

杜卫飞, 徐学敏, 刘晓明. 自噬在特发性肺纤维化发病机制中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(12): 143-150.  
Du WF, Xu XM, Liu XM. Research progress on the role of autophagy in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(12): 143-150.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.12.017

# 自噬在特发性肺纤维化发病机制中的研究进展

杜卫飞<sup>1</sup>, 徐学敏<sup>2</sup>, 刘晓明<sup>2\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014)

【摘要】 自噬, 作为细胞一项至关重要的生理过程, 是维持细胞稳态与调控细胞存活的重要机制。特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), 作为一种病因不明、预后极差的间质性肺病, 其病理特点为肺泡上皮细胞损伤、成纤维细胞异常增殖、活化, 并伴随细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的过度沉积, 其发病机制涉及细胞类型和信号通路的复杂相互作用。研究表明, 自噬功能的缺陷在肺纤维化的发生发展中扮演了关键角色。该综述旨在探讨细胞自噬在 IPF 中的作用机制, 揭示其复杂性和相关的信号传导途径。

【关键词】 细胞自噬; 特发性肺纤维化; 成纤维细胞; 肌成纤维细胞; 肺泡上皮细胞; 巨噬细胞; 内皮细胞

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2024) 12-0143-08

## Research progress on the role of autophagy in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis

DU Weifei<sup>1</sup>, XU Xuemin<sup>2</sup>, LIU Xiaoming<sup>2\*</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China.

2. the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014)

【Abstract】 Autophagy is a crucial physiological process in cells and an important mechanism in the maintenance of cell homeostasis and regulation of cell survival. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an interstitial lung disease of unknown etiology with a poor prognosis, characterized by alveolar epithelial cell damage and abnormal proliferation and activation of fibroblasts. IPF is accompanied by the excessive deposition of extracellular matrix (ECM), and its pathogenesis involves a complex interaction between cell types and signaling pathways. Defects in autophagy function have been shown to play a key role in the occurrence and development of IPF. This review aims to investigate the mechanism of autophagy in IPF and reveal its complexity and related signaling pathways.

【Keywords】 autophagy; idiopathic pulmonary fibrosis; fibroblasts; myofibroblasts; alveolar epithelial cells; macrophages; endothelial cells

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), 是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺疾病, 目前尚未完全揭示其确切的病因。然而, 众多研究已经指出, 吸烟、环境暴露、病毒感染以及遗传

等被认为是该疾病发生的重要危险因素<sup>[1-2]</sup>。临床多隐匿起病, 劳力性呼吸困难, 进行性加重, 伴咳嗽, 全身症状不明显。IPF 预后不良, 中位生存期仅为 2.5~3.5 年<sup>[3]</sup>。流行病学调查显示, 全世界每 10

[基金项目] 济南市科学技术局临床医学科技创新计划项目 (202328084)。

[作者简介] 杜卫飞 (2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治老年肺系病研究。E-mail: 19861403663@163.com

[通信作者] 刘晓明 (1980—), 女, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中医药防治肺系病研究。E-mail: lxm8002@163.com

万人中有 1~13 人受到 IPF 的影响,且发病率正逐年上升<sup>[4]</sup>,给家庭和社会带来了沉重的经济负担。目前,循证指南推荐的 IPF 药物治疗包括吡非尼酮和尼达尼布,这两种药物都具有多效抗纤维化作用<sup>[3]</sup>。然而,这两种药物在提升生活质量和预防疾病恶化方面的效果有限,并且存在明显的耐受问题<sup>[5]</sup>。IPF 治疗的局限性主要源于其发病机制的复杂性和不确定性,这使得现有的治疗手段难以有效控制疾病的进展。因此,深入探索肺纤维化的发病机制,研究其治疗靶点,成为当前医学界亟待解决的问题。

目前认为 IPF 起源于肺泡上皮反复发生微小损伤,触发肺组织修复机制异常响应,肺组织细胞分化为肌成纤维细胞,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积、正常结构破坏,使得肺功能逐渐丧失,最终引发 IPF<sup>[6]</sup>。值得注意的是,肌成纤维细胞作为生成 ECM 的主要细胞,其形成与成纤维细胞的活化密切相关,因此成纤维细胞的活化成为 IPF 发病机制的核心环节。此外,巨噬细胞、上皮细胞以及内皮细胞等也都在 IPF 的发生发展中扮演着举足轻重的角色。近年来,大量研究揭示自噬异常与 IPF 的发生、发展紧密相关,起到双向调节的作用<sup>[7]</sup>。本文旨在基于不同细胞自噬对 IPF 的影响进行综述,以期深入了解这一复杂疾病的发病机制,为未来的防治工作提供新的思路 and 策略。

## 1 细胞自噬概述

“自噬”一词来自于希腊语,直译为“自我吞噬”,是真核生物中一种进化上高度保守并受多种代谢途径严格调控的过程。自噬的概念由比利时细胞学家、生物化学家克里斯汀·德·迪夫(Christian de Duve)在研究溶酶体功能时首先提出,并于 1963 年将其明确定义为细胞内物质被递送到溶酶体或液泡降解的细胞过程。细胞自噬具有重要的生理作用,包括循环利用降解产物以适应代谢压力、降解异常细胞蛋白聚集体和受损细胞器、参与胞内物质运输等<sup>[8]</sup>。自噬功能紊乱与多种炎症相关疾病存在紧密联系,包括但不限于感染、自身免疫疾病、癌症、代谢紊乱、神经退行性疾病等。

根据底物进入溶酶体的方式,哺乳动物细胞自噬主要分为以下 3 种:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。IPF 的发生、发展和治疗研究集中在巨自噬方面。巨自噬是主要的自噬通路,不需要的细胞器和蛋白质被包含在一个双膜结合的自噬体囊

泡中,随后被递送到溶酶体进行降解。这一复杂的过程离不开自噬相关基因(autophagy related genes, Atg)所编码的自噬相关蛋白的协同工作,其中 Atg5 和 Atg7 是自噬过程中的两个核心基因。此外,Beclin-1、LC3 和 SQSTM1/p62 是参与自噬过程的 3 种主要蛋白,也是最常用的自噬相关标志物。

## 2 细胞自噬与 IPF

自噬是细胞中一种进化保守的、自我降解的、正常的生理过程,通过相关信号通路以维持机体内环境动态平衡,在细胞缺氧、营养不足、缺乏生长因子等应激条件下,可显著诱导细胞自噬活性,导致细胞内容物降解<sup>[9]</sup>。作为人体气体交换的核心器官,肺持续暴露于各种外界刺激因素之中,这些刺激因素不可避免地会对肺的自噬水平产生影响。自噬作为细胞内的重要过程,其平衡状态对于肺部病变的病理过程起着关键的调节作用。

肺组织损伤后,机体会迅速启动急性炎症反应以清除病原体 and 损伤组织。这一过程涉及多种细胞和炎症介质的参与,旨在恢复组织的完整性和功能。如果损伤因素持续存在或反复发生,肺组织将经历反复的损伤与修复过程,此时不完全消除的慢性炎症逐渐占据主导地位。慢性炎症不仅持续损害肺组织,还促进成纤维细胞活化和 ECM 沉积,最终导致肺纤维化的发生 and 进展。为了深入研究这一复杂的病理过程,博来霉素(bleomycin, BLM)被广泛应用于构建 IPF 的动物模型,实验初期可观察到自噬活动增强,这被认为是机体调节急性炎症反应来保护肺组织。随着时间推移,自噬活动逐渐受到抑制,纤维化逐渐加重。美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)关于可用的肺纤维化临床前模型的报告,确认博来霉素小鼠模型是最佳表征的模型。在体外研究方面,目前应用相对较多的为 2D 细胞模型,通过对胚胎肺成纤维细胞、肺泡 II 型上皮细胞等关键细胞系施加特定的干预刺激,模拟肺纤维化过程中的细胞行为变化。通过对这些细胞模型的深入研究,研究者可以更加直观地观察到细胞形态的变化以及纤维化相关标志物的表达情况,如转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )、胶原蛋白、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白等,从而为评估模型的纤维化程度提供了重要的量化指标<sup>[10]</sup>。

### 2.1 成纤维细胞与肌成纤维细胞

成纤维细胞主要通过以下方式参与并推动 IPF

进展:①活化为肌成纤维细胞。肌成纤维细胞是肺纤维化的主要效应细胞,其活化是肺纤维化的核心环节。有研究表明,在 IPF 中,肌成纤维细胞的数量与患者的生存预后密切相关<sup>[11]</sup>。肌成纤维细胞的瞬时活化有助于组织修复,而持续活化会引发病理性纤维化。成纤维细胞灶中肌成纤维细胞的出现及其持续存在,可能是推动肺组织从自限性修复转向纤维化修复的关键因素<sup>[12]</sup>。②ECM 沉积。成纤维细胞是纤维化过程中 ECM 沉积的关键来源。成纤维细胞能够合成和分泌多种 ECM 成分,同时通过调控基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂的表达,对 ECM 降解速率进行精细调控。③抗细胞凋亡。纤维增生性疾病的一个显著特征是成纤维细胞的凋亡抗性,出现异常增殖<sup>[11]</sup>。在 IPF 患者的肺成纤维细胞中,观察到促凋亡蛋白 Beclin-1 的表达水平呈现下调趋势<sup>[13]</sup>,与此同时,抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达则出现上调现象<sup>[14]</sup>。激活自噬可以抑制成纤维细胞的活化,促进其凋亡,因此成纤维细胞自噬被认为是治疗肺纤维化的重要靶点。

在探讨肌成纤维细胞活化的复杂过程中,可以将其主要机制分为几个关键方面来阐述。首先,肌成纤维细胞的活化通常由局部组织的炎症和损伤所触发。当组织遭遇损伤或发生炎症反应时,会迅速触发一系列级联反应,释放包括 TGF- $\beta$ 1 和血小板源性生长因子在内的多种炎症因子和生长因子。这些因子作为关键的信号分子,能够强烈刺激间质中的固有成纤维细胞,促使其活化并进而转化为具有更强收缩和分泌能力的肌成纤维细胞。其次,ECM 重塑和结构变化对肌成纤维细胞的活化也至关重要。ECM 的变化不仅导致细胞外应力的增强,还通过与细胞骨架蛋白的相互作用,激活细胞内的多种信号通路,进一步放大纤维化的级联反应,加速肌成纤维细胞的活化过程。另外,细胞间的相互作用和信号传导也是不可忽视的一环。趋化因子及其受体系统在肌成纤维细胞的迁移和活化中发挥着关键作用,能够引导骨髓来源的纤维细胞等迁移到纤维化病灶处,并参与其活化过程<sup>[15]</sup>。此外,肺泡上皮细胞、血管内皮细胞等在特定条件下也能转化为成纤维细胞或肌成纤维细胞,这种转化可能受到局部微环境如缺氧、炎症等因素的调控。更深层次的,遗传因素和表观遗传调控也在肌成纤维细胞的活化中扮演着重要角色。某些基因的变异或表达调控异常可能导致细胞对刺激因子的敏感性

增加,进而促进肌成纤维细胞的活化。最后,年龄、性别、生活方式(如吸烟、饮酒)以及环境因素(如辐射、化学物质暴露)等也可能通过影响上述机制,对肌成纤维细胞的活化产生间接或直接的影响。

成纤维细胞的激活是一个复杂的调控过程,许多细胞因子或信号通路可通过抑制成纤维细胞自噬促进其活化为肌成纤维细胞。TGF- $\beta$ 1 是致纤维化的关键细胞因子<sup>[16]</sup>,TGF- $\beta$ 1 抑制自噬可介导成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,从而诱导肺纤维化<sup>[13]</sup>。Milara 等<sup>[17]</sup>研究发现,JAK2/STAT3 在同时发生磷酸化后抑制自噬,导致成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。Wan 等<sup>[18]</sup>通过实验发现,PI3K/Akt/mTOR 通路可被瘦素/脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活,通过上调 p62 表达并减少自噬囊泡的数量,抑制肺成纤维细胞中的自噬,并促进成纤维细胞增殖<sup>[19]</sup>。有研究表明,p38 MAPK/eEF2K/eEF2 信号通路中,eEF2K 的失活,使 eEF2 通过 p38 MAPK 信号通路去磷酸化,抑制成纤维细胞自噬和凋亡,促进成纤维细胞分化和增殖<sup>[20]</sup>。波形蛋白中间丝(vimentin intermediate filament, VimIF)作为一种细胞骨架的重要组成部分,具有维持细胞形态和稳定细胞结构的关键功能。VimIF 与 Beclin-1 结合形成 VimIF-Beclin-1 复合体,该复合体可抑制成纤维细胞自噬,限制肺成纤维细胞的侵袭性<sup>[21]</sup>。

## 2.2 肺泡上皮细胞

肺泡上皮细胞可分为 I、II 型,生理情况下,I 型肺泡上皮细胞(type I alveolar epithelial cells, AT I)是气体交换的主要介质,II 型肺泡上皮细胞(type II alveolar epithelial cells, AT II)在 IPF 中的核心作用是通过产生肺泡表面活性物质,维持肺泡稳态,并作为祖细胞进行自我更新和分化为 AT I 细胞。生理状态下,AT II 细胞的增殖、分化和凋亡必须处于动态平衡状态,从而允许上皮细胞群的动态调节,以维持肺泡的正常结构和功能<sup>[22]</sup>。

### 2.2.1 自噬改善肺泡上皮细胞功能障碍

肺泡上皮细胞是重要的肺组织屏障,既能分泌抗纤维化因子、抗炎介质,又能分泌促纤维化因子以刺激成纤维细胞迁移、增殖和活化,在肺纤维化中起重要的调控作用。有假说认为,上皮细胞应激(如感染、炎症)会导致慢性或重复性肺损伤,进而促使纤维增生。因此,在探讨自噬与纤维化之间的关联时,上皮细胞成为多数研究的焦点<sup>[23]</sup>。

AT II 细胞产生的表面活性蛋白 C (surface



active protein C, SPC) 突变可直接导致 AT II 细胞凋亡和肺纤维化<sup>[24]</sup>, 可观察到自噬晚期阻滞和 p62 积累, 证实 AT II 细胞功能障碍是 IPF 发病机制的关键上游驱动因素<sup>[25]</sup>。对 IPF 患者肺组织的研究表明, 肺泡上皮细胞存在显著的过度凋亡现象, 自噬可通过抑制肺泡上皮细胞的凋亡和增殖来改善 BLM 诱导的肺纤维化<sup>[26]</sup>。用促纤维化细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL) - 17 诱导肺泡上皮细胞, 可降低自噬通路中几个关键基因的表达, 包括 Beclin-1 和 Atg14, 并通过增加 Bcl-2 的稳定性和表达来减弱自噬。据此推测, IL-17 诱导的肺泡上皮细胞自噬衰减促进纤维形成。肺泡上皮细胞中的自噬异常及其引发的细胞凋亡现象, 与二氧化硅纳米颗粒所引发的肺纤维化之间存在密切联系。AT II 细胞中的二氧化硅纳米颗粒通过抑制溶酶体酸化而阻碍溶酶体降解, 从而抑制自噬。雷帕霉素在体内增强自噬, 可保护肺泡上皮细胞免于凋亡并减弱小鼠模型中诱导的纤维化<sup>[27]</sup>。因此, 自噬不足导致上皮细胞功能障碍和随后的肺纤维化, 而激活自噬通量可增强上皮细胞的可修复性, 维护其屏障功能, 延缓肺纤维化。然而, 自噬形成的确切机制及其对上皮细胞功能的影响尚不清楚, 需要进一步的研究和探索。

### 2.2.2 自噬抑制上皮-间充质转化

上皮细胞形态和表型发生转变, 获得间质细胞特性, 称为上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transformation, EMT)。在肺纤维化的病理过程中, 约有 50% 的成纤维细胞源自于上皮细胞的 EMT。这一过程显著增加了成纤维细胞的数量, 进而导致胶原蛋白和 ECM 的积聚, 从而加剧了肺纤维化进程。这种转化和积累对于肺部的结构和功能产生了显著影响, 是肺纤维化病理发展的重要环节。

研究发现, JAK2/STAT3 在 IPF 中都被激活, 且同时发生磷酸化抑制自噬, 诱导 AT II 细胞发生 EMT<sup>[17]</sup>。自噬抑制可通过 p62/SQSTM1-NF- $\kappa$ B-Snai2 途径诱导 AT II 细胞 EMT, 当自噬受到抑制时, p62/SQSTM1 表达增加, NF- $\kappa$ B 通路被激活, 诱导 p65/RELA 介导的 SNAI2 的反式激活<sup>[28]</sup>。瘦素通过 PI3K/Akt/mTOR 途径抑制自噬, 减少自噬体形成, 促进 TGF- $\beta$ 1 诱导的 EMT<sup>[29]</sup>。因此, 肺泡上皮细胞自噬可以通过减少细胞凋亡、维持正常功能以及抑制 EMT, 从而缓解肺纤维化。

### 2.3 巨噬细胞

肺巨噬细胞主要源自于血液中的单核细胞, 这

些单核细胞在肺组织内经历一系列的募集与分化过程, 最终转化为具有特定功能的肺巨噬细胞。巨噬细胞在宿主防御反应中扮演着至关重要的角色, 对抗各种外源性致病原, 从而维护肺健康。在正常伤口愈合过程中, 巨噬细胞释放出各种细胞因子, 这些细胞因子能够调节肺泡上皮细胞增殖、成纤维细胞活化、血管生成和 ECM 沉积, 进而促进瘢痕组织形成, 如 IL-1、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、MMP 等。根据巨噬细胞活化类型的不同, 可分为经典活化的 M1 型和替代活化的 M2 型。当器官或组织面临感染或损伤的威胁时, LPS、TNF- $\alpha$  和干扰素- $\gamma$  等分子会迅速激活巨噬细胞, 促使其转变为促炎 M1 表型。这种转变使得巨噬细胞能够释放 TNF- $\alpha$ 、促炎因子以及氧自由基等活性物质, 从而有效地对抗感染源或清除外来异物, 倾向于引起慢性炎症和组织损伤。随着炎症反应的逐渐消退, 修复阶段开始启动。在这一阶段, IL-4、糖皮质激素以及免疫复合物等因子开始发挥作用, 诱导巨噬细胞向 M2 表型极化。M2 表型能够高表达一系列促纤维化因子, 如 TGF- $\beta$ 、结缔组织生长因子和血小板源性生长因子等。这些因子的释放不仅有助于消除残留的炎症反应, 更能促进组织的修复和再生。因此, 在机体应对感染或损伤的过程中, 巨噬细胞的极化及其功能转变起到了至关重要的作用, 通过在不同阶段释放不同的因子, 实现了从对抗感染到促进组织修复的完整过程。

在 BLM 诱导的小鼠肺纤维化模型和细胞共培养体系中, 研究发现阻断肺巨噬细胞浸润可减轻肺纤维化, 流式细胞术测定表明小鼠肺纤维化中招募的主要为 M2 巨噬细胞, 促进了肺间充质干细胞向肌成纤维细胞分化, 强调 M2 巨噬细胞是治疗肺纤维化的关键靶点<sup>[30]</sup>。自噬与巨噬细胞极化有密切关系, 自噬可通过调节巨噬细胞的极化方向和调节细胞因子分泌来参与肺纤维化<sup>[31]</sup>。目前多数实验表明自噬调节巨噬细胞向 M2 型活化。IL-12 是由树突状细胞和巨噬细胞分泌的促炎因子, IL-10 是由单核细胞和 B 细胞产生的抗炎因子, 是免疫应答的重要调节剂。使用 LPS 处理单核细胞, mTOR 被雷帕霉素抑制, 使其分化为 M1 型, 释放更多的 IL-12 和更少的 IL-10; 反之, 敲除阻遏蛋白 TSC2, 激活 mTOR 通路则极化为 M2 巨噬细胞, 释放更少的 IL-12 和更多的 IL-10<sup>[32]</sup>。

尽管有证据支持巨噬细胞极化为 M1 和 M2 表型, 但最近的研究表明, 巨噬细胞沿着光谱而不是

二元亚型存在<sup>[33]</sup>。有学者提出,在肺纤维化巨噬细胞靶向治疗中应将肺泡巨噬细胞作为单一细胞群来考虑<sup>[34]</sup>。在疾病状态下,肺巨噬细胞可能共表达 M1/M2 激活的标志物<sup>[35]</sup>。研究发现,在 BLM 诱导的大鼠模型中,巨噬细胞中自噬体数量增加,p62 表达降低,证明巨噬细胞存在自噬激活现象。一方面,可能有助于清除由损伤或炎症产生的细胞碎片和垃圾蛋白,从而在一定程度上减缓纤维化的进程;另一方面,过度的巨噬细胞自噬会增加细胞凋亡,促进 M1 向 M2 转化,抑制 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路的激活,抑制促炎因子的产生和释放<sup>[36]</sup>。研究发现,芹菜素可通过抑制 TLR4-TRAF6 轴激活,抑制巨噬细胞过度自噬,从而改善肺纤维化大鼠肺组织损伤<sup>[37]</sup>。Akt 激动剂 SC79 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制巨噬细胞自噬,增加炎症因子分泌,促进单核细胞向肌成纤维细胞表型转化<sup>[38]</sup>。

IPF 肺泡巨噬细胞对细胞凋亡具有抗性,与正常肺组织相比,caspase-3 活性低 85% 以上<sup>[39]</sup>。在肺泡巨噬细胞中,过表达 Akt1 可增强线粒体自噬,促进 mtROS 产生,促进细胞凋亡抗性,并通过调节巨噬细胞衍生的 TGF- $\beta$ 1 来调节肌成纤维细胞分化<sup>[39]</sup>。因此,自噬可能通过调节 M2 巨噬细胞极化和影响巨噬细胞凋亡来抑制肺损伤和纤维化。

## 2.4 内皮细胞

内皮细胞占肺细胞组成的 30%,是血管屏障的重要组成部分。在 IPF 中,有证据表明肺泡上皮细胞损伤导致活性 TGF- $\beta$  释放,激活内皮细胞上调促纤维化分子,如 TGF- $\beta$  和血小板源性生长因子,并失去产生一氧化氮合酶和前列环素的能力,导致血管生长因子和血管抑制因子失衡,出现内皮细胞增殖和凋亡异常。血管完整性受损和内皮细胞修复失调,导致血管通透性增加、毛细血管部分丢失、血管生成局灶性增加和肺实质中支气管周围内皮细胞的存在增加,引发内皮细胞代谢缺陷和功能障碍,这是肺纤维化的重要病理特征。在微血管重塑中,有证据表明内皮细胞具有通过内皮样肌成纤维细胞过渡阶段分化为肌成纤维细胞的能力<sup>[40]</sup>,称之为内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT),是 EMT 的一种特殊形式<sup>[41]</sup>。EndMT 时,内皮细胞失去其特异性蛋白表达,获取成纤维细胞的外表形状,表达间充质细胞产物<sup>[42]</sup>。

同 EMT 情况相似,TGF- $\beta$  是 EndMT 的主要诱导剂。实验证据显示,在体外,内皮细胞中自噬基

因 Atg7 的缺失上调 TGF- $\beta$  信号传导和关键的促纤维化基因表达;在体内,特异性敲除 Atg7 基因小鼠表现出内皮细胞特异性标志物的减少,并表现出对 BLM 诱导的肺纤维化和胶原蓄积的易感性增加。这一发现提示,内皮自噬通量的丧失可能导致异常的 EndMT,并且在内皮细胞中条件性缺失 Atg7 基因后,肺纤维化是 EndMT 的已知后果,内皮细胞自噬可作为器官纤维化的潜在治疗靶点<sup>[43]</sup>。

目前,关于内皮细胞自噬与 IPF 之间关系的研究仍处于起步阶段,研究数量相对较少,且多集中于现象描述和初步机制探讨。综上,内皮细胞中的自噬对于内皮细胞功能的完整性至关重要,内皮自噬的破坏会诱导 EndMT、炎症和代谢缺陷。因此,靶向内皮自噬缺陷,特别是通过激活自噬通路来抑制 EndMT,可能成为治疗 IPF 的有效策略。

## 3 治疗

IPF 的治疗方案有限,尚无药物可以逆转或完全阻止 IPF 的发展。目前,肺移植是 IPF 唯一的治疗方法,但平均存活时间只有 5 年左右,临床治疗仍存在极大的局限性,如缺乏捐赠者。此外,非药物治疗还包括戒烟、氧疗、机械通气、肺康复等。

### 3.1 目前有效药物

循证指南推荐吡非尼酮和尼达尼布用于 IPF 患者的临床治疗<sup>[3]</sup>。临床试验证实,二者均可延缓肺纤维化的进展,降低急性病情加重的风险,降低死亡率<sup>[44]</sup>。

吡非尼酮为吡啶类小分子化合物,其抗纤维化作用主要依赖于对 TGF- $\beta$ 1 及其下游分子的抑制作用。通过增加 EGFP-LC3 位点的数量,并促进 LC3-I 向 LC3-II 的转化,从而激活自噬囊泡的形成<sup>[45]</sup>。在 PARK2 基因敲除小鼠中,吡非尼酮通过上调 PARK2 的表达激活线粒体自噬,抑制肌成纤维细胞分化,延缓 IPF 进程<sup>[45]</sup>。

尼达尼布是一种多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂,主要通过抑制成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和血小板源性生长因子受体等酪氨酸激酶受体的活性来阻断下游的信号转导过程。临床试验表明,尼达尼布通过抑制 TGF- $\beta$  诱导的胶原沉积过程,有效减少成纤维细胞增殖并阻断了其向肌成纤维细胞的转化,同时还能够抑制部分肺血管细胞增殖,如内皮细胞。研究发现,尼达尼布能够通过调整 LC3-I/II 的比例来增强自噬<sup>[46]</sup>,并促进成纤维细胞中 Beclin-1 依赖

性、Atg7 非依赖性自噬<sup>[47]</sup>。

### 3.2 潜在化合物

小檗碱是从黄连、黄柏等植物中提取的天然异喹啉生物碱,能促进 Beclin-1 和 LC3-II 的产生,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号轴的活性,并刺激自噬体的形成,从而有效促进细胞自噬过程<sup>[48]</sup>。

亚精胺是一种生理自噬诱导剂,能够显著减弱 BLM 诱导的细胞凋亡和内质网应激相关通路的激活,从而增强成纤维细胞和 Beclin-1 依赖性自噬及自噬调节功能。这一作用机制不仅有助于降低炎症水平,还能显著减少胶原沉积<sup>[49]</sup>。

细胞程序性死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)已被证实在肺纤维化患者的肺组织中高度表达。在小鼠模型中,抗 PD-L1 单克隆抗体被发现可以大大降低纤维化标记蛋白的表达并减轻肺纤维化。抗 PD-L1 单克隆抗体可以增加 LC3B 的免疫荧光强度,促进从 LC3 I 向 LC3 II 的转变,以及自噬体的形成,从而促进肺纤维化中的自噬<sup>[50]</sup>。

岩白菜素是一种广泛存在于岩白菜等虎耳草科植物中的异香豆素葡萄糖苷化合物。最近的一项研究证实,岩白菜素可以改善肺纤维化小鼠的肺功能,减轻 BLM 引起的肺组织结构紊乱,并降低肺纤维化的程度<sup>[51]</sup>。体外研究表明,岩白菜素可以通过抑制 mTOR 信号通路促进成纤维细胞自噬,并且促进肌成纤维细胞凋亡。体内实验表明,岩白菜素显著抑制了肌成纤维细胞的活化和胶原的沉积,促进了自噬的形成。总之,岩白菜素通过抑制成纤维细胞活化和促进肌成纤维细胞的自噬和凋亡来减轻 BLM 诱导的小鼠肺纤维化。

### 3.3 中医药研究进展

近年来,中医药凭借其多组分、多靶点、多通路的特性以及毒副作用较少的优点,在缓解患者不适症状以及延缓疾病进展方面,展现出非凡的潜力。中医治疗 IPF 主要集中在补虚养肺、活血化瘀、化痰止咳等方面,致力于综合调理患者身体,以达到缓解症状、改善生活质量的目。黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分之一,可抑制肺组织炎症反应、下调 TGF- $\beta$ 1 表达,进而抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号以增强自噬活性,抑制 EMT 进展<sup>[52]</sup>。三七总皂苷可抑制肺泡上皮细胞凋亡,同时通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路触发自噬机制,缓解小鼠肺纤维化症状<sup>[53]</sup>。金水缓纤方由人参、淫羊藿、牡丹皮、浙贝

母等组成,通过抑制 JAK/STAT 和 ERK 信号抑制巨噬细胞 M2 极化,改善肺纤维化<sup>[54]</sup>。

## 4 结语

研究表明,自噬在特发性肺纤维化的发病过程中具有举足轻重的作用,这一发现为 IPF 的治疗策略开辟了新的方向,提供了潜在的治疗靶点<sup>[55]</sup>。本文旨在综述自噬在 IPF 中的参与机制,然而,关于自噬调控通路的完整图谱尚待进一步完善。未来的研究需要深入探索自噬在肺纤维化中的特定调节网络,以期揭示其复杂的分子机制。在此基础上,寻找更有效的药物靶点阻断肺纤维化的发展。通过不懈的努力和研究,期待能够为 IPF 患者带来更为有效的治疗方案,改善其生活质量,减轻社会负担。

### 参考文献:

- [1] SACK C, RAGHU G. Idiopathic pulmonary fibrosis: Unmasking cryptogenic environmental factors [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53 (2): 1801699.
- [2] MA Y, CUI F, LI D, et al. Lifestyle, genetic susceptibility, and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: A largeprospective cohort study [J]. *Chest*, 2023, 164(4): 929-938.
- [3] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824.
- [4] MAHER T M, BENDSTRUP E, DRON L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 197.
- [5] SPAGNOLO P, KROPSKI J A, JONES M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222: 107798.
- [6] MEI Q, LIU Z, ZUO H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update on pathogenesis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 797292.
- [7] YUE Y L, ZHANG M Y, LIU J Y, et al. The role of autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanismsto therapies [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2022, 16: 17534666221140972.
- [8] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases [J]. *EMBO J*, 2021, 40 (19): e108863.
- [9] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575.
- [10] 李智慧, 余学庆, 杨曙光, 等. 特发性肺纤维化实验模型研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(1): 118-127.  
LI Z H, YU X Q, YANG S G, et al. Research progress on experimental models of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Acta*



- Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(1): 118–127.
- [11] 夏婷婷, 张丽婷, 陈芳, 等. 特发性肺纤维化的细胞学研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2016, 29(3): 314–318.  
XIA T T, ZHANG L T, CHEN F, et al. Cells and cellular interactions in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Med Postgrad, 2016, 29(3): 314–318.
- [12] YOUNESI F S, MILLER A E, BARKER T H, et al. Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(8): 617–638.
- [13] SOSULSKI M L, GONGORA R, DANCHUK S, et al. Deregulation of selective autophagy during aging and pulmonary fibrosis; the role of TGF $\beta$ 1 [J]. Aging Cell, 2015, 14(5): 774–783.
- [14] GU L, SUROLIA R, LARSON-CASEY J L, et al. Targeting Cpt1a-Bcl-2 interaction modulates apoptosis resistance and fibrotic remodeling [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1): 118–132.
- [15] DAVIDSON S, COLES M, THOMAS T, et al. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(11): 704–717.
- [16] MA J, SANCHEZ-DUFFHUES G, GOUMANS M J, et al. TGF- $\beta$ -induced endothelial to mesenchymal transition in disease and tissue engineering [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 260.
- [17] MILARA J, HERNANDEZ G, BALLESTER B, et al. The JAK2 pathway is activated in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Res, 2018, 19(1): 24.
- [18] WAN H, XIE T, XU Q, et al. Thy-1 depletion and integrin  $\beta$ 3 upregulation-mediated PI3K-Akt-mTOR pathway activation inhibits lung fibroblast autophagy in lipopolysaccharide-induced pulmonary fibrosis [J]. Lab Invest, 2019, 99(11): 1636–1649.
- [19] XIE T, XU Q, WAN H, et al. Lipopolysaccharide promotes lung fibroblast proliferation through autophagy inhibition via activation of the PI3K-Akt-mTOR pathway [J]. Lab Invest, 2019, 99(5): 625–633.
- [20] WANG Y, HUANG G, WANG Z, et al. Elongation factor-2 kinase acts downstream of p38 MAPK to regulate proliferation, apoptosis and autophagy in human lung fibroblasts [J]. Exp Cell Res, 2018, 363(2): 291–298.
- [21] SUROLIA R, LI F J, WANG Z, et al. Vimentin intermediate filament assembly regulates fibroblast invasion in fibrogenic lung injury [J]. JCI Insight, 2019, 4(7): e123253.
- [22] WU A, SONG H. Regulation of alveolar type 2 stem/progenitor cells in lung injury and regeneration [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2020, 52(7): 716–722.
- [23] O'DWYER D N, ASHLEY S L, MOORE B B. Influences of innate immunity, autophagy, and fibroblast activation in the pathogenesis of lung fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(3): L590–L601.
- [24] VAN MOORSEL C H, VAN OOSTERHOUT M F, BARLO N P, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(11): 1419–1425.
- [25] NUREKI S I, TOMER Y, VENOSA A, et al. Expression of mutant Sftpc in murine alveolar epithelia drives spontaneous lung fibrosis [J]. J Clin Invest, 2018, 128(9): 4008–4024.
- [26] WANG K, ZHANG T, LEI Y, et al. Identification of ANXA2 (annexin A2) as a specific bleomycin target to induce pulmonary fibrosis by impeding TFEB-mediated autophagic flux [J]. Autophagy, 2018, 14(2): 269–282.
- [27] ZHAO X, WEI S, LI Z, et al. Autophagic flux blockage in alveolar epithelial cells is essential in silica nanoparticle-induced pulmonary fibrosis [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 127.
- [28] HILL C, LI J, LIU D, et al. Autophagy inhibition-mediated epithelial-mesenchymal transition augments local myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8): 591.
- [29] GUI X, CHEN H, CAI H, et al. Leptin promotes pulmonary fibrosis development by inhibiting autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(3): 660–666.
- [30] HOU J, SHI J, CHEN L, et al. M2 macrophages promote myofibroblast differentiation of LR-MSCs and are associated with pulmonary fibrogenesis [J]. Cell Commun Signal, 2018, 16(1): 89.
- [31] LV X, LI K, HU Z. Autophagy and pulmonary fibrosis [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1207: 569–579.
- [32] CHEN W, MA T, SHEN X N, et al. Macrophage-induced tumor angiogenesis is regulated by the TSC2-mTOR pathway [J]. Cancer Res, 2012, 72(6): 1363–1372.
- [33] SATOH T, NAKAGAWA K, SUGIHARA F, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis [J]. Nature, 2017, 541(7635): 96–101.
- [34] MISHARIN A V, MORALES-NEBRED A L, REYFMAN P A, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span [J]. 2017, 214(8): 2387–2404.
- [35] BYRNE A J, MAHER T M, LLOYD C M. Pulmonary macrophages: a new therapeutic pathway in fibrosing lung disease? [J]. Trends Mol Med, 2016, 22(4): 303–316.
- [36] YANG G, YANG Y, LIU Y, et al. Regulation of alveolar macrophage death in pulmonary fibrosis: a review [J]. Apoptosis, 2023, 28(11): 1505–1519.
- [37] 白辉辉, 李彬, 张珊珊, 等. 芹菜素通过 TLR4-TRAF6 轴对肺纤维化大鼠的改善及对肺泡巨噬细胞自噬的作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(6): 90–95.  
BAI H H, LI B, ZHANG S S, et al. Effects of apigenin on pulmonary fibrosis and autophagy of alveolar macrophages in rats via TLR4-TRAF6 axis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(6): 90–95.
- [38] 杜悦, 黄芳财, 关岚, 等. PI3K/Akt/mTOR 通路介导巨噬细胞自噬影响矽尘致肺成纤维细胞表型转化 [J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(8): 1152–1162.

DU Y, HUANG F C, GUAN L, et al. Role of PI3K/Akt/mTOR pathway-mediated macrophage autophagy in affecting the phenotype transformation of lung fibroblasts induced by silica dust exposure [J]. J Cent South Univ Med Sci, 2023, 48(8): 1152-1162.

[39] LARSON-CASEY J L, DESHANE J S, RYAN A J, et al. Macrophage Akt1 kinase-mediated mitophagy modulates apoptosis resistance and pulmonary fibrosis [J]. Immunity, 2016, 44(3): 582-596.

[40] WU X, ZHANG D, QIAO X, et al. Regulating the cell shift of endothelial cell-like myofibroblasts in pulmonary fibrosis [J]. Eur Respir J, 2023, 61(6): 2201799.

[41] MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 515-546.

[42] PIERA-VELAZQUEZ S, JIMENEZ S A. Endothelial to mesenchymal transition: role in physiology and in the pathogenesis of human diseases [J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1281-1324.

[43] SINGH K K, LOVREN F, PAN Y, et al. The essential autophagy gene *ATG7* modulates organ fibrosis via regulation of endothelial-to-mesenchymal transition [J]. J Biol Chem, 2015, 290(5): 2547-2559.

[44] PETNAK T, LERTJITBANJONG P, THONGPRAYOON C, et al. Impact of antifibrotic therapy on mortality and acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Chest, 2021, 160(5): 1751-1763.

[45] KURITA Y, ARAYA J, MINAGAWA S, et al. Pirfenidone inhibits myofibroblast differentiation and lung fibrosis development during insufficient mitophagy [J]. Respir Res, 2017, 18(1): 114.

[46] WOLLIN L, DISTLER J H W, REDENTE E F, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases [J]. Eur Respir J, 2019, 54(3): 1900161.

[47] RANGARAJAN S, KURUNDKAR A, KURUNDKAR D, et al. Novel mechanisms for the antifibrotic action of nintedanib [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54(1): 51-59.

[48] CHITRA P, SAIPRASAD G, MANIKANDAN R, et al. Berberine inhibits Smad and non-Smad signaling cascades and enhances autophagy against pulmonary fibrosis [J]. J Mol Med, 2015, 93(9): 1015-1031.

[49] BAEK A R, HONG J, SONG K S, et al. Spermidine attenuates bleomycin-induced lung fibrosis by inducing autophagy and inhibiting endoplasmic reticulum stress (ERS)-induced cell death in mice [J]. Exp Mol Med, 2020, 52(12): 2034-2045.

[50] LU Y, ZHONG W, LIU Y, et al. Anti-PD-L1 antibody alleviates pulmonary fibrosis by inducing autophagy *via* inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 104: 108504.

[51] LI X, WANG Y, LIANG J, et al. Bergenin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice *via* inhibiting TGF- $\beta$ 1 signaling pathway [J]. Phytother Res, 2021, 35(10): 5808-5822.

[52] 徐昌君, 王鹏飞, 刘杨, 等. 黄芪甲苷对特发性肺纤维化自噬活性作用及 PI3K/Akt/mTOR 信号调控的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 75-82.

XU C J, WANG P F, LIU Y, et al. Regulatory effect of PI3K/Akt/mTOR signal on autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis and intervention effect of astragaloside [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2017, 23(18): 75-82.

[53] 孙春斌, 应艺, 侯迥, 等. 三七总皂苷抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活自噬缓解小鼠肺纤维化的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2872-2876.

SUN C B, YING Y, HOU J, et al. Study of *Panax notoginseng* saponins activate autophagy to alleviate pulmonary fibrosis in mice *via* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(12): 2872-2876.

[54] 刘览, 邵栋, 殷晓红, 等. 金水缓纤方抑制 JAK/STAT 和 ERK 信号抑制巨噬细胞 M2 极化改善肺纤维化的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 1967-1973.

LIU L, SHAO D, YIN X H, et al. Mechanism of Jinshui Huanxian Formula on improving pulmonary fibrosis by suppressing M2 macrophages *via* inhibition of JAK/STAT and ERK pathways [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(5): 1967-1973.

[55] HILL C, WANG Y. Autophagy in pulmonary fibrosis: friend or foe? [J]. Genes Dis, 2022, 9(6): 1594-1607.

[收稿日期]2024-05-18



## 缅怀中国医科大学实验动物部王禄增教授



在我国实验动物科学领域,王禄增教授是一位备受尊敬和敬仰的学者。他的一生,不仅为中国医科大学实验动物部的发展做出了卓越贡献,更为我国实验动物学的发展奠定了坚实基础。今天,我们怀着无比沉痛的心情,缅怀这位伟大的科学家和教育家——王禄增教授。

王禄增教授于 1946 年 3 月 1 日出生,他的学术生涯始于 1970 年,毕业于中国医科大学医疗系。自那时起,他便将自己的青春和才华奉献给了医学事业。1970 年~1978 年,他在中国医科大学 101 战备医疗队担任外科医师,积累了丰富的临床经验。

随后,他转任中国医科大学第二临床医院讲师,开始了教学生涯。

1984 年,王禄增教授被任命为中国医科大学第一临床学院副院长、医疗系副主任,从此走上了领导岗位。在这个岗位上,他展现出了卓越的领导才能和学术眼光,为学院的发展注入了新的活力。1993 年,王禄增教授调任中国医科大学实验动物部主任,并在此后的几年里,为实验动物科学领域的发展做出杰出贡献。在担任实验动物部主任期间建立了辽宁省实验动物转基因与基因敲除技术平台、辽宁省转基因动物研究重点实验室(辽宁省科技厅重点实验室)、实验动物生物工程与转基因技术应用重点实验室(辽宁省教育厅重点实验室)和沈阳市实验动物转基因重点实验室(沈阳市重点实验室)。

王禄增教授在学术上造诣深厚,积极参与实验动物学相关的科研项目,在实验动物的饲养管理、环境控制、动物模型建立等方面有深入的研究和丰富的经验。比如在转基因小鼠模型的制备、独立通风笼具主体结构设计制作技术规范等方面开展了一系列研究工作,为实验动物学的发展提供了重要的理论支持和技术支撑。他主编了《实验动物科学——科学管理与技术规程》,是《辽宁省实验动物质量标准》的主要起草人,并因此获得辽宁省科技进步三等奖。他还是《中华人民共和国实验动物环境标准设施标准》的主要起草人,为中国实验动物科学领域的标准化、规范化发展做出重要贡献。他发表了多篇学术论文,研究成果刊登在《中国比较医学杂志》等专业学术期刊上,对推动我国实验动物学的学术交流和学科发展起到了积极的作用。

王禄增教授主持撰写的《关于善待实验动物的指导性意见》于 2006 年 9 月 30 日由科技部发布。《关于善待实验动物的指导性意见》的发布结束了我国没有实验动物福利法律法规和政府文件规定的历史,对于规范我国实验动物的使用和管理,保障实验动物的福利,促进人与自然和谐发展具有重要意义。

王禄增教授在实验动物教学领域也做出了突出贡献。他主编了《新编实验动物学》,这本书为实验动物

学的教学提供了重要的参考资料,对于该学科的知识体系的梳理、教学内容的规范以及学生的学习都起到了积极的推动作用,有助于培养更多专业的实验动物学人才。

王禄增教授鉴于社会对实验动物科学领域专业人才日益增长的需求,毅然决然地肩负起培养后备力量的重任。他亲自策划并成功创建了中国医科大学实验动物技术专业的大专班,旨在为社会输送更多精通实验动物专业知识、熟练掌握相关技术的专业人才。以其深厚的学术造诣和丰富的实践经验,引领着大专班的教学方向,确保每位学生都能在这片知识的沃土上茁壮成长。学生们实现了 100% 的就业率,他们纷纷投身于各自的专业领域,充分发挥所学,为实验动物科学行业的发展与进步贡献着不可或缺的力量。

王禄增教授曾任中国实验动物学会第四届、第五届理事会副理事长。在担任学会副理事长期间,王禄增教授积极参与中国实验动物学会的建设及管理工作,尽职尽责,恪尽职守,为学会的成长、实验动物学科的发展、实验动物行业人才的培养、学会凝聚力和影响力的提高都做出了很大贡献。

王禄增教授还积极参与国际学术交流与合作,以促进实验动物行业的发展。他与日本、美国等专家开展学术合作,分享最新的研究成果和技术进展,同时也引进和借鉴国际先进的实验动物管理和教学经验。采用“请进来、走出去”的方法,加强国际合作。他邀请国际专家来校举办讲座和授课,为学生提供与国际一流学者直接对话的平台,拓宽他们的国际视野和学术思路。他派出工作人员出国培训,学习国外先进技术,为提升中国医科大学实验动物部的学术水平和国际影响力做出了贡献。

王禄增教授的一生,是奋斗与奉献的一生。他用自己的智慧和汗水,为中国医科大学实验动物部和我国实验动物科学事业的发展做出了不可磨灭的贡献。他的一生,也是关爱与培养后辈的一生。他深知青年人才是事业发展的未来和希望,因此总是竭尽全力地为他们提供成长和发展的机会。他的言传身教、循循善诱,让无数后辈受益匪浅、铭记于心。

在此,我们深切缅怀王禄增教授,感谢他为我国实验动物学界做出的卓越贡献。他的精神将永远激励着我们前行。

辽宁省实验动物学会

二〇二四年十二月