TRIzol 总 RNA 提取试剂盒分离总 RNA, 每个样品产生 $>2 \mu\text{g}$ 的总 RNA。用分光光度法检测 RNA 质量, 260/280 光密度比为 1.8 ~ 2.2 的高质量 RNA 用于文库构建和测序。文库用 oligo(dT) 磁珠捕获带 polyA 尾的 mRNA, 将捕获的 mRNA 片段化后进行逆转录并合成双链 cDNA, 通过 AMPure XP 核酸纯化试剂盒纯化 cDNA 产物。文库构建后, 通过聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增富集文库片段, 并根据 350 ~ 550 bp 的片段大小进行选择。用生物分析仪对文库进行质量评估, 用 NovaSeq™ X Plus 测序平台对文库进行测序, 以产生原始数据。

2.5 基因表达的差异分析

样品质量评估合格后, 进行测序, 获得基因表达数据库, 用 DESeq2 进行差异表达分析, 筛选样本在不同状态下的表达差异基因 (differentially expressed genes, DEGs)。差异基因的筛选标准为 $|\log_2(\text{fold-change})| > 1$ 以及 $P < 0.05$, 筛选出差异基因后, 通过对 P 值最小的 50 个差异基因的表达模式进行层级聚类, 并对上调基因进一步利用 NCBI GEO 数据库中

的独立数据集 GSE24206 进行验证。

2.6 蛋白质互作 (protein protein interaction, PPI) 网络构建分析

为进一步研究差异表达基因在蛋白质层面的功能关联与调控网络, 将筛选获得的差异基因导入 String 数据库并预测分组差异基因集蛋白之间联系, 并通过 igraph 包构建蛋白网络互作图, 初步网络互作图结合 Cytoscape 进行精细化处理, 最后形成的互作网络用于揭示辐照应答过程中可能处于核心调控地位的相应蛋白模块与信息。

2.7 富集分析

确定了核心基因为硫酸酯酶 1/2 (sulfatase 1/2, SULF1/2) 和少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白 (oligodendrocyte myelin glycoprotein, OMG), 下载基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA; <https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>) 网站的基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因和基因组数据库 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 基因数据, 用 clusterProfiler 以 t 归一化富集分数 (normalized enrichment score, NES) > 1 , $P < 0.05$, 错误发现率 (false discovery rate, FDR) $q\text{-val} < 0.25$ 为标准进行功能富集分析, NES、 P 值筛选前 5 个高低表达的 GO 和 KEGG 富集途径。

结 果

1 测序质量鉴定

样品数据质量评估显示, Control1-4、IR1-4 的 Q20 碱基比例大于 95%, Q30 的碱基比例大于 85%。GC 含量分布检测有 AT、GC 分离现象, 碱基组成平衡, 质量高, 样本质量合格, 可继续开展转录组测序, 见表 1。

表 1 测序数据质量情况汇总

Table 1 Summary of sequencing data quality metrics

Sample ID	Clean data reads	Clean data base	Q20(%)	Q30(%)	GC(%)	Error(%)
Control1	45553636	6822142215	99.36	96.59	50.42	0.01
Control2	42577284	6374428268	99.35	96.52	50.59	0.01
Control3	41370082	6195586632	99.36	96.59	50.52	0.01
Control4	42890042	6422925490	99.36	96.66	50.61	0.01
IR1	38699250	5794213733	99.33	96.46	50.77	0.01
IR2	40738790	6099277175	99.34	96.47	51.03	0.01
IR3	43223290	6472707251	99.34	96.55	50.41	0.01
IR4	54043692	8093515786	99.36	96.65	50.16	0.01

Q20 and Q30: The percentage of bases with Phred values greater than 20 and 30 in the total bases; GC: The percentage of G/C base number in the total number of bases.

2 差异分析筛选

测序分析共得到 185 个 DGEs,对 *P* 值最小 50 个差异基因的表达模式进行层级聚类,得到 46 个下调基因,4 个上调基因,见表 2。

为进一步验证前期筛选的差异表达基因在独立数据集中的表达一致性,本研究聚焦于 4 个上调基因,利用特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)患者临床数据库 GSE24206 进行验证。获得在 2 个数据库中表达趋势一致的 3 个 DGEs,分别是 *SULF1*、*SULF2* 和 *OMG*。

表 2 基于 *P* 值最小的 50 个差异基因层级聚类鉴定的 4 个上调基因数据注释

Table 2 Annotation of 4 up-regulated genes identified by hierarchical clustering of 50 differential genes with the smallest *P* value

Gene name	Gene description	log ₂ fold change	<i>P</i>
<i>SULF2</i>	Sulfatase 2	2.056	0.000
<i>OMG</i>	Oligodendrocyte myelin glycoprotein	1.212	0.000
<i>SULF1</i>	Sulfatase 1	1.191	0.000
<i>NPR3</i>	Natriuretic peptide receptor 3	1.036	0.000

3 PPI 互作网络构建及分析

将相关基因差异导入 String 数据库,在设置好的条件下分析得到 PPI 网络,结果显示,目标基因 *SULF1* 等 DGEs 与相关基因构成了一个包含 10 对有效互作的核心模块,*SULF1* 作为连接密度最高的节点,直接与 *SULF2*、Wnt 家族成员 2(Wnt family member 2, *WNT2*)、拓扑异构酶 II α(topoisomerase 2 alpha, *TOP2A*)及脱氢酶/还原酶 SDR 家族成员 3(dehydrogenase/reductase SDR family member 3, *DHRS3*)等基因

相互作用。另一个关键靶基因 *OMG* 与下调基因肝配蛋白(ephrein B3, *B3EFNB3*)形成了网络中权重最强的单连接,并同时与谷氨酸离子型受体 AMPA 4 型(glutamate receptor ionotropic, AMPA type 4, *GRIA4*)和 ATP 酶家族,AAA 结构域包含蛋白 5(ATPase family, AAA domain containing 5, *ATAD5*)相连。该互作网络表明,辐射后显著上调的 *SULF1* 可能作为核心枢纽,协同 *SULF2* 及 *OMG*,与下游涉及 Wnt 信号、细胞周期及神经相关的基因模块建立特异性连接,从而影响放射性肺损伤进程。

4 基于 *SULF1* 的富集分析

对筛选出的 *SULF1* 等 DGEs 进行 GSEA 分析。通过对辐照处理后人肺成纤维细胞及相应的对照组的转录组数据进行基因集富分析,系统的揭示了放射性肺损伤的多层次调控网络。结果显示,细胞首先启动了同源重组(NES = 1.72)、细胞周期(NES = -1.99)与 DNA 复制(NES = -1.85)等与 DNA 功能相关经典应激程序。同时,谷胱甘肽转移酶活性(NES = 1.77)及醚脂代谢(NES = 1.59)等通路的显著激活,提示氧化应激相关机制的发生。最值得注意的是,多个与神经免疫调控密切相关的通路协同富集,包括神经炎症反应调控(NES = 1.77)、神经活性配体-受体相互作用(NES = 1.56)和对乙酰胆碱的细胞反应(NES = 1.75),见表 3。这揭示了一个可能介导放射性肺纤维化发生发展的新型“神经-免疫”交互网络。这些发现共同揭示 *SULF1* 等 DGEs 在放射性肺损伤初始 DNA 损伤到神经免疫微环境失调的过程中发挥作用,可以为深入解析放射性肺纤维化的机制提供新的理论方向。

表 3 基因集富集分析(GSEA)中基因本体(GO)和京都基因和基因组数据库(KEGG)高低表达前 5 条通路

Table 3 Top five positively and negatively enriched pathways from gene set enrichment analysis (GSEA) based on gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG)

Expression	ID	Description	NES	<i>P</i>
High	GO:0150077	Regulation of neuroinflammatory response	1.77	0.00
	GO:0004364	Glutathione transferase activity	1.77	0.00
	GO:0034705	Potassium channel complex	1.76	0.00
	GO:1905145	Cellular response to acetylcholine	1.75	0.00
	GO:0098926	Postsynaptic signal transduction	1.75	0.00
	hsa02010	ABC transporters	1.63	0.00
	hsa00565	Ether lipid metabolism	1.59	0.00
	hsa03273	Virion-lassa virus and SFTS virus	1.58	0.02
	hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	1.56	0.00
	hsa00052	Galactose metabolism	1.56	0.01
Low	GO:0000070	Mitotic sister chromatid segregation	-2.27	0.00
	GO:1902850	Microtubule cytoskeleton organization involved in mitosis	-2.19	0.00
	GO:0051983	Regulation of chromosome segregation	-2.19	0.00

续表 3 (Continued table 3)

Expression	ID	Description	NES	P
	GO:1905818	Regulation of chromosome separation	-2.19	0.00
	GO:0140014	Mitotic nuclear division	-2.17	0.00
	hsa03440	Homologous recombination	-1.72	0.00
	hsa04114	Oocyte meiosis	-1.73	0.00
	hsa03030	DNA replication	-1.85	0.00
	hsa03460	Fanconi anemia pathway	-1.87	0.00
	hsa04110	Cell cycle	-1.99	0.00

NES: Normalized enrichment score;SFTS;Severe fever with thrombocytopenia syndrome.

讨 论

RILI 是胸部放疗常见的严重并发症,其疾病特征表现为病程复杂,治疗方案有限,且部分需要入院治疗^[11]。目前,关于 RILI 的机制研究多聚焦于转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1,TGF- $\beta 1$) 等经典通路及肺泡上皮损伤^[12],而作为纤维化核心效应细胞的成纤维细胞,其受照后的早期活化机制仍有待进一步研究。因此,从成纤维细胞的辐射应答切入探寻新的病理靶点,对改善 RILI 患者预后具有实际意义。

基于此,本研究通过构建人肺原代成纤维细胞放射性辐照损伤模型,结合转录组学与生物分析,筛选出了 *SULF1*、*SULF2* 和 *OMG* 等在辐射应答过程中稳定上调的基因^[13]。PPI 网络分析显示,*SULF1* 是核心的调控枢纽;结合分析显示,其可能协同 *SULF2* 并通过 *OMG* 与 *WNT2*、*TOP2A* 等下游分子构建多维信息网络链接^[14-15]。这种网络关联进一步说明,辐射应答不是局限于单一的分子水平,而是通过硫酸酯酶对细胞外基质的修饰,DNA 损伤修复及细胞周期调控的级联反应,共同驱动成纤维细胞的表型转化。*SULF1* 作为核心节点与 *WNT2* 等纤维化驱动因子密切相关,充分说明了其在放射性肺纤维化早期启动阶段的关键作用。对 *SULF1* 等差异基因的 GSEA 分析,进一步揭示了 *SULF1* 等 DGEs 介导的生物通路。与以往研究内容不同的是,GSEA 富集分析揭示了“神经-免疫”交互网络的发现。传统研究较少关注成纤维细胞在局部神经微环境中的功能,本研究中,*OMG* 与神经发育及信号分子(如 *EFNB3*、*GRIA4*)的强连接,提示了放射线可能打破了肺部微环境中“神经-免疫”原本的稳态平衡^[16]。这种机制揭示了放射性肺纤维化可能并非仅仅是单一的组织修复失调,还涉及神经介导的慢性炎性微环境重塑^[17]。将 *OMG* 与神经炎症反应调控相互关联,为理解放疗诱导的非典型病理通

路提供了非传统的研究视角。然而,本研究仍存在一些不足之处,如体外单一的细胞模型难以完全还原体内多细胞互作的复杂病理微环境,*SULF1* 等 DGEs 的具体互动模式及调控靶点仍需进一步验证,且缺乏体内实验证实其干预实际的效果。后续的研究可以通过构建动物辐照模型,结合基因沉默或过表达技术,深入研究 *SULF1* 等 DGEs 介导的“神经-免疫”调控网络,为开发靶向治疗药物提供更充分的实验依据。

本研究提示:*SULF1* 等 DGEs 基因可以初步认定是肺成纤维细胞响应辐射的关键性因子,其可能通过整合 DNA 损伤修复、氧化应激及“神经-免疫”调控等多重途径,推动放射性肺纤维化的进展,这些发现补充了 RILI 发病的分子网络机制,并提示 *SULF1* 等分子有望成为减轻放射性肺纤维化的潜在干预靶标。

参考文献:

[1] 罗国民,王瑾. 肺癌精确放疗的误差及其控制[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(4):276—279.

[2] 付金平,陈惠,晋发等. 胸部放疗中肺功能变化与放射性肺炎的相关性研究[J]. 癌症进展,2017,15(12):1470—1472.

[3] BERMAN A T, TUROWSKI J, MICK R, et al. Dietary flaxseed in nonsmall cell lung cancer patients receiving chemoradiation [J/OL]. *J Pulm Respir Med*, 2013, 3 (4): e154. 2013 - 08 - 30. 2013 - 03 - 30 [2026 - 01 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575360/>.

[4] 李娜,李科君,杜利清. 肺纤维化中肌成纤维细胞活化机制的研究进展[J]. 基础医学与临床,2019,39(9):1341—1345.

[5] 王帅,王亚文,邹永祎,等. 尼达尼布治疗特发性肺纤维化 92 例对肺功能和肺纤维化指标的影响及不良反应分析[J]. 安徽医药,2023,27(4):826—829.

[6] ROY S, SALERNO K E, CITRIN D E. Biology of radiation - induced lung injury [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2021, 31 (2): 155—161.

[7] 陈骋,张旋,洪志鹏. 肺纤维化形成中的关键细胞及分子研究进展[J]. 基础医学与临床,2018,38(9):1329—1332.

[8] DUONG A, WONG A, RAMENDRA R, et al. A rapid human lung tissue dissociation protocol maximizing cell yield and minimizing cellular stress [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2024. 71 (5): 509—518.

- [9] ROTTMANN S, KORNEK L V. Isolation, purification, and comprehensive flow cytometry assessment of lung stromal cells [J/OL]. *Curr Proto*, 2024, 4 (12): e70078. 2024 - 04 - 14 [2026 - 01 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39697109/>.
- [10] YANG F, YAHUI F, LIMING G, *et al*. Author correction: Tetrahydrobiopterin metabolism attenuates ROS generation and radiosensitivity through LDHA S - nitrosylation: Novel insight into radiogenic lung injury [J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(7): 1—3.
- [11] AMOIRIDS M, VERIGOS J, MEABURN K, *et al*. Inhibition of topoisomerase 2 catalytic activity impacts the integrity of heterochromatin and repetitive DNA and leads to interlinks between clustered repeats [J/OL]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): e5727. 2024 - 07 - 08 [2026 - 01 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38977669/>.
- [12] DEISENROTH C, ITAHANA Y, TOLLINI L, *et al*. p53 - inducible DHRS3 is an endoplasmic reticulum protein associated with lipid droplet accumulation [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (32): 28343—28356.
- [13] MARTIN S, CHABERLIN A, SHINDE D N, *et al*. De novo variants in GRIA4 lead to intellectual disability with or without seizures and gait abnormalities [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101 (6): 1013—1020.
- [14] LAMANNA W C, FESEE M A, BALLEININGER M, *et al*. Sulf loss influences N - , 2 - O - , and 6 - O - sulfation of multiple heparan sulfate proteoglycans and modulates fibroblast growth factor signaling [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(41): 27724—27735.
- [15] PARK S H, KANG N, SONG E, *et al*. ATAD5 promotes replication restart by regulating RAD51 and PCNA in response to replication stress [J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): e5718. 2019 - 12 - 16 [2026 - 01 - 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31844045/>.
- [16] BRAIN W, S J R, DAVID L, *et al*. Ephrins and Eph receptor signaling in tissue repair and fibrosis [J/OL]. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21 (6): e23. 2024 - 12 - 27 [2026 - 01 - 29]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7112176/>.
- [17] WIRSORDER F, JENDJROSSEK V. The role of lymphocytes in radiotherapy - induced adverse late effects in the lung [J/OL]. *Front Immunol*, 2016, 7: e591. 2016 - 12 - 14 [2026 - 01 - 29]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5155013/>.

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2026 - 01 - 29)

· 科学文摘 ·

金黄色葡萄球菌通过抑制焦亡通路操纵骨细胞， 导致持续性慢性骨髓炎及抗生素耐药

引自: CAI Y, *et al*. *Staphylococcus aureus* manipulates osteocytes to cause persistent chronic osteomyelitis and antibiotic resistance via pyroptosis pathway suppression [J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2026, 84: 101295. 2025 - 09 - 03 [2026 - 02 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40929998/>.

在慢性骨髓炎中,皮质骨是金黄色葡萄球菌长期持续存在的主要部位,然而其免疫逃逸及抗生素耐药机制尚不完全清楚。本研究收集并分析临床甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌分离株。通过实时荧光定量聚合酶链式反应(real - time polymerase chain reaction, real - time PCR)检测杀白细胞素表达水平。通过感染骨细胞并检测caspase - 1活化及白细胞介素(interleukin, IL) - 1 β 释放,评估杀白细胞素对焦亡的影响。通过抗酒石酸酸性磷酸酶染色(tartrate - resistant acid phosphatase staining, TRAP)染色和显微计算机断层扫描检测破骨细胞生成及病理性骨形成。为评估治疗潜力,使用4,4' - 二甲氧基 - 5,6,5',6' - 二亚甲基二氧联苯 - 2,2' - 二磺酸二钠(disodium 4,4' - dimethoxy - 5,6,5',6' - dimethylene dioxybiphenyl - 2,2' - disulfonate, DMB)药理学诱导焦亡,随后在骨髓炎模型中评估抗生素疗效及骨重塑情况。

本研究显示:皮质骨内甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌小菌落变异株的存活率高于非小菌落变异株,且小菌落变异株通过降低代谢活性表现出特征性的抗生素耐药。PCR结果显示,与野生型相比,甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌小菌落变异株的杀白细胞素表达水平显著降低,这种低杀白细胞素表达的表型显著抑制了感染后焦亡通路的激活。此外,在适应皮质内环境的过程中,全局调控因子Sae和蛋白酶金黄溶素介导了杀白细胞素的主动下调,从而导致骨细胞焦亡受到靶向性抑制。骨细胞焦亡的抑制同时降低了宿主免疫反应、甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌定植以及抗生素耐药性。通过DMB药理学诱导焦亡,显著增强了抗生素疗效,并减轻了慢性骨髓炎中的病理性骨形成。

甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌通过调节自身毒力因子,在皮质骨内创造有利于长期生存的空间和环境;靶向骨细胞焦亡的治疗策略可能是从皮质骨中根除甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌的潜在方法。