综　述　DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003797

气道上皮祖细胞在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展

苏　苗[1]，李金田[2]，洪　涛[2]

（1.甘肃中医药大学中医临床学院，兰州　730101；2.甘肃中医药大学敦煌医学与转化教育部重点实验室，兰州　730101）

【摘　要】慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种常见的可预防和治疗的慢性气道疾病，患病率和死亡率均较高。气道上皮损伤与COPD的发病机制及其呼吸系统并发症密切相关。气道上皮祖细胞主要来源于气道分泌细胞，可以修复受损的气道上皮。许多研究表明，COPD患者的气道上皮祖细胞减少且功能失调，这可能是COPD和呼吸系统并发症的重要原因。本文就COPD中气道上皮祖细胞的功能及减少和功能失调的机制研究进展进行综述，以期为COPD的治疗和预后靶点提供新的思路。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病；气道上皮祖细胞；气道上皮损伤

【中图分类号】R563；R329.2+8　　**【文献标志码】**A

Research advances in airway epithelial progenitor cells in chronic obstructive pulmonary disease

Su Miao[1]，*Li Jintian*[2]，*Hong Tao*[2]

（*1.School of Clinical Traditional Chinese Medicine，Gansu University of Chinese Medicine；2.Key Laboratory of Dunhuang Medicine and Translational Research，Ministry of Education，Gansu University of Chinese Medicine*）

【Abstract】Chronic obstructive pulmonary disease（COPD）is a common chronic airway disease that can be prevented and treated，with relatively high prevalence and mortality rates. Airway epithelial injury is closely associated with the pathogenesis of COPD and its respiratory complications. Airway epithelial progenitor cells mainly come from airway secretory cells and can repair the damaged airway epithelium. Many studies have shown that the reduction in the number of airway epithelial progenitor cells and dysfunction of these cells may be important causes of COPD and respiratory complications. This article reviews the research advances in the function of airway epithelial progenitor cells in COPD and the mechanisms of the reduction and dysfunction of these cells，in order to provide new ideas for the treatment of COPD and related prognosis targets .

【Key words】chronic obstructive pulmonary disease；airway epithelial progenitor cells；airway epithelial injury

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一类异质性肺部疾病，由呼吸道和（或）肺泡异常引起呼吸困难、咳嗽、咳痰等慢性呼吸道症状，最终造成气流阻塞持续存在且不断反复恶化的状况[1]。COPD发病率和病死率很高，已成为主要疾病负担[1-2]。在COPD发病过程中，由吸烟、感染、氧化应激、空气污染物等各种致病因素的刺激引起的气道上皮损伤和功能障碍，可进一步引起气道阻塞、气流受限、气体交换障碍、通气/血流不平衡、反复呼吸道感染等病理后果，甚至形成痰栓阻塞气道、危及生命[3]。而气道上皮祖细胞在气道的健康、修复和再生过程中发挥着重要作用，可分化为多种细胞清除气道中的异物与病原体，维持气道湿润，促进气道再生等[4]，越来越多的证据表明，气道上皮祖细胞数量减少和功能障碍无法修复受损的气道上皮，在COPD的发生发展中发挥着重要的作用[5]，本文就COPD患者气道上皮祖细胞的数量减少和功能障碍可能的机制予以综述。

1　COPD患者的气道上皮损伤

有害颗粒、炎症、氧化/抗氧化失衡、蛋白酶/抗蛋白酶失衡等因素导致上皮细胞损伤、凋亡及衰老增加，进而导致气道上皮功能紊乱[6-7]，被认为是COPD的重要发病机制之一[8]，香烟烟雾是COPD发展的主要危险因素之一，在体外和体内

作者介绍：苏　苗，Email：1361921515@qq.com，研究方向：肺系疾病的研究与防治工作。

通信作者：李金田，Email：ljt@gszy.edu.cn。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82160872）；甘肃省“双一流”科研重点资助项目（编号：GSSYLXM-05）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250311.1037.002　2025-03-11

会诱导气道上皮的结构和功能发生变化。一方面，香烟烟雾可诱导气道上皮细胞的凋亡，破坏上皮细胞间连接而损伤气道上皮[9]；另一方面可直接损伤气道上皮组织，募集炎症细胞诱发持续的炎症反应与组织损伤，破坏气道上皮屏障功能，引起气道阻塞、呼吸道感染，持续加重疾病进展[10]。

2 气道上皮祖细胞的上皮修复功能

当气道上皮发生损伤后，机体会释放出多种调节因子启动气道上皮修复和再生的生理过程[11]，来源于分泌细胞的气道上皮祖细胞是具有多向分化潜能的细胞，可增殖并分化为多种类型的气道上皮细胞，参与修复过程[12-13]。根据对气道上皮祖细胞研究的不断深入，气道上皮祖细胞不同表型的细胞群包括：①基底细胞（basal cell，BC）在气管和支气管部位被认为是多能祖细胞[14]，在出生后不同发育阶段和稳态周期内，既可进行自我更新，又可形成纤毛细胞谱系和分泌细胞谱系，并且可以在上皮细胞受损后，进行修复[15]；②俱乐部细胞（club cell，CC）除了分泌表面活性物质和蛋白酶抑制剂维持气道稳态外，还在损伤反应中充当气道上皮细胞的干细胞[16]，研究表明，气道上皮损伤后，CC 会通过果蝇双翅边缘缺刻同源基因信号通路（Notch signaling pathway，Notch）修复气道，当 Notch 信号通路被抑制，大多数 CC 会分化为纤毛细胞，影响上皮修复[17]；③细支气管肺泡干细胞（bronchioalveolar stem cells，BASCs）是位于细支气管导管交界处的肺常驻干细胞群，可以在肺损伤后产生并补充气道中的 CC 以及肺泡室中的Ⅰ型肺泡上皮细胞（type Ⅰ alveolar epithelial cells，ATⅠ）和Ⅱ型肺泡上皮细胞（type Ⅱ alveolar epithelial cells，ATⅡ），促进肺上皮的发育、修复和再生[18-19]；④ATⅡ是远端肺上皮的关键结构，作为 ATⅠ的祖细胞，当 ATⅠ细胞损伤时，相邻的 ATⅡ细胞会受到刺激繁殖并分化为 ATⅠ细胞，有助于肺泡上皮修复和再生[20]。见表 1。

3 COPD 患者气道上皮祖细胞的数量减少及功能障碍

越来越多的研究数据表明，COPD 患者中气道上皮祖细胞的数量明显减少[31]。通过对 COPD 稳定期和急性期患者的调查显示，在不同时期气道上皮祖细胞都存在数量减少和功能障碍[32]，表现为增殖能力下降、分化异常、修复能力受损等导致杯状细胞分泌的增多，纤毛细胞分泌减少及 ATⅠ细胞的补充不足，不能形成完整的气道上皮屏障[33-34]。在 COPD 合并支气管扩张症的患者中也有 BC 增殖减少，分化异常、上皮修复能力下降、杯状细胞分泌的增多等报道，且这类患者发生气道上皮祖细胞数量减少及功能障碍的程度与支气管扩张症呈正相关[35]，由此推断出 COPD 患者气道上皮祖细胞功能异常，导致无法修复在多种因素刺激下发生的气道损伤，并引起气道上皮功能障碍，从而进一步促进气道重塑，其中具体机制需要进一步探究。

4 COPD 患者气道上皮祖细胞的数量减少及功能障碍的可能机制

COPD 患者发生的气道上皮损伤和气道上皮祖细胞上皮修复功能障碍，充分体现出该疾病上皮损伤与修复之间失衡的病理生理特点[36]。对于目前观察到的 COPD 患者气道上皮祖细胞数量减少及功能障碍的现象，可从以下 3 个方面进行解释。

表 1 气道上皮祖细胞类型、分布及功能

细胞类型	分布	功能	参考文献
BC	气管和近端大支气管的基底膜上	具有自我更新和分化为多种气道上皮细胞的能力，细胞角蛋白 14$^+$BC 扩增并产生分泌球蛋白（secretoglobin，Scgb）1a1$^+$分泌细胞（以及其他细胞类型）可响应小鼠的萘损伤，研究发现 Wnt 信号通路激活可趋化 BC 至损伤部位，促进小鼠 BC 分化为 ATⅡ；骨形态发生蛋白 4 通过 Sma 和 Mad 相关蛋白通路（Sma and Mad related proteins pathway，Smads），诱导 BC 出现吸烟相关的异常表型，其主要特征为：细胞分化为正常粘纤毛上皮的能力明显降低，同时发生鳞状化生	［21-24］
CC	分布在支气管和细支气管中	参与分泌黏液，帮助维持气道稳态，分化的 Scgb1a1$^+$分泌细胞增殖、自我更新可转而成为肿瘤蛋白 p63 和细胞角蛋白 5 标记的双阳性基底细胞；研究表明 Scgb3a2$^+$细胞通过抑制 Notch 信号通路和激活 Wnt 信号通路向 ATⅡ细胞转化；Scgb1a1 与黏蛋白 5AC 和黏蛋白 5B 共定位，表明 CC 可以分化为杯状细胞	［17，25］
BASCs	细支气管肺泡管连接处	具有分化为细支气管细胞和肺泡细胞的能力，BASCs 被激活并对不同的肺损伤有明显的反应，并分化为多种细胞系，包括 CC、纤毛细胞、ATⅠ和 ATⅡ，用于肺再生；研究发现萘损伤 48~54 h，大量 BASCs 进入增殖状态，快速分化和增殖以补充受损的支气管上皮棒状细胞和纤毛细胞；而且 BASCs 依赖于 Notch 信号通路，在损伤后会促进向 ATⅡ细胞的分化	［18，26-27］
ATⅡ	分布于肺泡区	分化为 ATⅠ细胞等，促进肺泡以及上皮的修复和再生。研究发现在年长动物机体中，ATⅡ细胞在过渡阶段被卡住，死亡或是不停徘徊，不能分化为 ATⅠ细胞作为补充，会驱动免疫细胞的招募，导致肺纤维化的发生，而且 ATⅡ细胞会在体内和体外响应肺间质中的纤维化信号转化为基底细胞	［28-30］

4.1 COPD患者气道上皮祖细胞增殖、分化的异常

4.1.1 氧化应激导致COPD患者气道上皮祖细胞增殖、分化异常 氧化应激是COPD的重要发病机制之一。COPD患者长期暴露于香烟烟雾等有害环境因素，导致体内活性氧（reactive oxygen species，ROS）和活性氮（reactive nitrogen species，RNS）等自由基的产生增加，同时抗氧化防御系统受损，从而引发氧化应激[37]。ROS比RNS具有更高的反应活性，当ROS浓度处于较低水平时，可能诱导上皮祖细胞增殖[38-39]；而中等浓度的ROS改变上皮祖细胞的细胞周期进程，影响其正常的生长和发育[40-41]；较高的ROS浓度则可能损伤细胞内的蛋白质、DNA和RNA，干扰细胞的正常生理过程，导致细胞功能紊乱，甚至细胞死亡[42-43]。氧化应激不仅直接作用于上皮祖细胞，还会改变其周围的微环境，对上皮祖细胞所处的微环境产生影响，进而间接影响上皮祖细胞的功能和命运。氧化应激相关因素（如NOD样受体蛋白4表达增加）可导致ATⅡ向ATⅠ分化受阻[44]，因此，抗氧化剂可用于改善肺泡的再生过程，在氧化应激导致的慢性疾病中恢复ATⅡ至ATⅠ的分化过程[45]。气道上皮祖细胞通过与信号通路的相互作用，在氧化应激相关的生理和病理过程中发挥重要作用，其功能状态的改变可能影响气道上皮的完整性和功能。正常情况下，Notch信号通路参与调控气道上皮祖细胞的增殖、分化和自我更新，以维持气道上皮的完整性。如BC等上皮祖细胞依赖Notch信号通路来保持其干细胞特性，在气道受到损伤时，适当激活的Notch信号通路有助于上皮祖细胞的增殖和分化，促进气道上皮的修复[46]。然而，在COPD患者中，由于长期的慢性炎症和氧化应激等因素的影响，Notch信号通路发生异常调节，从而影响气道上皮祖细胞的正常修复功能，导致气道上皮损伤难以修复，进而促进COPD的疾病进展。另有研究表明，氧化应激通过磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）信号通路诱导miR-34a的表达，进一步降低去乙酰化酶（sirtuin，SIRT）1和6的表达[47]，而SIRT家族成员在细胞的多种生理过程中发挥重要作用，如炎症调节、细胞衰老、DNA修复、基因组稳定性和自噬等，其表达变化会影响气道上皮祖细胞的功能状态。总之，氧化应激可引起气道上皮细胞损伤，包括细胞膜损伤、蛋白质氧化修饰和DNA损伤等，进而导致气道炎症和黏液分泌增加。此外，氧化应激还可激活炎症细胞，释放更多的炎症介质，进一步加剧气道炎症反应，形成恶性循环，促进COPD的病情发展。

4.1.2 炎症因子诱导COPD患者气道上皮祖细胞增殖、分化异常 炎症是COPD的主要致病机制，涉及多种炎症细胞和炎症因子，其中上皮细胞释放促炎细胞因子白细胞介素（interleukin，IL）-8、粒细胞集落刺激因子、白三烯B4和单核细胞趋化因子蛋白1等，导致单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的募集，进而释放IL-6和肿瘤坏死因子α等炎症因子[34]，炎症因子通过影响气道上皮祖细胞的增殖和分化，导致气道修复和再生能力下降，比如BC增生、杯状细胞增生和纤毛细胞的减少等[48]，从而加剧气道炎症和损伤。如IL-6可促进小鼠基底祖细胞分化为纤毛细胞，而信号转导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）抑制剂抑制其分化，而且体外实验也验证了IL-6/STAT3信号通路通过增加多纤蛋白和叉头框蛋白J1表达以及抑制Notch信号通路促进基底祖细胞分化为纤毛细胞[49]，而过度的炎症因子聚集则就会导致其分化异常，不能促进BC向纤毛细胞的分化，导致杯状细胞的增生，从而造成气道黏液的高分泌状态；IL-11通过抑制前体细胞激活和抑制成熟肺泡上皮细胞的形成来破坏肺泡上皮细胞的再生，从而影响肺泡肺上皮的修复反应[7]；另外对于调节炎症因子的关键蛋白在气道上皮祖细胞的增殖分化中也发挥着重要作用，研究表明，高迁移率族蛋白A1具有调节炎症因子表达的作用，在正常气道分化中起着核心作用，BC中高迁移率族蛋白A1的下调减少了BC的增殖，抑制了与正常增殖和分化相关的基因表达，降低了气道上皮抵抗，从而导致COPD相关的病理变化[50]。滋养层细胞表面抗原2通过增加BC增生、上皮-间质转化和将炎症分子引入微环境来影响BC功能，从而影响COPD气道重塑[51]。总之，气道上皮损伤可以触发炎症因子的释放，而这些炎症因子反过来又会进一步损伤气道上皮，形成恶性循环，在COPD发生发展过程中发挥着重要作用。

4.2 COPD患者气道上皮祖细胞凋亡和衰老增多

4.2.1 炎症及氧化应激使COPD患者气道上皮祖细胞衰老增多 在COPD中，慢性氧化应激和炎症可引起上皮细胞过早衰老，导致上皮细胞完整性丧失，引起气道炎症和气道重塑[34]。COPD患者肺细胞表现出“衰老相关分泌表型”，其特征是衰老肺上皮细胞分泌促炎分子，如IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1和纤溶酶原激活的抑制剂-1[52]，这进一步促进了COPD的发生发展。有研究表明关键抗衰老分子SIRT1和SIRT6的缺失可能在加速衰老中很重要，由氧化应激降低磷酸酶基因引起，从而激活PI3K和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR），受PI3K-mTOR信号通路调节的miR-34a在减少SIRT1和SIRT6中起关键作用，它与拮抗剂导致其恢复，减少衰老标志物，减少衰老相关的分泌表型，并逆转COPD患者外周气道上皮细胞中的细胞周期停滞[53]。总之，炎症及氧化应激导致的COPD已被证实气道上皮细胞衰老细胞标志物的表达升高，而气道上皮祖细胞的衰老也会导致气道再生受损和持续气道炎症[54]。

4.2.2 CS暴露使COPD患者气道上皮祖细胞凋亡和衰老增多 目前已知的影响气道上皮祖细胞数量及功能的因素有很多，如年龄、缺氧、感染、吸烟等，而慢性阻塞性肺疾病的病理生理特征与有害颗粒或气体的明显暴露有着密切联系，吸烟作为COPD发生的首要危险因素，可引起机体强烈的氧化应激反应，一方面CS直接损害肺气道上皮祖细胞[55]，另一方面对气道上皮祖细胞的数量及其增殖、分化和迁移的能力也产生重要的影响，从而促进疾病进展[56]。有研究显示CS诱导的线粒体损伤稳定了线粒体外膜上的假定激酶1，假定激酶1从丰富的胞质库中募集E3泛素连接酶到线粒体，从而产生足够的线粒体自噬，从而防止受损线粒体的积累和加速

细胞衰老[57]；而且CS可诱导上皮祖细胞和成纤维细胞中细胞衰老标志物细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A的表达，肺气肿显示细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2D和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A的表达增加，所有这些都是细胞衰老标志物[58]，衰老细胞失去再生能力并阻止COPD患者气道细胞的修复，导致肺气肿的发生发展；此外，Zhang M等[59]研究发现CS通过激活MAPK信号通路促进COPD气道上皮细胞的线粒体自噬和线粒体氧化应激来介导细胞凋亡。总之，慢性CS暴露诱导的氧化应激及炎症等可能导致端粒DNA损伤和线粒体自噬等会促进细胞衰老、细胞凋亡、肺气肿和肺部炎症。

4.2.3 线粒体功能障碍使COPD患者气道上皮祖细胞凋亡和衰老增多 线粒体作为细胞的能量工厂，其功能障碍会导致细胞能量供应不足，从而影响细胞的正常功能。在COPD中，面对氧化应激和炎症反应时，这种能量供应的不足会触发气道上皮细胞的凋亡。线粒体是ROS的主要来源。ROS诱导的线粒体结构和功能异常是CS诱导的肺衰老的标志性特征[60]。受损的线粒体反过来进一步促进线粒体ROS的产生[61]。线粒体受转录后激活过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1a/1β、核因子E2相关因子2以及腺苷酸活化蛋白激酶和SIRT1信号通路，导致ROS增强和细胞衰老[62-63]。有报道提示氧化/抗氧化失衡和异常的mTOR激活导致的线粒体功能障碍与COPD气道上皮细胞有关，至少在一定程度上导致肺上皮细胞衰老加速[64]，如氧化应激可能会加速端粒缩短，导致DNA损伤反应被激活，从而通过激活人体抑癌基因和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子1A导致细胞周期停滞，但也可能激活肿瘤抑制基因p16应激诱导的衰老途径[65]。另有研究表明，在小鼠气道中，使线粒体离子肽酶1失活会损害线粒体功能，进而致使祖细胞的增殖与分化过程受阻。在生理稳态条件下，终末分化的纤毛细胞发生凋亡，并逐渐被基底祖细胞和杯状细胞替代。这一现象表明，线粒体功能受损或许会通过整合应激反应途径，对细胞凋亡、细胞增殖以及细胞迁移等过程产生影响[66]。

4.3 COPD患者DNA损伤与修复缺陷

基因多态性和表观遗传变化（包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA）可能在COPD上皮损伤后的易感性和异常修复中发挥作用[67]。基因启动子区域的DNA甲基化，是一种与基因表达水平降低密切相关的修饰。CS刺激气道上皮祖细胞时，会引发DNA甲基化状态的改变。有研究指出，在暴露于香烟烟雾提取物的COPD气道上皮细胞中，基因启动子的低甲基化会触发芳烃受体阻遏物的表达上调，这一变化进而导致芳烃受体表达受到抑制，同时增加了细胞对CS诱导的上皮细胞凋亡和坏死性凋亡的易感性[68]。当面临吸烟的慢性压力时，气道BC变得混乱，退化到更原始的状态，按照其遗传决定的行为，易受其基因组获得性改变的影响，失去再生上皮的能力，是导致COPD气道变化的主要原因[69]。家族性序列相似性基因13A主要在CC和ATⅡ中表达，该基因的变体与COPD中肺功能降低存在关联，另有研究证明，它是Wnt信号通路的抑制剂，是上皮分化的调节分子，因此其上调可能导致COPD气道中CC分化受损[70]。COPD患者DNA损伤与修复缺陷可能导致气道上皮祖细胞的功能障碍，影响它们的自我更新和分化能力，从而导致上皮损伤和修复障碍。

5 结 语

综上所述，具有上皮修复作用的气道上皮祖细胞数量减少及功能障碍在COPD的发病中起重要作用，可能是由于COPD患者气道上皮祖细胞的分化增殖异常，修复能力受损导致杯状细胞分泌的增多，纤毛细胞分泌减少及ATⅠ细胞的补充不足，不能形成完整的气道上皮网，造成气道的黏液高分泌状态；也可能是炎症、氧化应激以及线粒体功能障碍所导致的气道上皮祖细胞凋亡、衰老增多，而气道上皮祖细胞的衰老也会导致气道再生受损和持续气道炎症，影响COPD的发生发展；或是DNA损伤与修复缺陷，导致气道上皮祖细胞的功能障碍，影响它们的自我更新和分化能力，从而导致上皮损伤和修复障碍。目前，由于定义气道上皮祖细胞的表面标志物尚无统一的标准，给研究COPD中气道上皮祖细胞减少及功能障碍的机制带来了挑战，需要更多的证据阐明气道上皮祖细胞在COPD气道损伤中发挥的作用，为COPD患者的治疗及并发症的预防提供参考。

参 考 文 献

[1] Al Wachami N, Guennouni M, Iderdar Y, et al. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 297.

[2] Xu J, Zeng QY, Li SQ, et al. Inflammation mechanism and research progress of COPD[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1404615.

[3] Ferri S, Paoletti G, Pelaia C, et al. COPD and biologic treatment: state of the art[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2023, 23(4): 309-318.

[4] Davis JD, Wypych TP. Cellular and functional heterogeneity of the airway epithelium[J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(5): 978-990.

[5] Zeng ZH, Li T, Liu XM, et al. DNA dioxygenases TET2 deficiency promotes cigarette smoke induced chronic obstructive pulmonary disease by inducing ferroptosis of lung epithelial cell[J]. Redox Biol, 2023, 67: 102916.

[6] Bateman G, Guo-Parke H, Rodgers AM, et al. Airway epithelium senescence as a driving mechanism in COPD pathogenesis[J]. Biomedicines, 2023, 11(7): 2072.

[7] Kortekaas RK, Geillinger-Kästle KE, Borghuis T, et al. Interleukin-11 disrupts alveolar epithelial progenitor function[J]. ERJ Open Res, 2023, 9(3): 00679-02022.

[8] Carlier FM, Dupasquier S, Ambroise J, et al. Canonical WNT pathway is activated in the airway epithelium in chronic obstructive pulmo-

nary disease[J]. EBioMedicine, 2020, 61: 103034.

[9] Aghapour M, Raee P, Moghaddam SJ, et al. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(2): 157-169.

[10] Song Y, Fu WH, Zhang YZ, et al. Azithromycin ameliorated cigarette smoke-induced airway epithelial barrier dysfunction by activating Nrf2/GCL/GSH signaling pathway[J]. Respir Res, 2023, 24(1): 69.

[11] Eenjes E, Tibboel D, Wijnen RMH, et al. Lung epithelium development and airway regeneration[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 1022457.

[12] Carlier FM, de Fays C, Pilette C. Epithelial barrier dysfunction in chronic respiratory diseases[J]. Front Physiol, 2021, 12: 691227.

[13] Hewitt RJ, Lloyd CM. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell landscape[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(6): 347-362.

[14] Zhou YZ, Yang Y, Guo LH, et al. Airway basal cells show regionally distinct potential to undergo metaplastic differentiation[J]. Elife, 2022, 11: e80083.

[15] Rustam S, Hu Y, Mahjour SB, et al. A unique cellular organization of human distal airways and its disarray in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(9): 1171-1182.

[16] Kathiriya JJ, Brumwell AN, Jackson JR, et al. Distinct airway epithelial stem cells hide among club cells but mobilize to promote alveolar regeneration[J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(3): 346-358.

[17] Blackburn JB, Li NF, Bartlett NW, et al. An update in club cell biology and its potential relevance to chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2023, 324(5): 652-665.

[18] Jones-Freeman B, Starkey MR. Bronchioalveolar stem cells in lung repair, regeneration and disease[J]. J Pathol, 2020, 252(3): 219-226.

[19] Liu QZ, Liu K, Cui GZ, et al. Lung regeneration by multipotent stem cells residing at the bronchioalveolar-duct junction[J]. Nat Genet, 2019, 51(4): 728-738.

[20] Ruaro B, Salton F, Braga L, et al. The history and mystery of alveolar epithelial type Ⅱ cells: focus on their physiologic and pathologic role in lung[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2566.

[21] Konkimalla A, Tata A, Tata PR. Lung regeneration: cells, models, and mechanisms[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2022, 14(10): a040873.

[22] Basil MC, Katzen J, Engler AE, et al. The cellular and physiological basis for lung repair and regeneration: past, present, and future[J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(4): 482-502.

[23] Zefi O, Waldman S, Marsh A, et al. Distinctive field effects of smoking and lung cancer case-control status on bronchial basal cell growth and signaling[J]. Respir Res, 2024, 25(1): 317.

[24] Zuo WL, Yang J, Strulovici-Barel Y, et al. Exaggerated BMP4 signalling alters human airway basal progenitor cell differentiation to cigarette smoking-related phenotypes[J]. Eur Respir J, 2019, 53(5): 1702553.

[25] Okuda K, Chen G, Subramani DB, et al. Localization of secretory mucins MUC5AC and MUC5B in normal/healthy human airways[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(6): 715-727.

[26] Ciechanowicz AK, Sielatycka K, Cymer M, et al. Bone marrow-derived VSELs engraft as lung epithelial progenitor cells after bleomycin-induced lung injury[J]. Cells, 2021, 10(7): 1570.

[27] Liu K, Meng XF, Liu ZX, et al. Tracing the origin of alveolar stem cells in lung repair and regeneration[J]. Cell, 2024, 187(10): 2428-2445.

[28] Watanabe S, Markov NS, Lu ZY, et al. Resetting proteostasis with ISRIB promotes epithelial differentiation to attenuate pulmonary fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(20): e2101100118.

[29] Kathiriya JJ, Wang CQ, Zhou MQ, et al. Human alveolar type 2 epithelium transdifferentiates into metaplastic $KRT5^+$ basal cells[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(1): 10-23.

[30] Aspal M, Zemans RL. Mechanisms of ATII-to-ATI cell differentiation during lung regeneration[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3188.

[31] Day K, Ostridge K, Conway J, et al. Interrelationships among small airways dysfunction, neutrophilic inflammation, and exacerbation frequency in COPD[J]. Chest, 2021, 159(4): 1391-1399.

[32] Bostancieri N, Bakir K, Kul S, et al. The effect of multiple outgrowths from bronchial tissue explants on progenitor/stem cell number in primary bronchial epithelial cell cultures from smokers and patients with COPD[J]. Front Med(Lausanne), 2023, 10: 1118715.

[33] Raby KL, Michaeloudes C, Tonkin J, et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1201658.

[34] Dwyer DF, Ordovas-Montanes J, Allon SJ, et al. Human airway mast cells proliferate and acquire distinct inflammation-driven phenotypes during type 2 inflammation[J]. Sci Immunol, 2021, 6(56): eabb7221.

[35] Peng Y, Xu AR, Chen SY, et al. Aberrant epithelial cell proliferation in peripheral airways in bronchiectasis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 88.

[36] Wang YX, Wang L, Ma SC, et al. Repair and regeneration of the alveolar epithelium in lung injury[J]. FASEB J, 2024, 38(8): e23612.

[37] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 8416763.

[38] Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. Curr Biol, 2014, 24(10): 453-462.

[39] Gill JG, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer, oxidative stress, and metastasis[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2016, 81: 163-175.

[40] Boonstra J, Post JA. Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells[J]. Gene, 2004, 337: 1-13.

[41] Verbon EH, Post JA, Boonstra J. The influence of reactive oxygen species on cell cycle progression in mammalian cells[J]. Gene, 2012, 511(1): 1-6.

[42] Speijer D. Oxygen radicals shaping evolution: why fatty acid catabolism leads to peroxisomes while neurons do without it: $FADH_2$/NADH flux ratios determining mitochondrial radical formation were crucial for the eukaryotic invention of peroxisomes and catabolic tissue differentiation[J]. Bioessays, 2011, 33(2): 88-94.

[43] Bridge G, Rashid S, Martin SA. DNA mismatch repair and oxidative DNA damage: implications for cancer biology and treatment[J]. Cancers (Basel), 2014, 6(3): 1597-1614.

[44] Allen NC, Reyes NS, Lee JY, et al. Intersection of inflammation and senescence in the aging lung stem cell niche[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 932723.

[45] Abdel-Daim MM, Moustafa YM, Umezawa M, et al. Applications of antioxidants in ameliorating drugs and xenobiotics toxicity: mechanistic approach[J/OL]. Oxid Med Cell Longev, 2017[epub ahead of print]. doi: 10.1155/2017/4565127.

[46] Chiappara G, Di Vincenzo S, Cascio C, et al. Stem cells, Notch-1 signaling, and oxidative stress: a hellish trio in cancer development and progression within the airways. Is there a role for natural compounds?[J]. Carcinogenesis, 2024, 45(9): 621-629.

[47] Baker JR, Vuppusetty C, Colley T, et al. Oxidative stress dependent microRNA-34a activation *via* PI3Kα reduces the expression of sirtuin-1 and sirtuin-6 in epithelial cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35871.

[48] Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells[J]. Nature, 2018, 560(7720): 649-654.

[49] Liu TT, Zhang ZM, Shen WY, et al. MicroRNA let-7 induces M2 macrophage polarization in COPD emphysema through the IL-6/STAT3 pathway[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18: 575-591.

[50] Zhang HJ, Yang J, Walters MS, et al. Mandatory role of HMGA1 in human airway epithelial normal differentiation and post-injury regeneration[J]. Oncotarget, 2018, 9(18): 14324-14337.

[51] Liu QX, Li HJ, Wang Q, et al. Increased expression of TROP2 in airway basal cells potentially contributes to airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Res, 2016, 17(1): 159.

[52] Kirkland JL, Tchkonia T, Zhu Y, et al. The clinical potential of senolytic drugs[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(10): 2297-2301.

[53] Barnes PJ, Baker J, Donnelly LE. Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(5): 556-564.

[54] Sagiv A, Bar-Shai A, Levi N, et al. p53 in bronchial club cells facilitates chronic lung inflammation by promoting senescence[J]. Cell Rep, 2018, 22(13): 3468-3479.

[55] Cho WK, Lee CG, Kim LK. COPD as a disease of immunosenescence[J]. Yonsei Med J, 2019, 60(5): 407-413.

[56] Wu H, Ma HM, Wang LM, et al. Regulation of lung epithelial cell senescence in smoking-induced COPD/emphysema by microR-125a-5p *via* Sp1 mediation of SIRT1/HIF-1a[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(2): 661-674.

[57] Araya J, Tsubouchi K, Sato N, et al. PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis[J]. Autophagy, 2019, 15(3): 510-526.

[58] Rivas M, Gupta G, Costanzo L, et al. Senescence: pathogenic driver in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(6): 817.

[59] Zhang M, Fang L, Zhou L, et al. MAPK15-ULK1 signaling regulates mitophagy of airway epithelial cell in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 172: 541-549.

[60] Barnes PJ. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(5): 965.

[61] van der Vliet A, Janssen-Heininger YMW, Anathy V. Oxidative stress in chronic lung disease: From mitochondrial dysfunction to dysregulated redox signaling[J]. Mol Aspects Med, 2018, 63: 59-69.

[62] Wang CX, Zhou JD, Wang JQ, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 248.

[63] Cho SJ, Stout-Delgado HW. Aging and lung disease[J]. Annu Rev Physiol, 2020, 82: 433-459.

[64] Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD[J]. J Clin Invest, 2014, 124(9): 3987-4003.

[65] Birch J, Barnes PJ, Passos JF. Mitochondria, telomeres and cell senescence: implications for lung ageing and disease[J]. Pharmacol Ther, 2018, 183: 34-49.

[66] Xu L, Tan CT, Barr J, et al. Context-dependent roles of mitochondrial LONP1 in orchestrating the balance between airway progenitor versus progeny cells[J]. Cell Stem Cell, 2024, 31(10): 1465-1483.

[67] Sundar IK, Rahman I. Gene expression profiling of epigenetic chromatin modification enzymes and histone marks by cigarette smoke: implications for COPD and lung cancer[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(6): 1245-1258.

[68] Chen Q, Nwozor KO, van den Berge M, et al. From differential DNA methylation in COPD to mitochondria: regulation of AHRR expression affects airway epithelial response to cigarette smoke[J]. Cells, 2022, 11(21): 3423.

[69] Crystal RG. Airway basal cells. The "smoking Gun" of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(12): 1355-1362.

[70] Lin X, Li YJ, Gong L, et al. Tempo-spatial regulation of the Wnt pathway by FAM13A modulates the stemness of alveolar epithelial progenitors[J]. EBioMedicine, 2021, 69: 103463.

（**收稿**：2024-11-17；**修回**：2025-02-20；**录用**：2025-02-24）

（责任编辑：曾　玲）

本文引用格式：

苏　苗，李金田，洪　涛. 气道上皮祖细胞在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(12)：1689-1694.