

• 综 述 •

细胞衰老与特发性肺纤维化相关机制的研究进展*

谈华栋, 刘明远, 伍旭, 詹峰 综述, 倪吉祥[△] 审校

(三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院西陵院区呼吸与危重症医学科, 湖北宜昌 443003)

[摘要] 特发性肺纤维化(IPF)是一种随着年龄增长逐渐加重,主要表现为活动性呼吸困难,进行性加重,且不可逆的疾病。细胞衰老是衰老的标志,其定义是响应细胞损伤和压力而稳定退出细胞周期。在 IPF 中,导致细胞衰老的机制包括端粒功能障碍、DNA 损伤、细胞衰老表型、线粒体功能障碍、炎症反应及自噬失调等,随着对衰老相关的研究进步,IPF 与细胞衰老的研究也愈演愈烈,该文就这些因素与 IPF 的发生发展关系进行综述。

[关键词] 特发性肺纤维化; 细胞衰老; 端粒; 线粒体功能障碍; 自噬; 内质网应激; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.023 **中图法分类号:**R563.9

文章编号:1009-5519(2024)06-1011-06 **文献标识码:**A

Research progress on the mechanism of cell senescence associated with idiopathic pulmonary fibrosis*

TAN Huadong, LIU Mingyuan, WU Xu, ZHAN Feng, NI Jixiang[△]

(The First Clinical Medical College, Three Gorges University/the Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First College of Clinical Medical Science, Yichang, Hubei 443003, China)

[Abstract] Idiopathic pulmonary fibrosis(IPF) is an irreversible disease that gradually increases with age, mainly manifested as active dyspnea and progressive progressive worsening, and irreversible. Cell senescence is a sign of aging, which is defined as a stable exit from the cell cycle in response to cell damage and stress. In IPF, the mechanisms that lead to cell senescence include telomere dysfunction, DNA damage, cell senescence phenotype, mitochondrial dysfunction, inflammatory response and autophagy disorder. With the progress of aging-related research, the relationship between IPF and cell senescence has become more and more intense. This article reviewed the relationship between these factors and the occurrence and development of IPF.

[Key words] Idiopathic pulmonary fibrosis; Cell senescence; Telomeres; Mitochondrial dysfunction; Autophagy; Endoplasmic reticulum stress; Review

特发性肺纤维化(IPF)是一种随着年龄增长逐渐加重,主要表现为活动性呼吸困难,进行性加重,且不可逆的疾病。随着对 IPF 临床表现的认识不断提高,高分辨率 CT(HRCT)的广泛使用及其他潜在因素导致 IPF 的患病率在过去 20 年中不断上升,特别是在 65 岁以上的人群中^[1],显然 IPF 的发病率与衰老存在某种联系。且 IPF 目前无法完全治愈,除了肺移植外,抗纤维化治疗也只能部分阻止纤维化的进程^[2]。衰老是一个以多种复杂因素相互作用为特征的过程,例如生理异常、危险因素负面影响积累、异常细胞群和组织,从而导致整个生物体的进行性功能损害,也是 IPF 最重要的危险因素,其病理生理学特征包括

端粒损耗、DNA 损伤、蛋白质发育异常、线粒体功能障碍、氧化应激、自噬失调和内质网(ER)应激等^[3]。在细胞水平上,衰老和 IPF 的病理学存在大量重叠,表现为细胞衰老标志物的表达增加。衰老的特征是细胞生长停滞和复制潜力降低,通过损害肺泡祖细胞的再生和促进促纤维化细胞环境,使肺易发生纤维化。在 IPF 中,肺泡 2 型上皮细胞表现出衰老标志物优先定位于成纤维细胞病灶的异常上皮细胞表达,特别是高水平的衰老蛋白转录产物^[4]。本文主要对 IPF 细胞衰老相关发病机制及治疗进展进行综述。

1 端粒功能障碍

端粒是线性染色体末端的基因组部分。脊椎动

* 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2019CFB745)。

[△] 通信作者, E-mail: jxnee77@163.com。

物的端粒 DNA 是由 TTAGGG 重复序列和一组蛋白质组成的,这些蛋白质调节其生物功能,保护它们不被识别为 DNA 损伤,并且防止触发 DNA 损伤反应(DDR)。在没有端粒酶的情况下,标准的 DNA 聚合酶不能完全复制线性 DNA 模板,而且由于核酸裂解过程,DNA 复制导致染色体端粒逐渐缩短。当端粒达到临界长度时,其无法结合足够的端粒封顶蛋白,并被感知为暴露的 DNA 末端,这就激活了 DDR 途径^[5]。然而,这种短端粒保留了足够数量的端粒结合蛋白,以抑制 DNA 修复和避免融合,从而引发持续的 DNA 损伤信号,导致 DNA 损伤所诱导的永久性增殖停滞。进而启动并维持细胞衰老,这是有机体衰老和多种年龄相关疾病的关键因素^[6]。有研究表明,端粒功能障碍是可以概括 IPF 特征的,且已有研究在 IPF 中确定了几个端粒相关基因的基因突变^[7]。此外,在小鼠肺泡 2 型上皮细胞中,端粒的损伤促进了纤维化和衰老上皮细胞的积累^[8]。一项 meta 分析认为,更长的端粒和降低间质性肺疾病(ILD)风险的关系从可能的证据升级为强有力的证据,即端粒长度的延长与 IPF 风险呈负相关^[9]。同样一篇关于端粒长度与健康相关结局的孟德尔随机化研究分析指出,白细胞端粒长度延长与 IPF 风险降存在关联。线粒体功能障碍和线粒体活性氧(mtROS)的产生会导致 DNA 损伤和无效修复,其中至少部分原因是由于端粒维持功能障碍^[10]。持续的 DNA 损伤被激活而导致衰老的一系列反应,其中包括共济失调-毛细血管扩张突变/核因子- κ B(NF- κ B)必需修饰剂(ATM/NEMO)、p53、纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1)和磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT 信号传导。NF- κ B 也是通过 p21 等分子引起这种反应的重要介质,这些分子可能促进细胞衰老^[11]。此外,NF- κ B 在 IPF 肺中的表达增加,其在肺泡上皮细胞中的特异性表达对于衰老是必需的^[12]。最近的研究发现,PI3K/AKT 失调与下游 NF- κ B 活化之间存在机制关联,导致促纤维化基因表达,其可能存在于成纤维细胞和上皮细胞中^[13]。

2 细胞衰老表型

IPF 的特点是存在抗凋亡和抗衰老的成纤维细胞,产生过度坚硬的细胞外基质(ECM)。ECM 影响了细胞功能和组织稳态,异常的 ECM 与肺纤维化的发生密切相关。而衰老会逐渐改变 ECM 成分,并与衰老细胞的积累有关。衰老细胞通过表达与衰老相关分泌型(SASP)相关的因子来促进与年龄相关的组织功能障碍,例如转化生长因子- β (TGF- β)、基质金属蛋白酶(MMP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等^[14]。SASP 具有强大的自分泌和旁分泌作用,并通过一些生物过程来调节组织微环境,如细胞增殖、迁移、炎症、纤维化、ECM 降解、新生血管形成、组织修复和再生、衰老清除和上皮-

间质转化(EMT)。另外,无论是 NF- κ B 还是上述端粒功能障碍中提到的其他途径,SASP 特征都是炎症蛋白的分泌。最近有研究表明,许多烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)代谢酶,包括烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)、Sirtuins、ADP-核糖 PARPs 和 CD38,在 ECM 重塑和纤维化中起关键作用^[15]。另外,NAD 稳态也影响着 IPF 中衰老细胞的发育和功能,一方面,低 NAD 诱导的 DNA 损伤和线粒体功能障碍的积累可以促进衰老的发展;另一方面,细胞衰老的发展及其分泌表型似乎对代谢要求很高,衰老过程中发生的低 NAD 状态可能会抑制细胞衰老的发展^[16]。例如研究发现在 IPF 的衰老成纤维细胞中,线粒体的功能障碍降低了 NAD⁺/NADH 比值,而 NAD⁺ 代谢控制着促炎 SASP 的产生^[17]。另外有研究发现,衰老细胞分泌的 TGF- β 会导致邻近的细胞衰老,因为 TGF- β 上调了细胞周期抑制剂 p21、p27 和 p15,进而通过 SMAD 信号通路以旁分泌方式诱导邻近细胞衰老,这可能对器官衰老很重要,尤其是在缓慢自我更新的组织(如肺)中,因为肺泡 2 型上皮细胞衰老可能会扩散到同一器官内的其他细胞^[18]。老化的肺泡 2 型上皮细胞通过表达血小板源性生长因子(PDGF)、TNF、内皮素-1、结缔组织生长因子(CTGF)、趋化因子 CXC 配体 12(CXCL12)和 PAI-1 等 SASP,来诱导成纤维细胞和肌成纤维细胞大量增殖和活化。其中一个显著成分是 PAI-1,其在肺泡 2 型上皮细胞中高度表达。PAI-1 的过度表达促进 ECM 的积累,并作为细胞衰老的强诱导剂,特别是在肺泡 2 型上皮细胞中。TGF- β_1 通过多种信号通路增加 PAI-1 的表达^[19],如 TGF- β_1 诱导肺泡 2 型上皮细胞衰老,其衰老作用是由 PAI-1 介导的,TGF- β_1 通过激活素受体样激酶 5 和 Smad3 磷酸化诱导肺泡巨噬细胞产生 PAI-1^[20]。此外,CTGF 通过介导活性氧(ROS)积累诱导成纤维细胞衰老,导致 p53 的激活和 p16INK4a 的诱导。尽管 SASP 的分泌受与 p53 和 Rb 途径相关的细胞周期停滞的调节,但抑制 p53 或 Rb 途径不足以阻止 SASP 诱导的作用。虽然 SASP 的分泌可能发生在衰老成纤维细胞和肺泡上皮细胞中,但只有肺泡上皮细胞分泌的 SASP 似乎对纤维化的进展很重要。靶向细胞衰老可能是一种有前途的治疗途径,因为动物模型中的几项研究表明,在给予 senolytics(一种特异性靶向衰老细胞的药物)后纤维化会减弱^[21]。有研究报道,重组胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)的鼻内递送可保护老年小鼠免于体重减轻,并在博来霉素肺损伤后显示出抗纤维化作用。IGFBP2 转基因小鼠揭示了 2 型肺泡上皮细胞中的衰老和 SASP 因子减少,并且其改善了博来霉素诱导的肺纤维化^[22]。与过敏性肺炎和(或)慢性阻塞性肺疾病患者相比,从 IPF 和(或)肺动脉高压患者的纤维化肺区域分离的肺泡

上皮 2 型细胞中 IGFBP2 表达受到显著抑制。

3 线粒体稳态

线粒体稳态与细胞衰老的调节密切相关,其作为重要的细胞器,在细胞能量产生和代谢稳态中起着关键作用。在 IPF 的发病机制中,线粒体功能障碍主要涉及线粒体 ROS 水平失衡、线粒体 DNA 的改变、线粒体介导的自噬减少和电子传递链失衡。有研究表明,线粒体功能障碍所参与的 IPF 组织细胞的凋亡与衰老,被认为是衰老时易发生纤维化的重要标志。线粒体生成的 ROS 增加可诱导肺纤维化,ROS 可以激活 TGF- β , TGF- β 也可以反过来激活 ROS,如此形成恶性循环^[23]。氧化酶 4(NOX4)被认为是线粒体功能障碍的中介^[24]。NOX4 酶与线粒体相互作用,影响线粒体功能及线粒体 ROS 和 SIRT 的产生,共同促进上皮损伤和肺纤维化^[25]。由于线粒体膜上的磷脂对反应性物质的敏感性,长期暴露于 ROS 可导致线粒体氧化损伤,并可进一步诱导更多的 ROS 产生。NOX4 还通过控制 Smad2/3 和调节 PDGF 诱导成纤维细胞迁移来调节 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和胶原蛋白的含量^[26]。此外,线粒体功能障碍的积累还导致了 NADH 氧化为 NAD 的减少,并降低 NAD/NADH 比值,进而激活 AMPK 和 p53,导致衰老表型^[27]。在香烟烟雾诱导的肺纤维化小鼠模型中,香烟烟雾通过增加线粒体 ROS 和减少自噬和线粒体自噬来诱导 2 型肺泡上皮细胞衰老^[28]。最近还有研究表明,线粒体质量维持机制(如线粒体生物发生和线粒体自噬)的破坏也可能使 2 型肺泡上皮细胞易衰老。由于表面活性剂产生的高代谢需求,2 型肺泡上皮细胞特别容易受到线粒体功能障碍的影响。在 IPF 患者的 2 型肺泡上皮细胞中观察到异常增大和肿胀的线粒体^[29]。

参与衰老和线粒体功能的特定蛋白质在 IPF 中失调。例如,磷酸酯酶与张力蛋白同系物(PTEN)诱导的激酶-1(PINK1)通常促进线粒体自噬并稳定线粒体膜完整性。一些研究强调了 PINK1 在纤维化中的重要性,因为 PINK1 缺陷小鼠更容易发生纤维化^[30]。PINK1 还提供了 ER 应激和线粒体功能障碍之间的机制联系。ER 应激通过激活转录因子 3(ATF3)下调 PINK3,并通过 ATF4 导致线粒体未折叠蛋白反应(UPR)的类似程序发生^[31]。与 PINK1 缺乏相关的线粒体功能障碍则通过释放线粒体 DNA(mtDNA)导致纤维化,mtDNA 激活 Toll 样受体(TLR)并刺激 TGF- β ^[32]。

与衰老相关的端粒功能障碍还可通过 p53 介导的过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR γ)共激活因子-1 α (PGC-1 α)和 PGC-1 β 的下调抑制了线粒体生物发生途径,导致线粒体质量进一步受损及 mtROS 产生增加^[33]。端粒相关 DNA 损伤可诱导雷帕霉素(mTOR)的机制靶标,并通过增加 mtROS 产生促进

上皮衰老。因此,mTOR 在几种慢性肺部疾病中上调,包括 IPF^[34]。因此,IPF 中线粒体功能障碍具有重要地位,同时也有待进一步研究。

4 自噬

在纤维化模型中观察到的自噬受损,可能代表 IPF 的致病性特征。自噬为一种细胞稳态程序,其通过隔离在双膜结合的自噬体中和随后的溶酶体依赖性降解来控制长寿命蛋白质和功能失调的细胞器(即线粒体)的周转。诱导自噬是抗衰老途径的标志,在细胞应激期间充当促生存机制,包括 ER 应激、缺氧和氧化应激。越来越多的研究表明,mTOR 介导的通路可能在促进 IPF 方面发挥不可或缺的作用。mTOR 是一种丝氨酸-苏氨酸激酶,具有 mTORC1 和 mTORC2 2 种复合物形式。mTORC1 主要在不利环境中调节细胞生长和自噬,从而改变成纤维细胞的增殖和活力;mTORC2 主要作用于细胞骨架蛋白构建和细胞存活^[35]。TGF- β 可通过激活自噬抑制剂 mTOR 复合物 1(mTORC1)抑制自噬,而 mTORC1 在衰老细胞和 IPF 细胞中的持续激活,导致了自噬减少^[36]。有新的研究发现,tetrandrine 恢复了 TGF- β_1 诱导的受损自噬通量,并伴 SQSTM1 和 MAP1LC3-II 相互作用增强,同时 tetrandrine 通过增加 NRF2 和 SQSTM1 启动子的结合来诱导自噬。此外,tetrandrine 通过减少 Rheb 的激活来抑制 TGF- β_1 诱导的 mTOR 磷酸化^[37]。因此,在未来,tetrandrine 可能会给 IPF 提供一种新的治疗方式。自噬受损在 IPF 发病机制中的功能意义尚不清楚,但可能与线粒体质量控制受损、脂质和胶原蛋白周转受损及病原体清除受损等因素有关。有研究发现,表面活性蛋白 C 突变导致自噬晚期阻滞和 p62 在 2 型肺泡上皮细胞中的积累^[38]。p62 的积累可能与纤维化相关的异常下游信号传导有关,包括 NF- κ B 调节和 NRF2 调节。有研究评估了泛素特异性蛋白酶 13(USP13)在年龄相关性肺纤维化中的作用,并证明了 USP13 缺陷的老年小鼠表现出自噬活性受损,并且对博来霉素诱导的纤维化增加了脆弱性。在机制上,USP13 与 Beclin1 相互作用并去泛素化,Beclin1 过表达消除了 USP13 破坏的影响。此外,Beclin1 抑制导致了博来霉素损伤后自噬不足和更严重的肺纤维化,并且与老年 USP13 缺陷小鼠的表型一致。另外,在甾醇调节元件结合蛋白(SREBP)基因内含子中编码的 microRNA-33 家族是甾醇和脂肪酸代谢的主要调节因子,microRNA-33 控制巨噬细胞免疫代谢反应并增强线粒体生物发生、脂肪酸氧化和胆固醇外排。巨噬细胞中 microRNA-33 的缺失可改善线粒体内稳态并增加自噬,同时减少博来霉素损伤后的炎症反应。并且通过施用抗 microRNA-33 肽核酸(PNA-33)对巨噬细胞中 microRNA-33 的药理学抑制可减轻不同体内和离体小鼠肺纤维化模型的纤

维化^[39],此发现也为 IPF 提供了潜在的新治疗方法。

5 ER 应激

在 IPF 中,ER 应激和 UPR 已被确定为纤维化的上游介质,且 ER 应激和 UPR 的标志物在 IPF 肺的 2 型肺泡上皮细胞中升高^[40]。2 型肺泡上皮细胞对蛋白质稳态特别敏感,因为其会产生大量表面活性剂蛋白质。ER 应激的标志物出现在 IPF 患者的无症状亲属和 IPF 肺的组织学正常区域,表明 ER 应激在疾病的发展中很重要^[41]。在纤维化肺中观察到 ER 应激期间 ER 蛋白折叠伴侣(例如 FK506 结合蛋白 13)的表达增加,并且与较差的肺功能相关^[42]。ER 相关降解(ERAD)可防止 ER 中错误折叠蛋白的积累,但该过程的生理调节仍不明确。但有研究发现,一种抗病毒 RNA 干扰途径,称为 ER 相关 RNA 沉默(ERAS),其与 ERAD 一起作用以保持 ER 稳态和功能。在 ER 应激的诱导下,ERAS 由精氨酸蛋白 RDE-1/AGO2 介导,在哺乳动物中促进 ER 相关 RNA 周转^[43]。

ER 应激中的 UPR 信号通路首先在酵母中发现,其中 ER 应激仅由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶/内切核糖核酸酶肌醇需要的酶 1(IRE1)控制。这与脊椎动物形成鲜明对比,脊椎动物主要由 3 个信号调节 UPR: IRE1、ATF-6 β 和蛋白激酶 R 样 ER 激酶(PERK)。这些途径将 ER 中蛋白质折叠状态的信息传递到细胞质和细胞核,以恢复蛋白质折叠能力。ER 伴侣结合免疫球蛋白(BiP)(也称为 GRP-78)与 IRE1 α 结合导致其失活^[44]。在 ER 作用下,BiP 优先与错误折叠的蛋白质结合,随后从 PERK 和 IRE1 中释放出来,从而启动这些蛋白质的二聚化。近期一项研究在肺泡上皮 2 型细胞中特异性地诱导敲除 ER 伴侣 GRP78,其丢失导致了 ER 应激/未折叠的蛋白质反应、细胞凋亡、衰老和肺泡上皮 2 型细胞的祖细胞能力受损,以及年龄相关的肺纤维化^[45]。GRP78 敲除小鼠发展成具有 IPF 几个特征的肺纤维化,包括老年小鼠的敏感性增加。GRP78 敲除和 IPF 肺的纤维化在 ER 应激抑制剂 TUDCA 的离体培养中得到改善。此外,GRP78 在老年小鼠和 IPF 患者的 AT2 细胞中减少,表明 GRP78 减少是将衰老与 IPF 联系起来的潜在机制^[45]。

6 小 结

随着新技术的进步,人们对细胞衰老与 IPF 之间有了更透彻地了解,病因的确定可以建议治疗方案,包括试图抵消端粒缩短或抵消 tDDR 活化、使用特异性靶向细胞衰老药物、抑制相关炎症反应、调节线粒体及 ER 的功能稳定等。但是或许有其他因素参与其中还未被发现,所以对于 IPF 疾病的发生发展仍需更深入的研究。

参考文献

[1] PODOLANCZUK A J, THOMSON C C, RE-

MY-JARDIN M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: State of the art for 2023[J]. Eur Respir J, 2023, 61(4): 2200957.

- [2] LIU G Y, BUDINGER G R S, DEMATTE J E. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis[J]. BMJ, 2022, 377: e066354.
- [3] KORFEI M, MACKENZIE B A, MEINERS S. The ageing lung under stress[J]. Eur Respir Rev, 2020, 29(156): 200126.
- [4] YAO C F, GUAN X R, 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.
- [5] ROSSIELLO F, JURK D, PASSOS J F, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(2): 135-147.
- [6] SCHUMACHER B, POTHOF J, VIJG J, et al. The central role of DNA damage in the ageing process[J]. Nature, 2021, 592(7856): 695-703.
- [7] FINGERLIN T E, MURPHY E, ZHANG W M, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis[J]. Nat Genet, 2013, 45(6): 613-620.
- [8] NAIKAWADI R P, DISAYABUTR S, MAL-LAVIA B, et al. Telomere dysfunction in alveolar epithelial cells causes lung remodeling and fibrosis[J]. JCI Insight, 2016, 1(14): e86704.
- [9] CHEN B R, YAN Y S, WANG H R, et al. Association between genetically determined telomere length and health-related outcomes: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies [J]. Aging Cell, 2023, 22(7): e13874.
- [10] MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 515-546.
- [11] ZHAO J, ZHANG L, LU A P, et al. ATM is a key driver of NF- κ B-dependent DNA-damage-induced senescence, stem cell dysfunction and aging[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(6): 4688-4710.
- [12] TIAN Y Q, LI H, QIU T, et al. Loss of PTEN induces lung fibrosis via alveolar epithelial cell senescence depending on NF- κ B activation[J]. Aging Cell, 2019, 18(1): e12858.

- [13] TSOYI K, LIANG X L, DE ROSSI G, et al. CD148 deficiency in fibroblasts promotes the development of pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(3):312-325.
- [14] HAO X, WANG C, ZHANG R G. Chromatin basis of the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(6):513-526.
- [15] HUANG H, WEI S, WU X, et al. Dihydrokaempferol attenuates CCl₄-induced hepatic fibrosis by inhibiting PARP-1 to affect multiple downstream pathways and cytokines[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 464:116438.
- [16] CHINI C C S, CORDEIRO H S, TRAN N L K, et al. NAD metabolism: Role in senescence regulation and aging[J]. *Aging Cell*, 2024, 23(1):e13920.
- [17] NACARELLI T, LAU L, FUKUMOTO T, et al. NAD⁺ metabolism governs the proinflammatory senescence-associated secretome [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(3):397-407.
- [18] ZHANG K X, XU L, CONG Y S. Telomere dysfunction in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Front Med(Lausanne)*, 2021, 8:739810.
- [19] ADNOT S, BREAU M, HOUSSAINI A. PAI-1: A new target for controlling Lung-Cell senescence and fibrosis? [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(3):271-272.
- [20] HAN S, LU Q W, LIU X Q. Advances in cellular senescence in idiopathic pulmonary fibrosis (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(4):145.
- [21] ZHANG L, PITCHER L E, PRAHALAD V, et al. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: Senolytics and senomorphics [J]. *FEBS J*, 2023, 290(5):1362-1383.
- [22] CHIN C, RAVICHANDRAN R, SANBORN K, et al. Loss of IGFBP2 mediates alveolar type 2 cell senescence and promotes lung fibrosis[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(3):100945.
- [23] RANGARAJAN S, BERNARD K, THANNICKAL V J. Mitochondrial dysfunction in pulmonary fibrosis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(Suppl 5):S383-S388.
- [24] VEITH C, BOOTS A W, IDRIS M, et al. Redox imbalance in idiopathic pulmonary fibrosis: A role for oxidant cross-talk between NADPH oxidase enzymes and mitochondria[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(14):1092-1115.
- [25] ZHANG Y, LI T, PAN M X, et al. SIRT1 prevents cigarette smoking-induced lung fibroblasts activation by regulating mitochondrial oxidative stress and lipid metabolism [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):222.
- [26] AMARA N, GOVEN D, PROST F, et al. NOX4/NADPH oxidase expression is increased in pulmonary fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and mediates TGFβ1-induced fibroblast differentiation into myofibroblasts[J]. *Thorax*, 2010, 65(8):733-738.
- [27] WILEY C D, VELARDE M C, LECOT P, et al. Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2):303-314.
- [28] ZHANG Y, HUANG W H, ZHENG Z M, 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.
- [29] BUENO M, LAI Y C, ROMERO Y, et al. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2):521-538.
- [30] BUENO M, BRANDS J, VOLTZ L, et al. ATF3 represses PINK1 gene transcription in lung epithelial cells to control mitochondrial homeostasis[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(2):e12720.
- [31] JIANG D Y, CUI H C, XIE N, et al. ATF4 mediates mitochondrial unfolded protein response in alveolar epithelial cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(4):478-489.
- [32] BUENO M, ZANK D, BUENDIA-ROLDÁN I, et al. PINK1 attenuates mtDNA release in alveolar epithelial cells and TLR9 mediated profibrotic responses[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0218003.
- [33] SAHIN E, COLLA S, LIESA M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise[J]. *Nature*, 2011, 470(7334):359-365.
- [34] SUMMER R, SHAGHAGHI H, SCHRINER D L, et al. Activation of the mTORC1/PGC-1 axis promotes mitochondrial biogenesis and induces cellular senescence in the lung epithelium [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(6):L1049-L1060.

- [35] YUE Y L, ZHANG M Y, LIU J Y, et al. The role of autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis: From mechanisms to therapies[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2022, 16: 17534666221140972.
- [36] ROMERO Y, BUENO M, RAMIREZ R, et al. mTORC1 activation decreases autophagy in aging and idiopathic pulmonary fibrosis and contributes to apoptosis resistance in IPF fibroblasts[J]. *Aging Cell*, 2016, 15(6): 1103-1112.
- [37] LIU Y Y, ZHONG W S, ZHANG J M, et al. Tetrandrine modulates Rheb-mTOR signaling-mediated selective autophagy and protects pulmonary fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 739220.
- [38] 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.
- [39] AHANGARI F R A, PRICE N L, MALIK S, et al. microRNA-33 deficiency in macrophages enhances autophagy, improves mitochondrial homeostasis, and protects against lung fibrosis[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(4): e158100.
- [40] KORFEI M, VON DER BECK D, HENNEKE I, et al. Comparative proteome analysis of lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), non-specific interstitial pneumonia (NSIP) and organ donors[J]. *J Proteomics*, 2013, 85: 109-128.
- [41] KROPSKI J A, PRITCHETT J M, ZOZ D F, et al. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(4): 417-426.
- [42] TAT V, AYAUB E A, AYOUB A, et al. FK506-Binding protein 13 expression is upregulated in interstitial lung disease and correlated with clinical severity. A potentially protective role[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(2): 235-246.
- [43] EFSTATHIOU S, OTTENS F, SCHÜTTER L S, et al. ER-associated RNA silencing promotes ER quality control[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(12): 1714-1725.
- [44] BARUA D, GUPTA A, GUPTA S. Targeting the IRE1-XBP1 axis to overcome endocrine resistance in breast cancer: Opportunities and challenges[J]. *Cancer Lett*, 2020, 486: 29-37.
- [45] BOROK Z, HORIE M, FLODBY P, et al. Grp78 loss in epithelial progenitors reveals an age-linked role for endoplasmic reticulum stress in pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(2): 198-211.

(收稿日期: 2023-11-30 修回日期: 2024-01-21)

(上接第 1010 页)

- [55] IRSHAD K, MOHAPATRA S K, SRIVASTAVA C, et al. A combined gene signature of hypoxia and notch pathway in human glioblastoma and its prognostic relevance[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118201.
- [56] GUSTAFSSON M V, ZHENG X W, PEREIRA T, et al. Hypoxia requires notch signaling to maintain the undifferentiated cell state[J]. *Dev Cell*, 2005, 9(5): 617-628.
- [57] PIETRAS A, VON STEDINGK K, LINDGREN D, et al. JAG2 induction in hypoxic tumor cells alters Notch signaling and enhances endothelial cell tube formation[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(5): 626-636.
- [58] LANNER F, LEE K L, ORTEGA G C, et al. Hypoxia-induced arterial differentiation requires adrenomedullin and notch signaling[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(9): 1360-1369.
- [59] JIANG N, ZOU C, ZHU Y, et al. HIF-1 α -regulated miR-1275 maintains stem cell-like phenotypes and promotes the progression of LUAD by simultaneously activating Wnt/ β -catenin and Notch signaling[J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2553-2570.

(收稿日期: 2023-08-19 修回日期: 2023-12-31)