

细胞衰老在特发性肺纤维化中的作用及机制研究进展

韦建茂,高胜兰,宋泽庆,刘刚
广东医科大学湛江校区,广东 湛江 524000

【摘要】 特发性肺纤维化(IPF)是一种不明原因的慢性进行性间质性肺炎,年龄是其独立的高危因素。随着年龄增长,衰老细胞积累,已有多种证据表明细胞衰老可通过衰老相关分泌表型(SASP)、端粒功能障碍、线粒体功能障碍、DNA损伤、表观遗传学改变、炎症反应和蛋白质稳态失衡等多种机制来促进IPF的发生发展。本文就细胞衰老在IPF中的作用和机制进行总结概述,不仅能够加深对IPF发病机制的认识,同时也能为IPF的预防、诊断和治疗提供理论支撑。

【关键词】 细胞衰老;特发性肺纤维化;衰老相关分泌表型;端粒功能障碍;DNA损伤

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)05-637-06

Role and mechanism of cellular senescence in idiopathic pulmonary fibrosis: research progress at home and abroad. WEI Jian-mao, GAO Sheng-lan, SONG Ze-qing, LIU Gang. Guangdong Medical University (Zhanjiang Campus), Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an unexplained chronic and progressive interstitial pneumonia. Age is an independent risk factor for IPF. With the age increases, aging cells continue to accumulate. There is a variety of evidence that cellular senescence can promote the occurrence and development of IPF through senescence-associated secretory phenotype (SASP), telomere dysfunction, mitochondrial dysfunction, DNA damage, epigenetic changes, inflammatory response, protein homeostasis imbalance, and other mechanisms. This paper summarizes the role and mechanism of cell senescence in IPF, which not only can deepen the understanding of the pathogenesis of IPF, but also provide theoretical support for the prevention, diagnosis and treatment of IPF.

【Key words】 Cellular senescence; Idiopathic pulmonary fibrosis; SASP; Telomere dysfunction; DNA damage

基金项目:国家自然科学基金(编号:81570062)

通讯作者:刘刚,教授,主任医师,博士,E-mail:gangliu11@gdmu.edu.cn;宋泽庆,教授,主任医师,研究生导师,E-mail:1347240737@qq.com

- and MMP-9 promoter polymorphisms and susceptibility to salivary gland cancer [J]. J BUON, 2016, 21(3): 597-602.
- [31] TSAI CW, CHANG WS, GONG CL, et al. Contribution of matrix metalloproteinase-1 genotypes, smoking, alcohol drinking and areca chewing to nasopharyngeal carcinoma susceptibility [J]. Anticancer Res, 2016, 36(7): 3335-3340.
- [32] SUN KT, TSAI CW, CHANG WS, et al. The contribution of matrix metalloproteinase-1 genotype to oral cancer susceptibility in Taiwan [J]. In Vivo 2016, 30(4): 439-444.
- [33] NISHIZAWA R, NAGATA M, NOMAN AA, et al. The 2G allele of promoter region of matrix metalloproteinase-1 as an essential pre-condition for the early onset of oral squamous cell carcinoma [J]. BMC Cancer, 2007, 7: 187.
- [34] ALAAHO R, KAHARI VM. Collagenases in cancer [J]. Biochimie, 2005, 87(3): 273-286.
- [35] PRICE SJ, GREAVES DR, WATKINS H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation [J]. J Biol Chem, 2001, 276(10): 7549-7558.
- [36] NELSON AR, FINGLETON B, ROTHENBERG ML, et al. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(5): 1135-1149.
- [37] BIRKEDAL-HANSEN B, PAVELIC ZP, GLUCKMAN JL, et al. MMP and TIMP gene expression in head and neck squamous cell carcinomas and adjacent tissues [J]. Oral Dis, 2000, 6(6): 376-382.
- [38] KADER AK, SHAO L, DINNEY CP, et al. Matrix metalloproteinase polymorphisms and bladder cancer risk [J]. Cancer Res, 2006, 66(24): 11644-11648.
- [39] OKAMOTO K, ISHIDA C, IKEBUCHI Y, et al. The genotypes of IL-1 beta and MMP-3 are associated with the prognosis of HCV-related hepatocellular carcinoma [J]. Intern Med, 2010, 49(10): 887-895.
- [40] VAIRAKTARIS E, VASSILIOU S, NKENKE E, et al. A metalloproteinase-9 polymorphism which affects its expression is associated with increased risk for oral squamous cell carcinoma [J]. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(4): 450-455.
- [41] XING LL, WANG ZN, JIANG L, et al. Matrix metalloproteinase-9-1562C>T polymorphism may increase the risk of lymphatic metastasis of colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(34): 4626-4629.

(收稿日期:2018-10-13)

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种不明原因的慢性进行性间质性肺疾病,年龄是其独立的高危因素,随着年龄增长,衰老细胞在体内积累。大量的研究表明,细胞衰老在 IPF 发病中起着重要作用,针对衰老细胞的治疗可能成为 IPF 治疗的潜在方法。

1 IPF 的概述

肺纤维化是各种弥漫性实质性肺病的终末阶段,主要病理特征是胞内基质过度沉积和肺结构的破坏,最终导致呼吸衰竭。IPF 是一种最常见的肺纤维化,是不明原因的慢性进行性间质性肺炎,占间质性肺病的 20%~30%,主要发生在老年人,病变局限于肺部,肺组织学和/或胸部高分辨率 CT (HRCT)的特征表现为普通型间质性肺炎(UIP)^[1]。目前,肺移植仍是治疗严重 IPF 患者的主要手段。

在美国,IPF 的发病率估计为 12/10 万,随着年龄的增加,其发病率逐渐增加^[1-2]。现有数据表明,IPF 发病率诊断年龄通常介于 50~85 岁,男女发病率比例约为 2:1。我国作为一个老龄化严重的国家,目前 IPF 患者数也是逐年增加。因此,探讨 IPF 可能的发病原因并提出有效的治疗策略迫在眉睫。

2 细胞衰老的概述

生物学家将衰老定义为年龄相关的内在生理功能下降,导致与年龄相关的死亡率增加和年龄相关生殖再生率下降。证据表明衰老细胞在衰老的组织中积累。细胞衰老通常被定义为不可逆的细胞周期停滞,导致年龄相关的细胞固有功能的丧失,如细胞分裂复制、细胞内和细胞间的运输及通讯功能丧失^[3]。当细胞衰老时,细胞结构的变化主要表现为体积增大、细胞核凹陷、核膜崩解、染色质结构变化和线粒体减少等;功能上的退化性变化主要表现为细胞的复制能力丢失、细胞周期停滞、应激原敏感性降低、细胞周期基因表达下调、细胞周期抑制因子和其他衰老相关基因表达上调。细胞衰老的同时常伴随着衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的产生。SASP 包括促炎细胞因子、生长因子、趋化因子和基质重塑酶(如金属蛋白酶)等^[3]。SASP 可以导致机体慢性低度炎症和疾病,并可以反作用于衰老细胞及其邻近细胞加速它们的衰老进程。细胞衰老还可导致具有再生能力的组织干细胞减少、萎缩和损伤修复及再生功能障碍,从而引起衰老相关疾病^[4-5]。随着年龄的增长,衰老细胞积累,肺部结构和功能明显下降,表明细胞衰老可能影响肺相关疾病的发生发展^[6]。越来越多的证据表明细胞衰老可能直接导致许多与年龄相关的呼吸系统疾病,最常见的是 IPF^[5,7]。

3 IPF 与细胞衰老

越来越多的证据表明在 IPF 发病机制中存在加速

的衰老机制,包括细胞衰老。有研究报道,在 IPF 患者的支气管上皮中,细胞衰老相关的 p21 和 β -半乳糖苷酶阳性的细胞数量增加^[8]。另外一项针对 IPF 患者离体肺组织的研究发现,肺泡上皮细胞细胞周期抑制剂 p16 和 p21 水平升高,并且, p16 水平与肺部一氧化碳弥散能力呈负相关,提示 p16 与 IPF 发展密切相关^[9]。IPF 成纤维细胞也出现积累的衰老细胞,其中 β -半乳糖苷酶, p21、p16、p53 和 SASP 相关的细胞因子的表达更高,并且增殖、凋亡减少^[10-11]。小鼠肺纤维化模型中也观察到了类似的结果。综上,细胞衰老与 IPF 关系密切,但是,它参与 IPF 发展的方式和程度仍不确定,需要进一步研究探讨。

3.1 SASP 细胞衰老通常伴随着衰老相关分泌表型(SASP)的产生。SASP 包括促炎细胞因子(如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8)、生长因子(如 HGF、TGF- β 和 GM-CSF)、趋化因子(如 CXCL-1/3 和 CXCL-10)和基质重塑酶(如金属蛋白酶)等^[3,5,12]。SASP 可通过自分泌和旁分泌介导加重细胞衰老程度和范围。研究表明,大量 SASP 因子能驱动病理性修复反应,这可能导致纤维化。IPF 肺中的成纤维细胞和肌成纤维细胞呈现出应激和衰老的表型,分泌一系列因子,包括 TGF- β 、IL-6 和 MMP12,在调节 IPF 的纤维化和炎症方面具有重要的作用^[11],表明 SASP 是 IPF 病理学的重要介质。有研究指出衰老的肺泡二型上皮细胞(AEC2s)表达 SASP,如血小板衍生生长因子(PDGF)、TGF- β 、肿瘤坏死因子(TNF)、内皮素-1,连接组织生长因子(CTGF)、骨桥蛋白和趋化因子配体 12(CXCL12),诱导 IPF 肺成纤维细胞/肌成纤维细胞大量增殖和活化^[13],导致基底膜破坏(BM)和细胞外基质(ECM)生产,最终导致肺纤维化。其中, TGF- β 可能是最强的促纤维化因子。大量数据表明, TGF- β 在 IPF 肺组织中产生增加,并且增强的 TGF- β 信号传导和其下游分子如 Smad3 在 IPF 病理过程中扮演重要角色^[3]。

3.2 端粒功能障碍 正常衰老常伴随着端粒磨损,而病理性端粒功能障碍加速了小鼠和人类的衰老。端粒是位于真核细胞染色体末端的核糖核蛋白结构^[14],由一系列 DNA 重复序列(TTAGGG)和一些结合蛋白质复合物组成,能够保护染色体末端并控制端粒酶功能。端粒酶是一种核蛋白逆转录酶,可在染色体末端添加端粒重复序列,由端粒酶逆转录酶(TERT)和 RNA 组分(TERC)构成,后者可为端粒延长提供模板。端粒随着细胞分裂次数增多而逐渐缩短,从而诱导复制性衰老,当端粒达到非常短的长度时,会触发持续性 DNA 损伤反应的激活,并随后诱导细胞衰老或凋亡^[15],从而导致相关疾病发生。IPF 现在被认为是一种最常见的端粒介导的衰老相关疾病^[16]。端粒酶基因

突变是诱导家族性 IPF 最常见的原因。有研究表明, 8%~15% 家族性 IPF 患者 TERT 或 TERC 基因的编码区发生杂合子突变^[17-20]。而在端粒酶不发生突变的情况下, 在散发 IPF 病例中也能观察到端粒缩短现象^[18-19, 21]。研究指出, 端粒缩短可激活肺部 TGF- β /Smad3 信号, 增强脂多糖和博来霉素诱导的肺纤维化^[10]。DEGRYSE 等^[22]发现 TERC 敲除小鼠的肺泡变薄、体积增大, AEC2s 数量明显减少、出现 DNA 损伤及细胞凋亡, 而 AEC1s 表现正常, 表明端粒酶缺陷引起 AEC2s 增殖障碍, 抑制 IPF 肺损伤后修复, 促进肺纤维化过程。另一项研究表明, TERT 或 TERC 敲除小鼠经气管内滴注低剂量博来霉素 (BLM) 后, 尽管小鼠肺泡上皮细胞端粒缩短, 但是肺纤维化并未加重^[22], 而增加其他刺激因素时, 可导致肺纤维化发生。提示在端粒酶缺乏导致端粒短的情况下, 可能还需要额外的损伤来发展成肺纤维化, 如遗传或环境因素。然而, 另有研究报道, BLM 诱导的肺损伤和纤维化的小鼠模型中发现端粒酶活性增加, 抑制端粒酶活性可抑制 BLM 诱导的小鼠肺成纤维细胞向肌成纤维细胞分化^[23]。这种诱导的端粒酶活性的致病意义尚不清楚, 但这种活性可能为肺间质细胞 (成纤维细胞/肌成纤维细胞) 提供生存优势, 导致其增殖增加、凋亡减少, 可能有助于间充质反应的持续存在^[23]。POVEDANO 等^[15]发现敲除 AEC2s 中端粒重复结合因子 1 (TRF1, shelterin 六蛋白质复合物成分), 可引起小鼠肺部严重的端粒功能障碍, 并通过诱导 DNA 损伤和上调细胞周期抑制蛋白 p21/p53, 损伤 AEC2s, 而诱导小鼠肺纤维化。虽然端粒功能障碍似乎并不能解释大多数家族性肺纤维化病例, 但端粒缩短作为一个过程可能仍然有助于肺纤维化的发生发展。

3.3 线粒体功能障碍 线粒体功能对衰老过程有着重要影响, 可能是细胞衰老的促炎介质的主要贡献者。伴随老化而发生的线粒体功能障碍会促进细胞衰老 (MiDAS), 降低细胞内 NAD⁺/NADH 比率, 导致细胞生长停滞, 并通过 AMPK 介导的 p53 激活 IL-1 相关的 SASP^[24], 损害组织结构和功能。衰老的线粒体自由基理论认为, 随着衰老而发生的进行性线粒体功能障碍导致活性氧 (ROS) 的产生增加, 反过来导致线粒体功能进一步恶化和更多细胞衰老。已经在 IPF 肺 AEC2s 和肺成纤维细胞中发现功能失调的线粒体。IPF 中观察到的上皮细胞损伤与线粒体 ROS 增加有关^[25]。线粒体 ROS 也被证明对缺氧诱导的肺泡上皮-间质转化至关重要^[25-26]。肺泡巨噬细胞可能通过产生过量的 ROS 和 SASP 相关细胞因子, 如 IL-1 和 IL-8, 以及血小板衍生生长因子和 TGF- β_1 , 在 IPF 中发挥关键作用^[27]。IPF 肺成纤维细胞中也可观察到线粒体功能障碍和加速的细胞衰老。线粒体自噬缺陷也

被报道与 IPF 有密切联系。研究表明, IPF 患者 AEC2s 中积聚大量形态异常和功能障碍的线粒体, 并且这种异常表型与内质网应激标记物的上调相关。其中, IPF 患者肺上皮细胞中的线粒体功能障碍和细胞衰老诱导的 PINK1 低表达相关^[28]。PINK1 被认为在维持线粒体的形态和功能方面发挥重要作用, 并可通过自噬选择性降解受损线粒体。敲除 PINK1 的 AEC2s 可表现出自发的线粒体功能障碍, 并且很早就开始出现线粒体肿大和肿胀的趋势^[28], 而促纤维化因子, TGF- β 、FGF2 表达升高, 对肺损伤和随后的纤维化的易感性增加。年龄相关的肺老化, 肺上皮细胞对 ER 应激非常敏感, 可以触发 PINK1 下调和下游效应, 包括线粒体功能障碍, 导致细胞凋亡增加和促纤维化反应的激活。更有研究报道 PINK1 的缺乏是导致 IPF 患者肺的 AEC2s 中功能失调的线粒体积累的基本机制^[28]。线粒体功能障碍通过线粒体 ROS 产生, 异常的线粒体动力学, 缺陷的电子传递链, 不平衡的生物能量学, 激活的 AMPK, 降低的 NAD⁺ 水平, 改变的代谢和失调的线粒体钙稳态, 有助于建立不可逆的生长停滞, 导致细胞衰老。

3.4 DNA 损伤 使用体外培养细胞的早期研究表明, 各种形式的 DNA 损伤的发生导致衰老。DNA 损伤的年龄依赖性积累可能导致老年组织中衰老细胞的积累, 并且还降低干细胞的增殖功能, 抑制损伤后修复, 从而促进 IPF 发生。KORFEI 等^[29]发现, IPF 肺组织中未折叠蛋白反应 (UPR)、热休克蛋白和 DNA 损伤应激标记物表达增加, 提示存在 DNA 损伤反应。细胞衰老相关的 p53 和 p21 表达上调与 IPF 肺上皮细胞的慢性 DNA 损伤有关, 介导 G1 停滞或凋亡。线粒体 DNA 修复酶如 8^{OH} 鸟嘌呤 DNA 糖基化酶 (Ogg1) 在石棉诱导的肺纤维化中被激活, 抑制肺上皮细胞的氧化应激和细胞凋亡^[30]。总之, 这些研究表明肺的不同细胞类型显示出慢性 DNA 损伤反应的证据。此外, 观察到肺纤维化可能在缺乏 DNA 修复途径的儿科患者中发展, 进一步支持了 DNA 修复途径缺陷的概念^[31]。

3.5 表观遗传学改变 有多种证据表明衰老伴随着表观遗传变化, 涉及染色质结构中的几种可逆修饰, 主要包括 DNA 甲基化, 组蛋白乙酰化和微小 RNA (microRNA) 调节。各种表观遗传改变发生在衰老过程, 并与许多复杂的年龄相关疾病有关, 包括 IPF。在一项涉及 94 例 IPF 患者和 67 名对照的研究中, 在全基因组范围内发现了 2 130 个差异甲基化^[32]。DNA 甲基化改变引起大量基因的遗传学改变, 其中经典途径是 CXCR4、凝血酶、WINT、 β -catenin 和上皮黏附连接信号通路。异常的 DNA 甲基化可以沉默或激活驱动纤维化过程的基因表达^[33]。并且, DNA 甲基化诱导成

纤维细胞大量分化为肌成纤维细胞,并导致过多的胶原基质沉积^[34]。一些研究已经在 DNA 甲基化水平上鉴定出可能参与 IPF 发病机制的基因表达的表现遗传学改变,即 p14 (也称为 ARF)、SMA 和 THY1 (也称为 CD90)^[35]。细胞衰老过程中也会发生组蛋白乙酰化。目前,关于组蛋白乙酰化在 IPF 中的报道较少。研究发现,IPF 中组蛋白 H3、H4 乙酰化减少可降低成纤维细胞中环加氧酶 2 (COX-2) 表达,从而使前列腺素 E2 (PGE-2) 合成减少,而后者可有效抑制成纤维细胞活化^[36]。此外,编码 caveolin-1 (TGF 信号的重要调节因子) 的基因通过涉及组蛋白修饰的表现遗传机制,特别是 H3K4Me3,在 IPF 成纤维细胞中主动沉默^[37]。组蛋白去乙酰化和增加的 H3K9Me3 水平也被认为是导致肿瘤坏死因子受体超家族成员 6 (TNFR6; 也称为 FAS) 表达下降和对 TNFR6 介导的纤维化肺成纤维细胞凋亡抵抗的原因,这可能导致活化的成纤维细胞清除率降低^[38]。微小 RNA 是转录后调节因子,其与特定序列结合,阻断翻译或引起靶信使 RNA 的降解,从而导致基因沉默。在细胞衰老期间,多种 microRNA 的表达发生改变,这些失调的 microRNA 可能通过共同的转录调节剂来协调。许多 microRNA 被证实在 IPF 肺中也发生上调或下调^[38-41],主要影响上皮细胞和成纤维细胞的功能,参与肺纤维化。如 hsa-miR-17-92 的表达水平 IPF 患者的肺以及博来霉素处理的小鼠的 R 肺中显著降低^[42]。Let-7d 在 IPF 肺中表达也下调,并可能调节高迁移率族蛋白 A2 的表达,增强 EMT,从而促进肺纤维化^[43]。IPF 成纤维细胞中 miR-21 的表达增加通过靶向抑制 Smad7 增强 TGF- β_1 诱导的激活,从而加重纤维化^[39]。相比之下,来自 IPF 患者的 AEC2s 中衰老相关的 miRNAs miR-34a、miR-34b 和 miR-34c 的水平增加^[44]。

3.6 炎症反应 细胞衰老常伴随着衰老相关的全身性低度炎症、免疫功能降低、免疫调节机制受损和/或自身免疫增加。衰老细胞促炎因子(如 IL-1、IL-6、TNF- α 、PGE2 等)与抗炎因子分泌失衡,最终出现促炎反应过度,导致细胞炎症性衰老。随着年龄增长,衰老细胞堆积,炎症因子分泌增多,可导致炎症衰老相关疾病。尽管炎症在纤维化中的确切作用仍有争议,但有明确的证据表明在纤维化疾病如 IPF 中也存在慢性炎症^[45]。IPF 患者肺中存在活化的炎症细胞,如肺泡巨噬细胞和中性粒细胞^[46]。这些吞噬细胞可能参与 ROS 介导的上皮细胞损伤。此外,IPF 患者肺组织显示活化的非增殖性 T 细胞和 B 细胞的积累,具有滤泡样树突状细胞聚集^[47-48]。这些炎症细胞可产生大量的细胞因子,如 TGF- β 、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-12、IL-1、MCP 等,形成复杂的细胞因子网

络,调控肺泡上皮细胞凋亡和间质成纤维细胞的增殖,最终促进肺纤维化的形成^[49-50]。

3.7 蛋白质稳态异常 蛋白质稳态是指细胞内蛋白质的分子合成、结构与功能成熟、蛋白质质量控制、折叠修饰、定位转运等复杂过程的动态平衡^[51]。有研究表明,蛋白质稳态在 IPF 和其他肺部疾病的发展中起着重要作用。在 IPF 中,蛋白质抑制机制主要通过其对 AEC2s 的影响发挥作用。内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激通过激活促凋亡途径促进纤维化重塑。自噬是一种有助于维持细胞器和蛋白质的合成、降解和再循环以满足代谢需求的稳态平衡的过程,在细胞衰老和分化中起着重要的调节作用。自噬不足能够诱导肺成纤维细胞上皮细胞衰老和肌成纤维细胞分化的加速,导致肺纤维化。随着年龄的增长,各种 ROS 在衰老细胞中积聚,细胞内自噬机制的功能障碍,导致氧化应激。涉及肺活检标本的研究表明,ER 应激与 IPF 的发病机制有关,IPF 患者中发现表面活性蛋白 C 的致病突变,导致 AEC2s 中错误折叠的基因产物^[52]。ER 应激和未折叠蛋白反应通过调节 AEC 凋亡、EMT、肌成纤维细胞分化和 M2 巨噬细胞极化与肺纤维化相关^[53]。另一项研究显示,衰老的小鼠肺 AEC2s 对 ER 应激的易感性增加,异常的 ER 应激导致氧化应激增加、错误折叠蛋白质聚集,最终导致凋亡增加,这使小鼠在受到二重打击如疱疹病毒感染后更易于发生纤维化^[54]。多种因素导致受损肺中的氧化应激,这可能损害蛋白质稳态。环境毒素(如烟草,职业暴露)可通过诱导 ER 应激,线粒体电子传递或酶系统的解偶联以及 NADPH 氧化酶(NOX),尤其是 NADPH 氧化酶-4 (NOX4) 的产生来诱导 ROS^[55]。ROS 促进气道上皮细胞的凋亡,并引发细胞因子和生长因子如 TGF- β 的产生,这可能在侵袭性肌成纤维细胞的分化和胶原沉积中起重要作用,并可能损害抗氧化防御。上皮细胞对细胞凋亡的易感性可能受表面活性剂,端粒酶和黏蛋白基因突变的影响。

4 靶向衰老的 IPF 治疗

细胞衰老在 IPF 中扮演重要角色,暗示着衰老细胞在 IPF 治疗中的潜在价值。SCHAFFER 等^[11]利用溶血性槲皮素(DQ),在小鼠发生肺纤维化早期,选择性地消除衰老的成纤维细胞能够改善小鼠肺功能。另一研究报道,用 ABT-263 (一种选择性杀死衰老的 II 型肺泡上皮细胞的溶血剂)治疗后可逆转 γ 照射诱导的小鼠肺纤维化^[56]。去除衰老细胞能够降低 IPF 患者 SASP 因子包括 IL-6、TGF- β 和 MMP12 的表达,减少促纤维化反应。

端粒酶活化可能暗示了另一种有效的治疗肺纤维化的方法。近期一项研究表明,在低剂量博来霉素

损伤和短端粒的肺纤维化的小鼠模型中,给予端粒酶过表达载体 AAV9 治疗(AAV9 优先靶向再生肺泡 II 型细胞),1~3 周显示出改善的肺功能和较低的炎症和纤维化。8 周后纤维化改善或消失。AAV9-Tert 治疗导致更长的端粒和 AEC2s 细胞增殖,以及更低的 DNA 损伤、细胞凋亡和衰老^[57]。

5 结论

虽然间质性肺病可影响年轻人和老年人,但衰老是肺纤维化的重要危险因素,细胞衰老在 IPF 发病中扮演重要角色。IPF 是一种进行性和致命性的疾病,并且没有有效的治疗方法。了解衰老及细胞衰老的生物学过程将促进对肺纤维化发生及其进展的认识;同时为设计和开发更有效的 IPF 治疗手段提供理论依据。

参考文献

- [1] RYU JH, MOUA T, DANIELS CE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(8): 1130-1142.
- [2] HUTCHINSON J, FOGARTY A, HUBBARD R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(3): 795-806.
- [3] OVADYA Y, KRIZHANOVSKY V. Senescent cells: SASpected drivers of age-related pathologies [J]. *Biogerontology*, 2014, 15(6): 627-642.
- [4] CHILOSI M, CARLONI A, ROSSI A, et al. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema [J]. *Transl Res*, 2013, 162(3): 156-173.
- [5] SELMAN M, PARDO A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(10): 1161-1172.
- [6] JANSSENS JP, PACHE JC, NICOD LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing [J]. *Eur Respir J*, 1999, 13(1): 197-205.
- [7] BIRCH J, BARNES PJ, PASSOS JF. Mitochondria, telomeres and cell senescence: Implications for lung ageing and disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 183(1): 34-49.
- [8] MINAGAWA S, ARAYA J, NUMATA T, et al. Accelerated epithelial cell senescence in IPF and the inhibitory role of SIRT6 in TGF-beta-induced senescence of human bronchial epithelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(3): 391-401.
- [9] 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): 30-45.
- [10] ALVAREZ D, CARDENES N, SELLARES J, et al. IPF lung fibroblasts have a senescent phenotype [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(6): 1164-1173.
- [11] SCHAFER MJ, WHITE TA, IJIMA K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 14532: 1-11.
- [12] 郭慧宁, 凌霜, 刘俊, 等. 衰老相关分泌表型的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(11): 1505-1509.
- [13] KING TE JR., PARDO A, SELMAN M. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1949-1961.
- [14] ARMANIOS M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 996-1002.
- [15] POVEDANO JM, MARTINEZ P, FLORES JM, et al. Mice with pulmonary fibrosis driven by telomere dysfunction [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(2): 286-299.
- [16] ARMANIOS M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Mutat Res*, 2012, 730(1-2): 52-58.
- [17] WOLTERS PJ, COLLARD HR, JONES KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9(1): 157-179.
- [18] CRONKHITE JT, XING C, RAGHU G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7): 729-737.
- [19] ARMANIOS MY, CHEN JJ, COGAN JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(13): 1317-1326.
- [20] TSAKIRI KD, CRONKHITE JT, KUANG PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(18): 7552-7557.
- [21] ALDER JK, CHEN JJ, LANCASTER L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(35): 13051-13056.
- [22] DEGRYSE AL, XU XC, NEWMAN JL, et al. Telomerase deficiency does not alter bleomycin-induced fibrosis in mice [J]. *Exp Lung Res*, 2012, 38(3): 124-134.
- [23] LIU T, CHUNG MJ, ULLENBRUCH M, et al. Telomerase activity is required for bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3800-3809.
- [24] WILEY CD, VELARDE MC, LECOT P, et al. Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 303-314.
- [25] KURUNDKAR A, THANNICKAL VJ. Redox mechanisms in age-related lung fibrosis [J]. *Redox Biol*, 2016, 9(1): 67-76.
- [26] HARA H, ARAYA J, ITO S, et al. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(10): 737-746.
- [27] YE Q, DALAVANGA Y, POULAKIS N, et al. Decreased expression of haem oxygenase-1 by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(5): 1030-1036.
- [28] BUENO M, LAI YC, ROMERO Y, et al. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 521-538.
- [29] KORFEI M, SCHMITT S, RUPPERT C, et al. Comparative proteomic analysis of lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and lung transplant donor lungs [J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(5): 2185-2205.
- [30] LIU G, BERI R, MUELLER A, et al. Molecular mechanisms of asbestos-induced lung epithelial cell apoptosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 188(2): 309-318.
- [31] KROPSKI JA, LAWSON WE, YOUNG LR, et al. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6(1): 9-17.
- [32] YANG IV, PEDERSEN BS, RABINOVICH E, et al. Relationship of DNA methylation and gene expression in idiopathic pulmonary fibro-

- sis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(11): 1263-1272.
- [33] ZHANG X, HU M, LYU X, et al. DNA methylation regulated gene expression in organ fibrosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(9): 2389-2397.
- [34] RABINOVICH EI, KAPETANAKI MG, STEINFELD I, et al. Global methylation patterns in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e33770.
- [35] SANDERS YY, PARDO A, SELMAN M, et al. Thy-1 promoter hypermethylation: a novel epigenetic pathogenic mechanism in pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(5): 610-618.
- [36] COWARD WR, WATTS K, FEGHALI-BOSTWICK C A, et al. Defective histone acetylation is responsible for the diminished expression of cyclooxygenase 2 in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(15): 4325-4339.
- [37] SANDERS YY, LIU H, SCRUGGS AM, et al. Epigenetic Regulation of Caveolin-1 Gene Expression in Lung Fibroblasts [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(1): 50-61.
- [38] HUANG SK, SCRUGGS AM, DONAGHY J, et al. Histone modifications are responsible for decreased Fas expression and apoptosis resistance in fibrotic lung fibroblasts [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: 1-8.
- [39] LIU G, FRIGGERI A, YANG Y, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1589-1597.
- [40] PANDIT KV, MILOSEVIC J, KAMINSKI N. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Transl Res*, 2011, 157(4): 191-199.
- [41] YANG S, BANERJEE S, DE FREITAS A, et al. Participation of miR-200 in pulmonary fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(2): 484-493.
- [42] DAKHLALLAH D, BATTE K, WANG Y, et al. Epigenetic regulation of miR-17~92 contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 397-405.
- [43] PANDIT KV, CORCORAN D, YOUSEF H, et al. Inhibition and role of let-7d in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(2): 220-229.
- [44] DISAYABUTR S, KIM EK, CHA SI, et al. miR-34 miRNAs Regulate Cellular Senescence in Type II Alveolar Epithelial Cells of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): 1-15.
- [45] STRIETER RM. Con: Inflammatory mechanisms are not a minor component of the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(9): 1206-1207.
- [46] ADHYATMIKA A, PUTRI KS, BELJAARS L, et al. The Elusive Antifibrotic Macrophage [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2015, 81: 1-11.
- [47] NUOVO GJ, HAGOOD JS, MAGRO CM, et al. The distribution of immunomodulatory cells in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(3): 416-433.
- [48] XUE J, KASS DJ, BON J, et al. Plasma B lymphocyte stimulator and B cell differentiation in idiopathic pulmonary fibrosis patients [J]. *J Immunol*, 2013, 191(5): 2089-2095.
- [49] SHUM AK, ALIMOHAMMADI M, TAN CL, et al. BPIFB1 is a lung-specific autoantigen associated with interstitial lung disease [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(206): 39-59.
- [50] KAHLOON RA, XUE J, BHARGAVA A, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7): 768-775.
- [51] KOGA H, KAUSHIK S, CUERVO AM. Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control [J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10(2): 205-215.
- [52] LAWSON WE, CROSSNO PF, POLOSUKHIN VV, et al. Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(6): 1119-1126.
- [53] TANJORE H, BLACKWELL TS, LAWSON WE. Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(8): 721-729.
- [54] TORRES-GONZALEZ E, BUENO M, TANAKA A, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in age-related susceptibility to lung fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(6): 748-756.
- [55] OSBORN-HEAFORD HL, RYAN AJ, MURTHY S, et al. Mitochondrial Rac1 GTPase import and electron transfer from cytochrome c are required for pulmonary fibrosis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(5): 3301-3312.
- [56] PAN J, LI D, XU Y, et al. Inhibition of Bcl-2/xl With ABT-263 Selectively Kills Senescent Type II Pneumocytes and Reverses Persistent Pulmonary Fibrosis Induced by Ionizing Radiation in Mice [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(2): 353-361.
- [57] SVEHLA C. Some findings on hypercoagulation mechanisms in relation to atherosclerosis [J]. *Rev Czech Med*, 1969, 15(2): 65-78.

(收稿日期:2019-01-15)