© 2026 国际老年医学杂志编辑部 © 2026 Editorial Office of *International Journal of Geriatrics*

整合素 $\alpha_9\beta_1$ 信号通路在器官纤维化中的研究进展*

肖 婷 昝欣玮 刘静雯 买尔毕亚·艾尔肯 侯君洁 张芝平** 王亚茹**
吉林大学中日联谊医院，吉林 长春 130033

[摘 要] 含 sushi 结构域、血管性血友病因子 A 型结构域、表皮生长因子结构域和正五聚蛋白结构域的蛋白质 1（Svep1）是整合素 $\alpha_9\beta_1$ 亲和力最高的配体之一，血管细胞黏附分子-1（VCAM-1）亦为整合素 $\alpha_9\beta_1$ 的重要配体，二者分别通过与 $\alpha_9\beta_1$ 相互作用参与不同类型细胞的功能调控，如调节免疫细胞黏附迁移、促进成纤维细胞活化及细胞外基质沉积等，进而影响肝、肺、心、肾等多器官纤维化的发生发展。器官纤维化是多种慢性炎症性疾病的终末期病理改变，现有治疗手段有限。本文系统梳理整合素 $\alpha_9\beta_1$ 及其主要配体的结构、功能及信号调控特点，总结其在多器官纤维化中的作用，为机制及干预策略的研究提供理论依据和启发。

[关键词] Svep1-整合素 $\alpha_9\beta_1$ 信号通路；器官纤维化；细胞外基质；炎症反应；成纤维细胞活化
doi：10.3969/j.issn.1674-7593.2026.06.017

Research advances of the integrin $\alpha_9\beta_1$ signaling pathway in organ fibrosis

Xiao Ting, Zan Xinyu, Liu Jingwen, Maierbiya Aierken, Hou Junjie, Zhang Zhiping**, Wang Yaru**
China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China
** Corresponding author: Zhang Zhiping, email: jdzhiping@jlu.edu.cn; Wang Yaru, email: wangyaru@jlu.edu.cn

[**Abstract**] Svep1, a protein containing sushi, von Willebrand factor type A, epidermal growth factor, and pentraxin domains, is one of the highest-affinity ligands for integrin $\alpha_9\beta_1$, and VCAM-1 is another important ligand. Through their interactions with $\alpha_9\beta_1$, these ligands regulate diverse cellular functions, including immune cell adhesion and migration, fibroblast activation, and extracellular matrix deposition, thereby contributing to fibrosis in multiple organs such as the liver, lung, heart, and kidney. Organ fibrosis represents the end-stage pathology of many chronic inflammatory diseases, yet current therapies are limited. This review summarizes the structure, function, and signaling properties of integrin $\alpha_9\beta_1$ and its major ligands, as well as their roles in multi-organ fibrosis, aiming to provide a basis and direction for future mechanistic and therapeutic research.

[**Key words**] Svep1-Integrin $\alpha_9\beta_1$ signaling pathway; Organ fibrosis; Extracellular matrix; Inflammatory response; Fibroblast activation

器官纤维化是由持续反复或慢性组织损伤引发的过度伤口愈合过程，在工业化国家中约占所有死亡人数近 45%[1]。器官纤维化常累及肝、肺、心、肾等实体器官，以细胞外基质（Extracellular matrix，ECM）过度沉积、器官结构破坏和功能障碍为特征，严重威胁人类健康和生命，是多种慢性疾病的常见并发症，如糖尿病、高血压、心脏病和病毒性或非病毒性肝炎等[2]。其发生机制涉及组织损伤后的炎症反应、免疫细胞浸润、成纤维细胞活化及肌成纤维细胞转化等关键过程，最终导致 ECM 持续沉积和永久性纤维化病变[3]。目前治疗手段有限，因此深入研究其分子机制对于开发新的治疗策略意义重大。

整合素 $\alpha_9\beta_1$ 是细胞黏附分子家族的重要成员之一，参与调控细胞迁移、增殖分化及炎症反应等生理过程[4]。含 sushi 结构域、血管性血友病因子 A 型结构域、表皮生长因子结构域和正五聚蛋白结构域的蛋白质 1（Sushi, von Willebrand factor type A, epidermal growth factor and pentraxin domain-containing protein 1, Svep1）是其高亲和力配体，血管细胞黏附分子-1（Vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1）亦可与之结合[4]。这些配体与整合素 $\alpha_9\beta_1$ 相互作用，可调节炎性细胞募集与存活、成纤维细胞活化与迁移、ECM 合成与沉积等纤维化相关的关键环节，在肝、肺、心、肾等器官纤维化进程中发挥多重调控作用。本文系统综述整合素 $\alpha_9\beta_1$ 及其配体 Svep1 和 VCAM-1 在肝、肺、心、肾纤维化中的调控机制，为未来更深入的机制及干预策略的研究提供理论依据和启发。

收稿日期：2025-12-24 修回日期：2026-03-13 录用日期：2026-03-16
* 吉林省科技发展项目（YDZJ202501ZYTS036，20250204074YY）；大学生创新创业省级项目（S202410183699）
** 通信作者：张芝平，电子邮箱 jdzhiping@jlu.edu.cn；王亚茹，电子邮箱 wangyaru@jlu.edu.cn

1 整合素 $\alpha_9\beta_1$ 及其配体

1.1 整合素 $\alpha_9\beta_1$

整合素是由 α、β 亚基构成的跨细胞膜受体，其中整合素 α_9 于 1991 年在豚鼠气道上皮细胞中被发现，能特异地与 β_1 亚基组合形成异二聚体整合素 $\alpha_9\beta_1$，可表达于气道上皮细胞、鳞状上皮基底层细胞、平滑肌细胞、骨骼肌细胞和肝细胞等多种细胞中[5]。人类整合素 α_9 亚基的基因位于染色体 3p21.3-22.2，分子量为 114.5kDa，编码 1 035 个氨基酸，由 N 端胞外结构域、跨膜段和 C 端胞质尾部组成[6]。整合素 β_1 亚基的基因位于染色体 10p11.22，分子量约 88 kDa，编码 798 个氨基酸（β_1-A 亚型），由 N 端信号肽、蛋白-信号素-整合素结构域、杂交结构域（含 I 样结构域）、整合素表皮生长因子结构域、β 尾结构域和 C 端胞质尾端组成，广泛表达于多种细胞，如血管内皮细胞、血管平滑肌细胞（Vascular smooth muscle cell，VSMC）和肝细胞等[7]。β_1 是迄今为止报道的唯一的 α_9 伴侣[8]。整合素 $\alpha_9\beta_1$ 参与调节细胞迁移、增殖分化、黏附及造血过程，并与癌症生长转移相关[9]。整合素 α_9 可以通过黏着斑激酶/原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src-细胞外信号调节激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶（Focal adhesion kinase/Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src-extracellular signal-regulated kinase/p38 mitogen-activated protein kinase，FAK/Src-ERK/p38 MAPK）信号轴，参与调控平滑肌细胞的表型转换、增殖与迁移[10]；整合素 α_9 还可通过 VCAM-1 稳定中性粒细胞与活化内皮的黏附，诱导炎症相关通路[11]。

1.2 配体 Svep1

Svep1 又名 Polydom，是一种大型细胞外间质蛋白，分子量为 370 kDa，参与蛋白质相互作用和黏附作用[12]。Svep1 广泛表达于正常人体组织中，尤其在血管（如主动脉和乳腺动脉）、脂肪和骨髓组织中高表达，主要由血管内皮细胞和 VSMC 分泌产生[12]。其表达分布与整合素 $\alpha_9\beta_1$ 高度重叠，为二者相互作用奠定了结构基础。Svep1 能够通过其第 21 个补体控制蛋白结构域与整合素 $\alpha_9\beta_1$ 结合且亲和力远超其他配体[13]。Svep1 也可结合血管生成素-2 并增强其活性，维持酪氨酸激酶受体 1/2 的表达，进而提高转录因子叉头框蛋白 C2 的表达，最终促进淋巴管重塑和成熟[14]。此外，Svep1 与包括糖尿病、青光眼、痴呆和衰老等在内的慢性疾病也相关[12]。Svep1 还参与癌症过程，其异常表达可通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B，PI3K/Akt）信号通路，参与介导肝细胞癌的增殖和转移[15]。

1.3 配体 VCAM-1

VCAM-1 又名 CD106，是一种属于免疫球蛋白超家族的跨膜黏附分子，主要在炎症刺激下于血管内皮细胞表面高表达，在炎症部位的白细胞募集和黏附过程中发挥重要作用[16]。活化内皮细胞表面的 VCAM-1 可以与在中性粒细胞表面高表达的整合素 $\alpha_9\beta_1$ 结合，介导中性粒细胞的稳定黏附以及跨内皮迁移过程，提示 $\alpha_9\beta_1$-VCAM-1 相互作用可能参与炎症向慢性纤维化的转化过程[17]。此外，有研究表明 VCAM-1 在特发性肺纤维化等疾病中受转化生长因子-β_1（Transforming growth factor-β 1，TGF-β_1）刺激后上调，进一步支持其在炎症及纤维化微环境中的调控角色[18]。

2 整合素 $\alpha_9\beta_1$ 信号通路与器官纤维化

器官纤维化以 ECM 过度沉积、组织结构破坏和器官功能障碍为核心表现，是多种慢性疾病进展至终末期的共同病理特征。整合素 $\alpha_9\beta_1$ 作为跨膜黏附受体，通过与不同配体结合激活下游信号通路，参与肝、肺、心、肾等多器官纤维化的发生发展。其中，Svep1 作为其高亲和力配体，通过 Ras 同源家族/Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物（Ras homolog family/Ras-related C3 botulinum toxin substrate，Rho/Rac）等信号通路调控巨噬细胞黏附迁移等关键环节；VCAM-1 作为其重要配体，可通过稳定中性粒细胞黏附及促进中性粒细胞胞外诱捕网（Neutrophil extracellular traps，NETs）形成等机制，协同或独立地参与纤维化进程。以下将分器官阐述整合素 $\alpha_9\beta_1$ 信号通路在纤维化中的具体作用机制。

2.1 肝纤维化

肝纤维化（Liver fibrosis，LF）是持续慢性炎症和伤口愈合过程的结果，其特征是 ECM 成分过度积累和降解减少[19]。在此过程中肝星状细胞（Hepatic stellate cells，HSCs）以及门脉成纤维细胞作为关键效应细胞产生过量 ECM，以胶原沉积与降解失衡为主要特征，最终引起 LF[20]。

VCAM-1 与整合素 $\alpha_9\beta_1$ 的相互作用在介导肝细胞、单核细胞和肝窦内皮细胞之间的通信中起重要作用[21]。脂毒性肝细胞释放富含整合素 $\alpha_9\beta_1$ 的细胞外囊泡，后者被循环单核巨噬细胞摄取后通过其表面整合素 $\alpha_9\beta_1$ 与肝窦内皮细胞 VCAM-1 结合，介导单核细胞稳定黏附于肝窦内皮细胞及跨内皮迁移，间接加速 LF 进程[22]。

骨桥蛋白（Osteopontin，OPN）是一种酸性磷酸化分泌型糖蛋白，在炎症、组织损伤等刺激后其表达显著上调[23]。在肝毒素、病毒感染或其他因素引起的肝损伤过程中，凝血酶切割的 OPN 能特异性地与 HSCs 表面高表达的整合素 $\alpha_9\beta_1$ 结合，介导丝裂原活化蛋白激酶/核因子 κB（Mitogen-activated protein kinase/Nuclear factor κ B，MAPK/NF-κB）信号通路，促进 HSCs 活化与增殖，上调 α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）、I 型胶原蛋白、TGF-β 和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 的表达，导致Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白合成显著增加，并阻断基质金属蛋白酶对间质胶原蛋白

的降解，ECM 过量积累，直接推动 LF 进展[24]。

纤维连接蛋白的额外结构域 A 也可与整合素 $\alpha_9\beta_1$ 结合，通过 Src 酪氨酸激酶调节一氧化氮合酶活性，并经多胺介导调节内向整流钾通道，增强 HSCs 的运动性和趋化能力，促使其向损伤部位迁移[25]。HSCs 的趋化迁移有助于其在损伤微环境中富集，并在局部促纤维化信号（如 TGF-β 等）持续作用下维持激活状态，从而促进 ECM 沉积[26]。这也提示纤维连接蛋白的额外结构域 A 通过整合素 $\alpha_9\beta_1$ 介导的 HSCs 趋化迁移在 LF 进展中发挥重要调控作用。

另外有研究表明，Svep1 在诱导型 HSCs 中高表达，可作为追踪 HSCs 早期发育阶段的潜在标志物[27]。Svep1 的表达也可能是肝细胞癌和 LF 的通用标志物之一[28]。目前 Svep1 在 LF 中的直接机制研究尚不充分，相关机制仍待探究。

2.2 肺纤维化

肺纤维化（Pulmonary fibrosis，PF）是一组弥漫性间质性肺疾病的终末期改变[29]。在此过程中，中性粒细胞可通过释放 NETs 直接损伤肺组织并启动纤维化[30]。

整合素 $\alpha_9\beta_1$ 在中性粒细胞活化及跨内皮迁移后显著上调[31]。VCAM-1 与整合素 $\alpha_9\beta_1$ 相互作用可能通过抑制中性粒细胞凋亡并促进 NETs 持续形成，进而介导肺组织损伤与成纤维细胞激活，最终驱动 PF 进展。整合素 $\alpha_9\beta_1$ 与蛇毒解离素 VLO5（模拟 VCAM-1）结合可激活 FAK-PI3K/Akt-ERK/NF-κB 信号通路，上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-x 长亚型表达，并促进促凋亡蛋白 Bad 降解以及抑制 Bax 线粒体膜转位，提高抗凋亡/促凋亡蛋白比例，有效延缓中性粒细胞自发性凋亡[32]。在囊性纤维化等慢性炎症性疾病中，中性粒细胞凋亡延迟形成大量 NETs，NETs 不仅刺激巨噬细胞产生肿瘤坏死因子、白细胞介素-8 等炎性因子，还持续刺激患者巨噬细胞维持促炎表型、妨碍炎症消退；还可释放 DNA、组蛋白及蛋白酶等损伤性物质推进 PF 进展[33]。在此过程中 NETs 释放的髓过氧化物酶和组蛋白可直接激活肺成纤维细胞，促进其增殖及向肌成纤维细胞转化；组蛋白对肺泡上皮细胞具有直接毒性，可诱导上皮–间质转化；NETs 还可通过促进 TGF-β、单核细胞趋化蛋白 1 等细胞因子释放，形成持续慢性炎症微环境，驱动 ECM 过度沉积[34]。

Svep1 在未分化单核细胞向巨噬细胞分化过程中的表达显著增加，抑制 Svep1-整合素 $\alpha_9\beta_1$ 信号通路使单核细胞的黏附、迁移和扩散能力明显降低[35]。M2 型巨噬细胞可以表达趋化因子 C-C 基元配体 2/24 等招募纤维细胞，其表达水平与 PF 严重程度呈正相关，是 PF 进展的驱动因素之一；抑制巨噬细胞向 M2 型转化能有效预防 PF[36]。

此外，整合素 $\alpha_9\beta_1$ 在肺组织其他细胞中的作用也逐渐受到关注。有研究指出，整合素 $\alpha_9\beta_1$ 在气道上皮细胞中含量丰富[37]。抗 α_9 整合素抗体能抑制肺成纤维细胞中 α-SMA 编码基因 Acta2 的表达。在小鼠 PF 模型中，阻断整合素 $\alpha_9\beta_1$ 有效抑制了纤维细胞及成纤维细胞的迁移，提示抗 $\alpha_9\beta_1$ 整合素抗体可能成为治疗 PF 的新型手段[38]。

2.3 心肌纤维化

心肌纤维化（Myocardial fibrosis，MF）以心脏成纤维细胞增殖活化，ECM 代谢增强以及胶原过度沉积为特征，是多种心血管疾病的共同病理结局[39]。

内皮细胞 VCAM-1 与中性粒细胞表面高表达的整合素 $\alpha_9\beta_1$ 相互作用可稳定其黏附并延缓凋亡，在慢性炎症性疾病中诱导 NETs 形成。在多种病理背景下，NETs 作为共同的下游炎症介质，可通过多条通路促进 MF：①NETs 破坏内皮完整性，通过 Toll 样受体-NF-κB 通路渗透至心肌间质并激活心脏成纤维细胞，促使其分泌 TGF-β 等因子，激活下游 Smad、MAPK 及 Ras 同源家族蛋白 A 信号，驱动肌成纤维细胞转化与胶原沉积；②刺激单核细胞向纤维细胞分化，上调成纤维细胞 CD11b 表达并依赖与内皮细胞的细胞间黏附分子-1 的相互作用黏附，然后迁移至心肌，参与 ECM 沉积及不良重塑[40]；③高血压背景下，NETs 还可激活 NF-κB 信号通路并诱导心肌细胞铁死亡，促进氧化应激和纤维化信号表达，驱动 MF[41]。工程化中性粒细胞膜伪装纳米复合物可将靶向整合素 α_9 的小干扰 RNA 精准递送至损伤心肌部位的中性粒细胞，通过特异性敲低整合素 α_9 表达，减少中性粒细胞募集与 NETs 形成，从而减轻心肌缺血再灌注损伤并改善远期心功能[42]。

整合素 $\alpha_9\beta_1$ 可与配体 Svep1 结合潜在地促进动脉粥样硬化斑块的进展：斑块形成早期，Svep1 表达上调，通过整合素 $\alpha_4\beta_1/\alpha_9\beta_1$ 介导的 Rho/Rac 信号转导，促进单核细胞的黏附、迁移和细胞扩散，是促进斑块形成的潜在机制[35]。斑块形成造成冠脉血流受限，引发心肌缺血缺氧，激活炎症反应与氧化应激，促进心脏成纤维细胞增殖并向肌成纤维细胞转化，伴 ECM 大量沉积，最终促进 MF 进展[43]。

此外，源自整合素 α_9 基因的环状 RNA 在心肌肥厚患者中大幅上调，与原肌球蛋白 3 结合干扰其对肌动蛋白丝的稳定作用，从而促进肌动蛋白聚合[44]。肌动蛋白聚合的增加可进一步激活 TGF-β 信号传导，上调胶原蛋白Ⅰ和Ⅲ的表达水平，最终导致心肌 ECM 过度沉积和心脏重构，促进 MF 进展[45]。

2.4 肾纤维化

肾纤维化（Renal fibrosis，RF）是糖尿病肾病、肾小球肾炎等慢性肾病进展至肾衰竭的共同病理通路，机制涉及炎症、氧化应激等多重环节，

其中炎症是推动 RF 持续发生发展的核心驱动因素之一[46]。肾内浸润的巨噬细胞可通过 Toll 样受体识别内源性损伤相关分子模式，激活含 pyrin 结构域的 NOD 样受体家族蛋白 3 炎症小体及 NF-κB 信号级联，释放白细胞介素-1β 等核心促炎因子，驱动 M1 型极化及持续的炎症反应：这种以巨噬细胞为核心的慢性炎症状态不仅直接损伤肾实质，还可通过细胞间通讯促进系膜细胞等肾实质细胞的活化，共同构成 RF 进展的病理基础[47]。

在高糖高脂诱导的早期糖尿病肾病模型中，拟人参皂苷 F11（Pseudoginsenoside-F11，PF11）一方面将 M1 巨噬细胞推向 M2c 极化，抑制 NF-κB/含 pyrin 结构域的 NOD 样受体家族蛋白 3/白细胞介素-1β 炎症轴[48]；另一方面直接阻止系膜细胞分泌 Svep1，抑制 Svep1 与整合素 α_9 结合，进而削弱 PI3K/Akt 的磷酸化水平，α-SMA、Ⅳ型胶原及 TGF-β 的沉积显著下降，改善肾小球硬化及肾间质纤维化病理改变[49]。而钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂通过降低血糖、改善血流动力学、减轻肾小管负担，间接抑制炎症和 RF[50]。PF11 侧重于通过直接干预 Svep1-整合素 α_9/PI3K-Akt 等信号通路抑制 RF 进展，钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂侧重于通过改善肾脏代谢环境间接抑制 RF 进展，这也提示阻断 Svep1-整合素 α_9 相互作用可能成为延缓糖尿病肾纤维化的附加策略。

整合素 α_9 还可能通过 E3 泛素连接酶复合物的核心支架蛋白 Cullin4B/微小 RNA-194-5p（Cullin4B/MicroRNA-194-5p，CUL4B/miR-194-5p）轴调控高糖诱导的巨噬细胞滞留[51]。CUL4B 在 miR-194-5p 启动子区域富集并催化 H2A 组蛋白第 119 位赖氨酸单泛素化以抑制 miR-194-5p 的转录，解除其对 ITGA9 的抑制，上调整合素 α_9 表达，从而促进巨噬细胞在肾小管间质的积聚，加剧 RF 进程[52]。

VCAM-1 在炎性因子（如肿瘤坏死因子-α）刺激下于肾小管上皮细胞中上调，其主要作用是促进单核/巨噬细胞等免疫细胞在肾脏损伤部位的黏附与滞留，从而维持肾脏局部慢性炎症状态，这种持续的免疫细胞浸润会导致肾小管修复失败，使损伤长期存在，是驱动肾小管间质纤维化的重要因素之一[53]。尽管已有研究表明整合素 α_9 可以与 VCAM-1 相互作用，且上调其表达可以促进巨噬细胞在肾小管间质的聚集，但目前尚无直接证据表明 VCAM-1-整合素 α_9 相互作用能够促进 RF 进展。

3 展望

整合素 $\alpha_9\beta_1$ 作为关键跨膜黏附受体，与 Svep1、VCAM-1 等配体相互作用，通过参与调控炎症反应、细胞迁移及 ECM 沉积等，在肝、肺、心、肾纤维化中发挥多重作用。Svep1 是整合素 $\alpha_9\beta_1$ 的高亲和力配体，PF11 可阻断该相互作用并改善糖尿病肾纤维化，提示开发针对 Svep1-整合素 $\alpha_9\beta_1$ 结合作用的单克隆抗体或小分子抑制剂具有明确前景。NF-κB 作为整合素 $\alpha_9\beta_1$ 信号通路下游共同信号枢纽，在肝、肺、心肌纤维化中分别经 OPN、VCAM-1 及 NETs 以不同的通路激活，驱动 HSCs 活化、中性粒细胞 NETs 释放及心肌细胞铁死亡，同一通路生物学效应迥异。未来或可解析不同细胞类型对 NF-κB 下游分支的选择性招募及器官微环境对其下游靶基因的选择性差异表达调控，以阐明差异的分子基础。

参考文献

[1] Henderson N C, Rieder F, Wynn T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines [J]. Nature, 2020, 587 (7835): 555-566.
[2] Wei Q, Gan C, Sun M, et al. BRD4: an effective target for organ fibrosis[J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 92.
[3] Zhou H Y, Sui H, Zhao Y J, et al. The impact of inflammatory immune reactions of the vascular niche on organ fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 750509.
[4] Xu S, Zhang T, Cao Z, et al. Integrin-$\alpha_9\beta_1$ as a novel therapeutic target for refractory diseases: recent progress and insights[J]. Front Immunol, 2021, 12: 638400.
[5] Palmer E L. Sequence and tissue distribution of the integrin alpha 9 subunit, a novel partner of beta 1 that is widely distributed in epithelia and muscle[J]. J Cell Biol, 1993, 123(5): 1289-1297.
[6] Wu Y, Chen J, Tan F, et al. ITGA9: potential biomarkers and therapeutic targets in different tumors[J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(17): 1412-1418.
[7] Su C, Mo J, Dong S, et al. Integrinβ-1 in disorders and cancers: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 71.
[8] Mostovich L A, Prudnikova T Y, Kondratov A G, et al. Integrin alpha9 (ITGA9) expression and epigenetic silencing in human breast tumors [J]. Cell Adhes Migr, 2011, 5(5): 395-401.
[9] Gupta S K, Vlahakis N E. Integrin $\alpha_9\beta_1$: unique signaling pathways reveal diverse biological roles [J]. Cell Adhes Migr, 2010, 4(2): 194-198.
[10] Jain M, Dev R, Doddapattar P, et al. Integrin α9 regulates smooth muscle cell phenotype switching and vascular remodeling[J]. JCI Insight, 2021, 6(10): e147134.
[11] Pandey N, Kaur H, Chorawala M R, et al. Interactions between integrin $\alpha_9\beta_1$ and VCAM-1 promote neutrophil hyperactivation and mediate poststroke DVT[J]. Blood Adv, 2024, 8(9): 2104-2117.
[12] Elenbaas J S, Jung I H, Coler-Reilly A, et al. The emerging Janus face of SVEP1 in development and disease [J]. Trends Mol Med, 2023, 29(11): 939-950.
[13] Sato-Nishiuchi R, Nakano I, Ozawa A, et al. Polydom/SVEP1 is a ligand for integrin $\alpha_9\beta_1$[J]. J Biol Chem, 2012, 287(30): 25615-25630.
[14] Morooka N, Futaki S, Sato-Nishiuchi R, et al. Polydom

is an extracellular matrix protein involved in lymphatic vessel remodeling[J]. Circ Res, 2017, 120(8): 1276-1288.

[15] Chen L, Liu D, Yi X, et al. The novel miR-1269b-regulated protein SVEP1 induces hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis likely through the PI3K/Akt pathway[J]. Cell Death Dis, 2020, 11: 320.

[16] Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders[J]. Clin Chim Acta, 2023, 548: 117487.

[17] Taooka Y, Chen J, Yednock T, et al. The integrin $\alpha_9\beta_1$ mediates adhesion to activated endothelial cells and transendothelial neutrophil migration through interaction with vascular cell adhesion molecule-1[J]. J Cell Biol, 1999, 145(2): 413-420.

[18] Agassandian M, Tedrow J R, Sembrat J, et al. VCAM-1 is a TGF-β1 inducible gene upregulated in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Cell Signal, 2015, 27(12): 2467-2473.

[19] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 37-55.

[20] Karsdal M A, Manon-Jensen T, Genovese F, et al. Novel insights into the function and dynamics of extracellular matrix in liver fibrosis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 308(10): G807-G830.

[21] Ni Y, Huang M, Chen S, et al. Integrins and NAFLD-associated liver diseases: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2024, 56(11): 1573-1583.

[22] Guo Q, Furuta K, Lucien F, et al. Integrin β1-enriched extracellular vesicles mediate monocyte adhesion and promote liver inflammation in murine NASH[J]. J Hepatol, 2019, 71(6): 1193-1205.

[23] Nishimichi N, Higashikawa F, Kinoh H H, et al. Polymeric osteopontin employs integrin $\alpha_9\beta_1$ as a receptor and attracts neutrophils by presenting a de novo binding site [J]. J Biol Chem, 2009, 284(22): 14769-14776.

[24] Cui G, Chen J, Wu Z, et al. Thrombin cleavage of osteopontin controls activation of hepatic stellate cells and is essential for liver fibrogenesis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8988-8997.

[25] Olsen A L, Sackey B K, Marcinkiewicz C, et al. Fibronectin extra domain-a promotes hepatic stellate cell motility but not differentiation into myofibroblasts[J]. Gastroenterology, 2012, 142(4): 928-937. e3.

[26] Lee U E, Friedman S L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(2): 195-206.

[27] Ye D, Ding M, Song Y M, et al. Liver developmental microenvironment promotes iHSC generation from human iPSCs[J]. Sci Rep, 2025, 15: 22338.

[28] Ye B, Shen Y, Chen H, et al. Differential proteomic analysis of plasma-derived exosomes as diagnostic biomarkers for chronic HBV-related liver disease[J]. Sci Rep, 2022, 12: 14428.

[29] Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher T M. Interstitial lung diseases[J]. Lancet, 2022, 400(10354): 769-786.

[30] Bi Z, Zang G, Wang X, et al. Integrins and pulmonary fibrosis: pathogenic roles and therapeutic opportunities [J]. Biomol Biomed, 2025, 26(2): 200-214.

[31] Mambole A, Bigot S, Baruch D, et al. Human neutrophil integrin $\alpha_9\beta_1$: up-regulation by cell activation and synergy with β2 integrins during adhesion to endothelium under flow[J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(2): 321-327.

[32] Saldanha-Gama R F, Moraes J A, Mariano-Oliveira A, et al. $\alpha_9\beta_1$ integrin engagement inhibits neutrophil spontaneous apoptosis: involvement of Bcl-2 family members [J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res, 2010, 1803(7): 848-857.

[33] Gray R D, Hardisty G, Regan K H, et al. Delayed neutrophil apoptosis enhances NET formation in cystic fibrosis[J]. Thorax, 2018, 73(2): 134-144.

[34] Yan S, Li M, Liu B, et al. Neutrophil extracellular traps and pulmonary fibrosis: an update [J]. J Inflamm, 2023, 20(1): 2.

[35] Andrews S L, Ghaderi-Najafabadi M, Gong P, et al. SVEP1 influences monocyte to macrophage differentiation via integrin $\alpha4\beta1/\alpha_9\beta_1$ and Rho/Rac signalling [J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res, 2023, 1870(6): 119479.

[36] Cheng P, Li S, Chen H. Macrophages in lung injury, repair, and fibrosis[J]. Cells, 2021, 10(2): 436.

[37] Chen C, Kudo M, Rutaganira F, et al. Integrin $\alpha_9\beta_1$ in airway smooth muscle suppresses exaggerated airway narrowing[J]. J Clin Invest, 2012, 122(8): 2916-2927.

[38] Naito N, Kawano H, Isomura Y, et al. The antifibrotic effects of α9 integrin-targeted therapy through inhibition of fibrocyte and fibroblast activity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2025, 211(Supplement_1): A4723.

[39] Xing C, Bao L, Li W, et al. Progress on role of ion channels of cardiac fibroblasts in fibrosis [J]. Front Physiol, 2023, 14: 1138306.

[40] Wu X, Yang Y. Neutrophil extracellular traps (NETs) and fibrotic diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112085.

[41] Tu Q, Gong X, Yuan X, et al. NETs drive myocardial fibrosis in hypertension via an NF-κB/ferroptosis axis [J]. Front Immunol, 2026, 16: 1712786.

[42] Jiang Y, Jiang R, Xia Z, et al. Engineered neutrophil membrane-camouflaged nano complexes for targeted siRNA delivery against myocardial ischemia reperfusion injury[J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23(1): 134.

[43] Chang X, Liu R, Li R, et al. Molecular mechanisms of mitochondrial quality control in ischemic cardiomyopathy [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(2): 426-448.

[44] Li F, Du W W, Li X, et al. A novel circular RNA circITGa9 predominantly generated in human heart disease induces cardiac remodeling and fibrosis[J]. Research,

2024, 7: 303.
[45] Deng M, Ma R, Li J, et al. Butein attenuates cardiac fibrosis by mediating TGF-β1/Smad signaling pathway after myocardial infarction[J]. J Mol Histol, 2025, 56(6): 352.
[46] Liu B C, Lan H Y, Lv L L. Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies[M]. Singapore: Springer Singapore, 2019.
[47] Lee H, Fessler M B, Qu P, et al. Macrophage polarization in innate immune responses contributing to pathogenesis of chronic kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 270.
[48] Wang Y, Zhang J, Yang Z, et al. Ocotillol-type pseudoginsenoside-F11 alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury through regulation of macrophage function by suppressing the NF-κB/NLRP3/IL-1β signaling pathway[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(37): 20496-20512.
[49] 王亚茹. 奥克梯隆型人参皂苷调控巨噬细胞功能抗肾纤维化的作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
Wang Y R. Ocotillol-type ginsenosides ameliorate renal fibrosis byregulating of macrophage function[D]. Changchun: Jilin University, 2024.
[50] Kashiwagi A, Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Invest, 2017, 8(4): 416-427.
[51] He S, Wang Z, Zhu Y, et al. Elucidating the immunomodulatory roles and mechanisms of CUL4B in the immune system: a comprehensive review[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1473817.
[52] Jin S, Song Y, Zhou L, et al. Depletion of CUL4B in macrophages ameliorates diabetic kidney disease via miR-194-5p/ITGA9 axis[J]. Cell Rep, 2023, 42(6): 112550.
[53] Melchinger I, Guo K, Li X, et al. VCAM-1 mediates proximal tubule-immune cell cross talk in failed tubule recovery during AKI-to-CKD transition[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2024, 327(4): F610-F622.

片语健康

好胆固醇

玛丽亚·布兰亚斯·莫雷拉（Maria Branyas Morera）在世时是当时世界上的最长寿者，享年 117 岁，生前居住在西班牙的一个小镇。她血液中“好”胆固醇水平高，“坏”胆固醇水平低[1]。

“好”胆固醇是高密度脂蛋白胆固醇（High-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）。HDL-C 是一种颗粒状复合物，核心成分为胆固醇和少量甘油三酯，外壳由磷脂和载脂蛋白构成，能将外周胆固醇转运至肝脏进行处理。这种胆固醇转运可减少动脉斑块形成，从而降低心脏病与卒中的风险[2]。男性的 HDL-C< 40 mg/dL（1.0 mmol/L），女性的 HDL-C< 50 mg/dL（1.3 mmol/L）是诊断代谢综合征的一个指标[2]。

“坏”胆固醇是低密度脂蛋白胆固醇（Low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）。LDL-C 也是一种颗粒状复合物，核心富含胆固醇酯，外壳由磷脂和载脂蛋白 B-100 包裹，可将胆固醇由肝脏转运至外周组织。过量的 LDL-C 沉积于血管壁可形成斑块[2]。

以 HDL-C 降低和 LDL-C 升高为特征的血脂异常（Dyslipidemia），是发生糖尿病合并冠状动脉疾病的高危因素[3]。

“好”胆固醇，是为数不多的水平偏低反而不利于健康的检测指标。

参考文献

[1] Lenharo M. She lived to 117: what her genes and lifestyle tell us about longevity[J]. Nature, 2025, 646(8083): 20.
[2] Casey M. Good energy[M]. New York: Penguin Random House LLC, 2024.
[3] Abel E D, Gloyn A L, Evans-Molina C, et al. Diabetes mellitus-progress and opportunities in the evolving epidemic[J]. Cell, 2024, 187(15): 3789-3820.

（作者：于永利）