

· 综 述 ·

肺泡Ⅱ型上皮细胞在空气污染致特发性肺纤维化中的作用及潜在运用前景

沈洁森,王守林*

南京医科大学公共卫生学院现代毒理学教育部重点实验室,江苏 南京 211166

[摘 要] 特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种以细胞外基质过度沉积和肺组织结构不可逆性重塑为特征的慢性肺病,空气污染物的吸入暴露可增加IPF的发病风险。肺脏结构复杂,多种细胞参与肺纤维化过程,而肺泡Ⅱ型上皮细胞(alveolar type Ⅱ epithelial cell, AT2)损伤和功能障碍在IPF的发病过程中起到了关键作用。本文围绕IPF相关的空气污染物,侧重阐述AT2细胞在IPF发生发展中的作用及重要机制,并分析了AT2细胞作为IPF诊断生物标志物及干预靶点的可能性,为大气污染防治及人群健康风险评估提供线索。

[关键词] 空气污染;肺泡Ⅱ型上皮细胞;特发性肺纤维化;生物标志;靶向干预

[中图分类号] R122

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)12-1767-09

doi:10.7655/NYDXBNS20221221

The roles and potential application perspectives of alveolar type Ⅱ epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis caused by air pollution

SHEN Jiemiao, WANG Shoulin*

Key Lab of Modern Toxicology of Ministry of Education, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic pulmonary disease characterized by excessive deposition of extracellular matrix and irreversible remodeling of lung tissue structure. Inhalation exposure to air pollution can increase the risk of IPF. The lung structure is complex, and a variety of cells participate in the process of pulmonary fibrosis, while the injury and dysfunction of alveolar type Ⅱ epithelial cells (AT2) play a central role in the pathogenesis of IPF. This article summarizes the air pollutants related to IPF, focuses on the role and common mechanism of AT2 cells in the occurrence and development of IPF, analyzes the possibility of AT2 cells as a diagnostic biomarker and intervention target of IPF, to provide clues for air pollution prevention and population health risk assessment.

[Key words] air pollution; alveolar type Ⅱ epithelial cell; idiopathic pulmonary fibrosis; biomarker; targeted intervention

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(12): 1767-1774, 1778]

空气污染是引发疾病和过早死亡的最重要环境诱因,已成为威胁人类健康的全球公共卫生问题,根据全球疾病负担分析,2019年空气污染导致667万人过早死亡^[1]。肺部是吸入空气污染物的第一接触点和第一道防线,空气污染物常导致严重的间质性肺病。特发性肺纤维化(idiopathic pulmo-

nary fibrosis, IPF)是最常见的间质性肺病,多发生在老年人,其特征表现为肺实质破坏、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积及不可逆的肺功能下降,进而导致呼吸衰竭并最终死亡。IPF预后差,诊断后的中位生存期通常为2.5~3.5年^[2]。IPF患者伴随着巨大的身体、心理和社会经济负担,且随着全球人口老龄化,IPF对患者和医疗卫生领域提出了更大的挑战。IPF发病是基因-环境之间复杂相互作用的结果,环境危险因素与IPF发病密切相关。欧

[基金项目] 国家自然科学基金(91743205, 81973091, 82173562)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangshl@njmu.edu.cn

洲的一项回顾性研究发现,长期暴露于空气污染可显著增加IPF的发病风险^[3]。暴露于各种有害刺激引起的肺泡上皮慢性、重复性、亚临床微损伤常导致易感个体随后出现肺泡Ⅱ型上皮细胞(alveolar type Ⅱ epithelial cells, AT2)功能障碍,这是IPF致病的启动和核心过程^[4]。明确AT2细胞在空气污染致IPF发生发展中的作用和机制,可为空气污染致IPF的潜在干预靶点及效应损伤应对措施提供依据和线索。

1 空气污染与IPF的发病风险

1.1 空气颗粒污染物

空气颗粒污染已是全球疾病负担中重要的环境因素。大气颗粒物水平的增加影响IPF的发病与病程。二氧化氮(nitrogen dioxide, NO₂)和臭氧(ozone, O₃)是颗粒物的重要成分,主要来源于交通污染,NO₂浓度每增加10 μg/m³,IPF的发病率增加7.93%;尽管目前暂未发现O₃与IPF发病的相关性,但O₃可促进IPF急性加重^[5-6]。二氧化硫(sulfur dioxide, SO₂)和多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)是常见的燃煤污染物,是雾霾发生的重要因素。研究发现,SO₂慢性暴露可致小鼠肺纤维化,而苯并[a]芘(benzo[a]pyrene, BaP)和SO₂联合暴露可增强SO₂促纤维化效应^[7],提示空气颗粒物是IPF的重要触发因素。此外,来自美国和法国的队列研究表明,短期暴露于空气颗粒物与IPF肺功能加速下降有关^[8-9]。

1.2 香烟烟雾

香烟烟雾是室内重要污染物,被公认为是导致IPF的危险因素^[10]。流行病学研究表明,当前和曾经吸烟者发生IPF的风险高于从不吸烟者,当前吸烟者的风险更高。吸烟与IPF间存在剂量反应关系,每日吸烟量越大、吸烟时间越长,IPF的患病风险越高^[11]。即使在戒烟多年后,曾经吸烟仍然是偶发性IPF发展的重要危险因素^[12]。与非吸烟者相比,吸烟者会在更年轻时患上IPF,有吸烟史的IPF患者生存期更短^[13]。二手烟也是IPF的重要危险因素,可使IPF风险增加2倍^[14]。此外,出生前母亲吸烟的人群患IPF风险会增加1.4倍,这可能与生命早期宫内暴露有关^[15]。

1.3 工作场所的空气污染

职业暴露是呼吸系统疾病负担的重要贡献者。美国胸科学会/欧洲呼吸病学会(ATS/ERS)最近的一份声明显示,吸入性工作场所暴露增加了非

恶性呼吸系统疾病的负担,其中,IPF的人群归因分值(population attributable fraction, PAF)高于10%(为26%)。对来自11项研究(总共1 229例IPF病例)的PAF分析发现,二氧化硅为3%,木尘为4%,金属粉尘为8%,VGDF(蒸汽、气体、粉尘、烟雾)为26%^[16]。一项来自IPF的职业和环境危险因素的病例对照研究发现,可吸入粉尘IPF风险增加1.4倍,石棉增加1.6倍^[14]。

1.4 空气微生物污染

空气微生物特别是病毒吸入,易导致肺纤维化的发生和急性恶化。尽管呼吸道病毒感染与IPF发生之间的直接关系尚未完全确定,但来自先前的严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)的证据表明,冠状病毒感染存在异常的肺纤维化后遗症^[17-18]。近两年,SARS-CoV-2在全球大流行,截至2022年5月,已累计确诊超过5.2亿COVID-19(corona virus disease 2019)病例。SARS-CoV-2与先前的SARS-CoV有79%的序列同源性,因而也可能会出现类似的严重的肺纤维化后果^[19-20]。SARS-CoV-2病毒感染可导致31%的COVID-19感染者出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[21],而肺纤维化是ARDS常见的并发症。严重或危重的COVID-19病例康复患者中,约三分之一的胸部CT扫描显示肺纤维化病变^[22]。对COVID-19住院患者出院2个月后的肺部CT分析,发现约52%的患者显示出广泛的纤维化^[23]。由于SARS-CoV-2流行时间长,波及范围大,感染人数多,因而感染SARS-CoV-2后形成的肺纤维化后遗症,会逐渐成为全球严重的疾病和经济负担,值得广泛关注。此外,最近的一项Meta分析指出,一些病毒感染可显著增加IPF的风险(OR: 3.48, 95%CI: 1.61~7.52),包括巨细胞病毒、人类疱疹病毒7和人类疱疹病毒8等^[24]。

2 AT2细胞与IPF的发生发展

在正常肺中,肺泡Ⅰ型(alveolar type Ⅰ epithelial cell, AT1)细胞覆盖近95%的肺泡表面,主要参与肺泡和毛细血管间的气体交换。肺泡Ⅱ型(AT2)细胞可以分泌表面活性剂,从而降低表面张力以促进呼吸,并以兼性祖细胞的作用而闻名,能够自我更新并在稳态和再生修复过程中产生AT1细胞^[25]。在IPF肺中,AT2细胞存在广泛的更新能力受损,吸烟

和细颗粒物(particular matter 2.5, PM_{2.5})污染等引起的衰老、内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激、端粒缩短等共同作用,最终导致AT2细胞无法有效修复受损的上皮细胞,由此促进IPF的发生发展。此外,当AT2细胞功能障碍时,不能产生足够的表面活性蛋白,肺泡上皮细胞会因机械张力增加而面临继发性损伤,这会加剧上皮细胞耗竭并触发AT2中的促纤维信号,以及抑制AT2细胞分化为AT1,扰乱肺再生过程,形成恶性循环^[26]。

2.1 IPF启动期

各种内在(如遗传)和外在(如感染、香烟烟雾和空气污染等)因素刺激,会产生脆弱的AT2细胞群,脆弱的AT2细胞受到反复的刺激会发展成严重的功能障碍。尽管AT1和AT2细胞均容易受到环境因素作用而损伤,但由于AT2细胞功能障碍使得受损的AT1难以修复,因而在IPF中发挥更重要的作用。香烟烟雾或PM_{2.5}里含有复杂的混合物,包括一些重金属和氮氧化物等,易形成自由基,进而攻击AT2细胞,导致AT2细胞凋亡或发生ER应激。此外,吸入的SARS-CoV-2病毒颗粒首先在鼻黏膜上沉积,随后扩展到肺泡是导致COVID-19患者病情严重和发生肺纤维化的主要原因^[27]。血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)和跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine protease 2, TMPRSS2)受体是SARS-CoV-2的靶点^[28],尽管单细胞RNA测序(single cell RNA sequence, scRNAseq)显示只有一小部分AT2细胞(1%~3%)检测到ACE2,但在肺泡内仍是AT2细胞主要表达ACE2和TMPRSS2^[29],并且发现AT2细胞中的ACE2表达随年龄增长而增加,这可能是老年人特别容易感染SARS-CoV-2的重要原因^[30]。在AT2细胞内检测到SARS-CoV-2抗原,证实了AT2细胞确实可被感染^[31]。先前研究报告显示,2003年的SARS-CoV易感染AT2细胞但不感染AT1细胞,对AT1细胞的广泛损害可能是由于感染后的强烈炎症反应所致,而不是直接感染^[32],SARS-CoV-2与之也类似,AT2细胞似乎优先被感染^[33]。根据对SARS-CoV和流感的研究,AT2细胞可以在病毒感染后启动先天宿主反应,通过分泌多种炎症细胞因子和趋化因子来招募和激活免疫细胞,最终导致功能性表面活性剂丧失、炎症细胞流入以及AT1细胞受损^[27]。

2.2 IPF激活期

功能失调的AT2细胞可引发与免疫细胞,特别是巨噬细胞间的串扰,既可以放大初始损伤事件,

又可以促进间充质扩张。肺内巨噬细胞主要分为肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs),包括组织驻留肺泡巨噬细胞(tissue-resident alveolar macrophages, TR-AMs)、单核细胞衍生肺泡巨噬细胞(monocyte-derived alveolar macrophages, Mo-AMs)以及间质巨噬细胞(interstitial macrophages, IMs)。研究发现,Mo-AMs通常促进伤口修复,在IPF中持续存在并有助于纤维生态位的形成^[34]。失调的肺泡上皮修复与Mo-AMs激活间存在联系,AT2细胞分泌的MCP-1可以促进Mo-AMs在肺内的募集和激活。体内外模型证明了AT2细胞MCP-1/CCL2分泌在肺纤维化中的重要性,并证实了Mo-AMs的促纤维化作用。当发生感染或损伤时,单核细胞进入肺泡腔并发育成Mo-AMs,通过基因敲除caspase 8(单核细胞分化为Mo-AMs所必需的基因),发现Mo-AMs而不是TR-AMs是肺纤维化发展所必需的^[35-36]。综上,Mo-AMs被募集到肺中以响应组织损伤,而AT2细胞的损伤促进了Mo-AMs在肺内的募集和激活。

2.3 IPF纤维化期

成纤维细胞是组织衍生的间充质细胞,其核心功能是分泌ECM。在IPF的发病过程中,活化的成纤维细胞分泌促纤维化介质以增强纤维化环境,导致ECM的过度产生和向肌成纤维细胞的分化。与成纤维细胞相比,肌成纤维细胞在受损组织中存活时间更长,分泌更多的ECM^[37]。目前认可的说法是,反复的AT2细胞损伤引起AT2细胞功能障碍,失调的肺泡生态位持续释放大量促纤维因子,刺激成纤维细胞向肌成纤维细胞分化和ECM沉积,损伤修复异常导致瘢痕形成和肺结构复杂性的进行性丧失,最终导致气体交换功能紊乱和明显的肺纤维化表型^[38]。

综上,AT2细胞功能障碍已成为包括IPF在内的弥漫性实质肺病的重要过程。AT2细胞作为合成表面活性剂和维持肺泡稳态的肺细胞群,与其他远端肺细胞间存在质量控制网络,以应对异常失调带来的挑战。在外在环境因素反复刺激下,功能失调的AT2细胞表现出异常的分子特征,包括ER应激和衰老等,并与免疫细胞和间充质细胞之间异常通讯,最终驱动下游纤维化重塑。

3 AT2细胞介导的空气污染致肺纤维化过程的主要机制

氧化应激是最常见的促纤维化因素,是IPF发病机制中的重要途径。香烟烟雾、PM_{2.5}或病毒等损

伤AT2细胞,引起氧化应激增加,刺激活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,进而可能影响各种促纤维化因子如转化生长因子- β (transforming growth factor - β , TGF- β)的激活^[10,39]。除了经典的氧化应激机制外,功能障碍的AT2细胞还可通过下列机制发挥促纤维化作用。

3.1 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)

EMT是重要的生物学过程,表现为上皮细胞失去细胞-细胞粘附和顶端-基底极性的特征,并获得迁移、侵袭和产生ECM成分的间充质特征^[40]。EMT已被公认为IPF纤维化的关键机制之一。IPF患者肺组织的免疫荧光显示细胞同时具有上皮和间充质的特征,表明EMT活跃^[41]。与正常AT2细胞相比,从IPF患者肺部分离的AT2细胞表达了更高水平的间充质标志物如 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)^[42]。受损的AT2细胞可能是成纤维细胞/肌成纤维细胞的来源,在小鼠肺纤维化模型中的谱系追踪实验表明,表达间充质标志物的细胞具有上皮来源^[43]。一些促纤维化因子已被认为是EMT的诱导剂,其中,TGF- β 是最相关的因子^[44]。当香烟烟雾暴露后,刺激AT2细胞释放TGF- β ,进而诱导AT2细胞获得间充质细胞样表型,抑制TGF- β 水平后,可减轻EMT及肺纤维化效应^[45]。此外,表观遗传修饰也可影响AT2细胞的EMT过程。PM_{2.5}暴露通过甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase like protein 3, METTL3)介导的N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m⁶A)修饰触发BEAS-2B细胞的EMT进程并导致小鼠肺纤维化形成^[46]。

3.2 细胞衰老

IPF是一种与年龄相关的疾病,85%的患者在首次诊断时年龄>70岁。衰老是肺生理功能下降的主要风险,与年龄相关的衰老失调会导致肺部无法对损伤和压力源做出适当的反应,从而引起细胞损伤修复异常,最终导致死亡,因此衰老与IPF发展的易感性增加有关。除了正常衰老外,吸烟、感染等空气污染会成为“二次打击”源,通过与衰老相关的事件加速肺部衰老,并可能导致AT2细胞再生受损和修复不足,不仅会加速IPF的进展,还会增加老年人本就易受伤害的肺部发生IPF的风险,并可能成为IPF的最终诱发因素^[47]。

AT2细胞衰老被认为是IPF的重要病理特征,尽管在间充质细胞中也观察到衰老,但在动物模型中发现是AT2细胞衰老,而不是间充质细胞的衰

老,最终导致肺纤维化的发生^[48]。与正常肺组织相比,IPF肺组织AT2细胞衰老相关标志物(如p16)的水平更高。单细胞测序显示,在肺纤维化区域中,AT2细胞衰老相关信号通路异常激活^[48-49]。动物及细胞实验也发现,香烟烟雾可以通过SIRT1/自噬依赖性途径诱导AT2细胞衰老,进而诱导肺纤维化发生^[50]。衰老的发展和维持涉及一系列复杂信号通路,端粒缩短是引起细胞衰老的原因之一。Povedano等^[51]发现敲除AT2细胞中端粒重复结合因子1(telomeric repeat binding factor 1, TRF1),可引起小鼠肺部端粒功能障碍,并通过诱导DNA损伤和上调p21/p53,引发小鼠肺纤维化。氧化应激和无效的端粒质量控制都可能汇聚导致受损AT2细胞发生DNA损伤反应。持续的DNA损伤可激活级联反应导致衰老,包括NF- κ B、p53和PI3K/AKT通路的激活^[2]。衰老的发展伴随着炎症蛋白的分泌,即衰老相关分泌表型(senescence associated secretory phenotype, SASP)。衰老的AT2细胞释放SASP因子,如TGF- β 、IL-6等,诱导肺成纤维细胞大量增殖和活化,导致基底膜破坏和ECM的沉积^[52]。尽管衰老的成纤维细胞和AT2细胞都可能分泌出SASP,但似乎只有AT2细胞分泌的SASP影响肺纤维化的进展^[48],这可能是衰老的AT2细胞引起IPF的重要原因,也解释了IPF中炎症基线升高的原因。本课题组近期研究发现,萘[2,1-a]芘(naphtho[2,1-a]pyrene, N21aP,一种六环多环芳烃),可以在AT2细胞中被细胞色素P450 1A1(CYP1A1)代谢活化生成活性代谢产物N21aP-二氢二醇,形成DNA加合物,引起AT2细胞DNA损伤进而发生细胞衰老,衰老的AT2细胞释放大量SASP因子,引起AT2细胞-成纤维细胞间异常通讯,诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞分化和ECM沉积,最终导致小鼠肺功能下降和肺纤维化形成。

3.3 ER应激

ER主要参与维持蛋白质稳态,在蛋白质折叠过程中对其进行质量控制。任何影响蛋白质加工的因素都可能使错误折叠的蛋白质在ER中积聚,称为ER应激。作为对ER应激的反应,细胞会启动一种称为未折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR)的信号级联反应^[53]。UPR有助于蛋白质合成、折叠和降解,如果UPR不能减轻ER的压力,就会触发凋亡通路^[2]。ER应激和UPR反应通过AT2细胞凋亡、EMT等与IPF相关^[54]。香烟烟雾和颗粒物可引起AT2细胞氧化损伤和ER应激,进而导致AT2

细胞凋亡^[55],这可能是通过 p-ERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路介导^[56],并在纤维化区域内可见 AT2 细胞凋亡标志物表达的增加^[57]。AT2 细胞产生大量表面活性蛋白,因此对蛋白质稳态特别敏感,表面活性蛋白突变会通过 ER 应激引起细胞凋亡^[2],这也是 IPF 发生的重要触发因素。

衰老、EMT 和 ER 应激是 AT2 细胞致 IPF 的常见机制,虽然这些途径都能单独发挥作用,但更重要的是它们并不是孤立地起作用,而是会相互作用以促进 IPF 发生发展(图 1)。ER 应激激活 UPR 导致促衰老因子的调控,包括 p21 和 p53,进而引起细胞衰老并释放大量 SASP 因子。TGF- β 是重要的 SASP 因子,也是 EMT 诱导因子,TGF- β 在 AT2 细胞中引发 EMT,由此极化的肺泡上皮细胞获得间充质和迁移特征^[58],三者共同作用,促进 IPF 的发展。

4 靶向 AT2 细胞在 IPF 预防及治疗中的应用前景

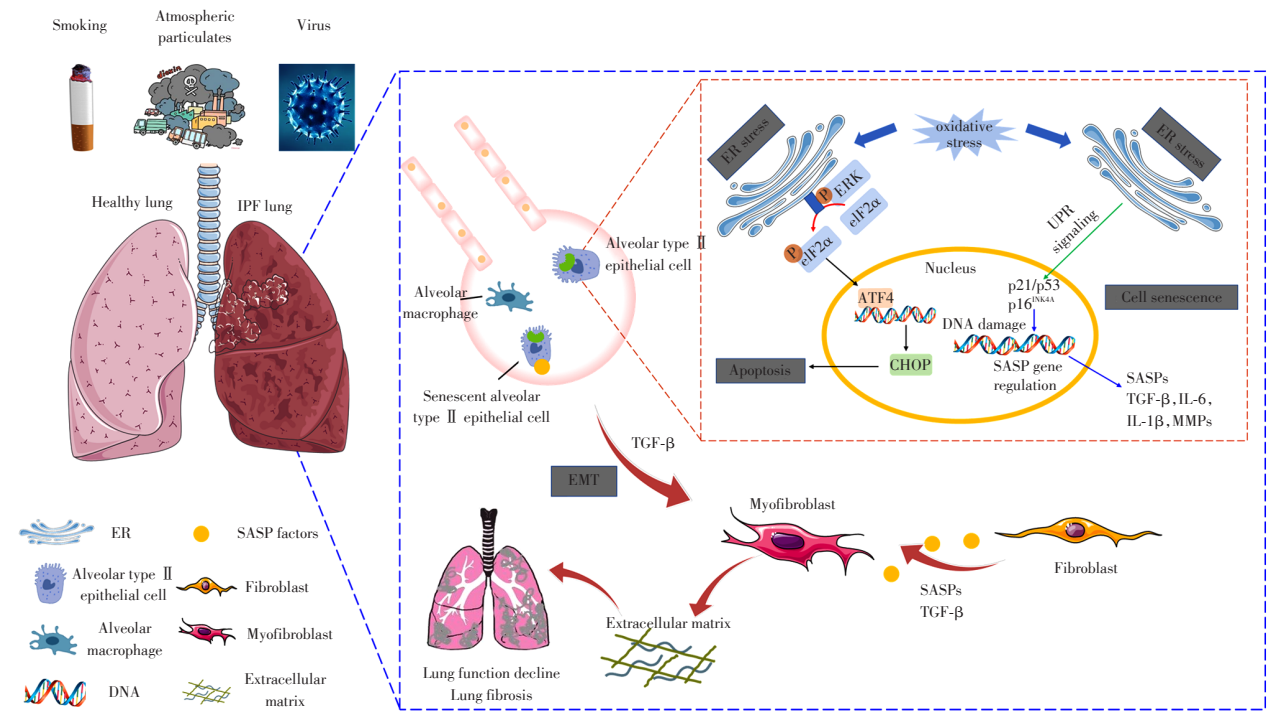
4.1 IPF 诊断生物标志物

IPF 的准确诊断仍是一个挑战,肺活检依然是目前诊断 IPF 的金标准^[59],然而由于存在创伤性,通

常不会选择。肺部 CT 是常用的诊断方法,但有时 CT 难以与其他纤维化肺疾病区分。血清生物标志物因其无创性,受到广泛关注,IPF 的特定血清生物标志物有助于 IPF 鉴别诊断、判断 IPF 严重程度、预测对药物治疗的反应以及对临床试验的患者危险程度进行分层以便选择更好的治疗方式。研究表明,可反映 AT2 细胞功能障碍的涎液化糖链抗原(krebs von den lungen-6, KL-6)和表面活性蛋白 D (surfactant D, SP-D)在诊断 IPF 中是有价值的^[60-61]。联合使用血清 KL-6、SP-D 和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)可提高区分 IPF 患者和非 IPF 间质性肺病患者的诊断准确性^[62]。KL-6 和 SP-D 已在日本被用于 IPF 的诊断^[63]。然而,目前 IPF 血清生物标志物的临床应用仍然有限,仍需多种临床试验验证生物标志物的敏感性和特异性,以期对 IPF 进行早期诊断并指导用药,达到最大化的疗效及减少药物不良反应,提供个体化和精准化的治疗。

4.2 IPF 靶向治疗和干预

当前,IPF 仍是一种不可治愈性肺病,尼达尼布和吡非尼酮是常见的 IPF 治疗药物,可以减缓 IPF 的



空气污染(如香烟烟雾、颗粒物或病毒等)引起 AT2 细胞氧化应激增加,过量的 ROS 激活 ER 应激。一方面,ER 应激通过 p-ERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路介导 AT2 细胞凋亡。p-ERK 可以磷酸化 eIF2 α 来激发凋亡信号,从而刺激 ATF4 的翻译。ATF4 作为一种转录因子,促进 CHOP 的转录,CHOP 通过下调抗凋亡蛋白或上调促凋亡蛋白介导细胞凋亡。另一方面,ER 应激可以激活 UPR 进而调控促衰老转录因子,包括 p21 和 p53,引起细胞衰老并释放大量 SASP 因子如 TGF- β 等,刺激成纤维细胞向肌成纤维细胞分化和 ECM 沉积。此外,TGF- β 也是 EMT 诱导因子,TGF- β 在 AT2 细胞中引发 EMT 并释放大量 ECM,导致肺功能下降和 IPF 发生。

图 1 与 IPF 发生相关的常见生物学过程

Figure 1 Common biological processes associated with IPF

呼吸恶化并延长生存期,但并不能完全改善症状且存在耐受问题。吡非尼酮通过下调关键的TGF- β 等的产生和释放,减少氧化应激,尼达尼布是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptors, PDGF-R)的抑制剂,这两种药物均可干预IPF发病有关过程,但均存在一定不良反应,如胃肠不耐受等^[64]。重复性AT2细胞损伤是IPF的关键过程,基因和环境之间的复杂相互作用,激活了众多促纤维化途径,它们成为了早期临床试验探索的潜在分子靶点。除了经典的尼达尼布和吡非尼酮外,越来越多的针对潜在分子靶点的新疗法在临床试验中得到探索。AT2细胞衰老是IPF的关键机制之一,也是IPF潜在的干预靶点,目前首先确定的抗衰老药物是达沙替尼和槲皮素(dasatinib and quercetin, DQ),它们联合使用能在博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化模型中有效消除衰老的AT2细胞并改善肺功能^[65]。首次在IPF患者($n=14$)中进行的DQ临床研究显示,抗衰老疗法是安全的,并且可以改善IPF患者的身体机能,而相关不良事件如胃肠道不适等可以接受^[66]。鉴于IPF肺部的AT2细胞数量较少,消除衰老的AT2细胞可能会阻止肺组织修复,因而必须仔细测试用于治疗IPF的抗衰老疗法,而靶向损伤的AT2细胞释放的SASP因子似乎是阻断IPF有害损伤的另一种可行策略。遗憾的是,尽管已认识到IPF是由上皮驱动的肺纤维化疾病,但由于机制尚未完全清楚,因此针对AT2细胞的治疗尚未促使患者病程取得实质性进展,未来还需继续努力寻找新的可靠的治疗方法。

5 总结和展望

IPF是一种以ECM过度沉积和肺组织结构重塑为特征的慢性肺病,生存及预后差。越来越多的文献支持空气污染和IPF之间的因果关系。本文阐述了AT2细胞作为重要的靶损伤细胞在空气污染致IPF发生发展中的重要作用以及常见的机制,以期AT2细胞作为空气污染致IPF的潜在干预靶点提供依据。目前,关于IPF的临床诊断仍以肺部CT为主,血清生物标志物因其无创性和特异性,与肺部CT相比,对IPF的鉴别诊断及精准治疗更有优势。目前常用的两种药物尼达尼布和吡非尼酮仅能缓解而不能治愈IPF,鉴于AT2细胞在IPF发生发展中的重要作用,尽管目前未取得实质性进展,但相信靶向AT2细胞的治疗会成为未来IPF治疗的热点,

而深入了解AT2细胞在IPF中的作用机制会对该类药物的研发提供线索和启发。

随着人口老龄化、空气污染的加重及吸烟人数的增多,IPF的患病率整体呈升高趋势。吸烟是IPF最公认的危险因素,控烟及减少烟草使用对IPF的预防起着重要作用。空气颗粒物及工作场所的风险暴露评估及污染物接触限值的制订,可用于健康保护。疫苗接种可以预防病毒感染,而核酸检测是早期发现SARS-CoV-2感染的快速方式,这都是目前预防SARS-CoV-2的有效手段。因此,预防及控制危险因素的暴露,提高高危人群的精准筛查,实行早期诊断和干预,对于预防IPF的发生、减轻居民疾病负担有着重要的公共卫生意义。

[参考文献]

- [1] COLLABORATORS G B D R F. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1223-1249
- [2] MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 515-546
- [3] TOMOS I, DIMAKOPOULOU K, MANALI E D, et al. Long-term personal air pollution exposure and risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Environ Health*, 2021, 20(1): 99
- [4] PARIMON T, YAO C, STRIPP B R, et al. Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2269
- [5] CONTI S, HARARI S, CAMINATI A, et al. The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(1): 1700397
- [6] LIANG L, CAI Y, LYU B, et al. Air pollution and hospitalization of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Beijing: a time-series study[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 81
- [7] WU M, LIANG G, DUAN H, et al. Synergistic effects of sulfur dioxide and polycyclic aromatic hydrocarbons on pulmonary pro-fibrosis via mir-30c-1-3p/ transforming growth factor beta type II receptor axis[J]. *Chemosphere*, 2019, 219: 268-276
- [8] WINTERBOTTOM C J, SHAH R J, PATTERSON K C, et al. Exposure to ambient particulate matter is associated with accelerated functional decline in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2018, 153(5): 1221-1228
- [9] SESE L, NUNES H, COTTIN V, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary

- fibrosis[J]. *Thorax*, 2018, 73(2):145-150
- [10] PHAN T H G, PALIOGIANNIS P, NASRALLAH G K, et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(5):2031-2057
 - [11] BAE W, LEE C H, LEE J, et al. Impact of smoking on the development of idiopathic pulmonary fibrosis: results from a nationwide population-based cohort study[J]. *Thorax*, 2022, 77(5):470-476
 - [12] BAUMGARTNER K B, SAMET J M, STIDLEY C A, et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(1):242-248
 - [13] KARKKAINEN M, KETTUNEN H P, NURMI H, et al. Effect of smoking and comorbidities on survival in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):160
 - [14] ABRAMSON M J, MURAMBADORO T, ALIF S M, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case-control study[J]. *Thorax*, 2020, 75(10):864-869
 - [15] BELLOU V, BELBASIS L, EVANGELOU E. Tobacco smoking and risk for pulmonary fibrosis: a prospective cohort study from the UK biobank[J]. *Chest*, 2021, 160(3):983-993
 - [16] BLANC P D, ANNESI-MAESANO I, BALMES J R, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. an official american thoracic society and european respiratory society statement[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(11):1312-1334
 - [17] HUI D S, JOYNT G M, WONG K T, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors[J]. *Thorax*, 2005, 60(5):401-409
 - [18] DAS K M, LEE E Y, SINGH R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2017, 27(3):342-349
 - [19] JOHN A E, JOSEPH C, JENKINS G, et al. COVID-19 and pulmonary fibrosis: a potential role for lung epithelial cells and fibroblasts[J]. *Immunol Rev*, 2021, 302(1):228-240
 - [20] 林欢, 冯盱珠. 冠状病毒 Spike 蛋白及其针对性治疗研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(7):1095-1103
 - [21] ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1054-1062
 - [22] SAFONT B, TARRASO J, RODRIGUEZ-BORJA E, et al. Lung function, radiological findings and biomarkers of fibrogenesis in a cohort of COVID-19 patients six months after hospital discharge[J]. *Arch Bronconeumol*, 2022, 58(2):142-149
 - [23] HUANG W, WU Q, CHEN Z, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19[J]. *J Infect*, 2021, 82(2):e5-e7
 - [24] SHENG G, CHEN P, WEI Y, et al. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis[J]. *Chest*, 2020, 157(5):1175-1187
 - [25] XIE T, LYNN H, PARKS W C, et al. Abnormal respiratory progenitors in fibrotic lung injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):64
 - [26] WU H, YU Y, HUANG H, et al. Progressive pulmonary fibrosis is caused by elevated mechanical tension on alveolar stem cells[J]. *Cell*, 2020, 180(1):107-121
 - [27] BRIDGES J P, VLADAR E K, HUANG H, et al. Respiratory epithelial cell responses to SARS-CoV-2 in COVID-19[J]. *Thorax*, 2022, 77(2):203-209
 - [28] 许驭, 韩莹. 血管紧张素转化酶2/血管紧张素(1-7)信号轴与新型冠状病毒肺炎的关系探究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(10):1414-1419
 - [29] HUANG J, HUME A J, ABO K M, et al. SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(6):962-973
 - [30] MUUS C, LUECKEN M D, ERASLAN G, et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3):546-559
 - [31] MARTINES R B, RITTER J M, MATKOVIC E, et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(9):2005-2015
 - [32] MOSSEL E C, WANG J, JEFFERS S, et al. SARS-CoV replicates in primary human alveolar type II cell cultures but not in type I-like cells[J]. *Virology*, 2008, 372(1):127-135
 - [33] HOU Y J, OKUDA K, EDWARDS C E, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract[J]. *Cell*, 2020, 182(2):429-446
 - [34] JOSHI N, WATANABE S, VERMA R, et al. A spatially restricted fibrotic niche in pulmonary fibrosis is sustained by M-CSF/M-CSFR signalling in monocyte-derived alveolar macrophages[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1):1900646
 - [35] MISHARIN A V, MORALES-NEBREA L, REYFMAN P A, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span[J].

- J Exp Med, 2017, 214(8):2387-2404
- [36] YANG J, AGARWAL M, LING S, et al. Diverse injury pathways induce alveolar epithelial cell CCL2/12, which promotes lung fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 62(5):622-632
- [37] STAAB-WEIJNITZ C A. Fighting the fiber: targeting collagen in lung fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2022, 66(4):363-381
- [38] RAJASEKAR P, PATEL J, CLIFFORD R L. DNA methylation of fibroblast phenotypes and contributions to lung fibrosis [J]. Cells, 2021, 10(8):1977
- [39] 郭春玉, 张诗晨, 方 军. 特发性肺纤维化中氧化应激调控机制的研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(6):999-1002
- [40] LIU L, SUN Q, DAVIS F, et al. Epithelial-mesenchymal transition in organ fibrosis development: current understanding and treatment strategies [J]. Burns Trauma, 2022, 10:tkac011
- [41] KIM K K, KUGLER M C, WOLTERS P J, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(35):13180-13185
- [42] MARMAI C, SUTHERLAND R E, KIM K K, et al. Alveolar epithelial cells express mesenchymal proteins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 301(1):L71-78
- [43] DEMAIO L, BUCKLEY S T, KRISHNAVENI M S, et al. Ligand-independent transforming growth factor-beta type I receptor signalling mediates type I collagen-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. J Pathol, 2012, 226(4):633-644
- [44] KATSUNO Y, DERYNCK R. Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF-beta family [J]. Dev Cell, 2021, 56(6):726-746
- [45] CHECA M, HAGOOD J S, VELAZQUEZ-CRUZ R, et al. Cigarette smoke enhances the expression of profibrotic molecules in alveolar epithelial cells [J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0150383
- [46] NING J, DU H, ZHANG Y, et al. N6-methyladenosine modification of CDH1 mRNA promotes PM2.5-Induced pulmonary fibrosis via mediating epithelial mesenchymal transition [J]. Toxicol Sci, 2022, 185(2):143-157
- [47] KORFEI M, MACKENZIE B, MEINERS S. The ageing lung under stress [J]. Eur Respir Rev, 2020, 29(156):200126
- [48] YAO C, GUAN X, CARRARO G, et al. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(6):707-717
- [49] REYFMAN P A, WALTER J M, JOSHI N, et al. Single-cell transcriptomic analysis of human lung provides insights into the pathobiology of pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(12):1517-1536
- [50] ZHANG Y, HUANG W, ZHENG Z, et al. Cigarette smoke-inactivated SIRT1 promotes autophagy-dependent senescence of alveolar epithelial type 2 cells to induce pulmonary fibrosis [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 166:116-127
- [51] POVEDANO J M, MARTINEZ P, FLORES J M, et al. Mice with pulmonary fibrosis driven by telomere dysfunction [J]. Cell Rep, 2015, 12(2):286-299
- [52] BARNES P J, BAKER J, DONNELLY L E. Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(5):556-564
- [53] MARCINIAK S J, CHAMBERS J E, RON D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(2):115-140
- [54] 王志超, 冯凡超, 顾 诚, 等. 内质网应激: 特发性肺纤维化的潜在治疗方向 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19:520-527
- [55] TANJORE H, BLACKWELL T S, LAWSON W E. Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(8):L721-L729
- [56] KLYMENKO O, HUEHN M, WILHELM J, et al. Regulation and role of the ER stress transcription factor CHOP in alveolar epithelial type-II cells [J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(7):973-990
- [57] PLATAKI M, KOUTSOPOULOS A V, DARIVIANAKI K, et al. Expression of apoptotic and antiapoptotic markers in epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2005, 127(1):266-274
- [58] ZHANG C, ZHU X, HUA Y, et al. YY1 mediates TGF-beta1-induced EMT and pro-fibrogenesis in alveolar epithelial cells [J]. Respir Res, 2019, 20(1):249
- [59] 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
- [60] MAJEWSKI S, SZEWCZYK K, ZAL A, et al. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study [J]. J Clin Med, 2021, 10(17):3864
- [61] 杜文峰, 周 玲, 李 琪. 血清KL-6对特发性肺纤维化患者诊断及预后的意义 [J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(2):218-220

- nal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis[J]. *Br J Hosp Med(Lond)*, 2017, 78(1):38-43
- [8] 王国丽,赵春娜,周 锦,等. 儿童胰腺囊性纤维化11例临床分析[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(5):373-376
- [9] YE H K M, JOHANSSON O, LE H, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulates enteric cholinergic activities and is abnormally expressed in the enteric ganglia of patients with slow transit constipation [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(11):994-1006
- [10] SMITH V V, SCHÄPPI M G, BISSET W M, et al. Lymphocytic leiomyositis and myenteric ganglionitis are intrinsic features of cystic fibrosis: studies in distal intestinal obstruction syndrome and meconium ileus [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49(1):42-51
- [11] WILDHABER J, SEELENTAG W K, SPIEGEL R, et al. Cystic fibrosis associated with neuronal intestinal dysplasia type B: a case report [J]. *J Pediatr Surg*, 1996, 31(7):951-954
- [收稿日期] 2022-03-08
(本文编辑:唐 震)

(上接第 1774 页)

- [62] WHITE E S, XIA M, MURRAY S, et al. Plasma surfactant protein-d, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(10):1242-1251
- [63] HOMMA S, BANDO M, AZUMA A, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Investig*, 2018, 56(4):268-291
- [64] SPAGNOLO P, KROPSKI J A, JONES M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: disease mechanisms and drug development [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222:107798
- [65] LEHMANN M, KORFEI M, MUTZE K, et al. Senolytic drugs target alveolar epithelial cell function and attenuate experimental lung fibrosis ex vivo [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1602367
- [66] JUSTICE J N, NAMBIAR A M, TCHKONIA T, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: results from a first-in - human, open - label, pilot study [J]. *EBioMedicine*, 2019, 40:554-563
- [收稿日期] 2022-07-30
(本文编辑:唐 震)