

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.033

上皮间充质转化介导慢性阻塞性肺疾病的研究进展*

张庆柳 综述, 赵 伟, 管思彬[△] 审校

(同济大学附属东方医院心衰专科, 上海 200120)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续性气流受限为特征的常见呼吸系统疾病,气道重塑是 COPD 气流受限的重要病理生理学基础,近年来,有研究表明,上皮间充质转化(EMT)与 COPD 气道重塑的发生、发展密切相关,抑制 EMT 可能成为治疗 COPD 的新方向。

[关键词] 上皮间充质转化;慢性阻塞性肺疾病;气道重塑

[中图法分类号] R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)01-0154-04

Research advances in epithelial mesenchymal transition mediating chronic obstructive pulmonary disease*

ZHANG Qingliu, ZHAO Wei, GUAN Sibin[△]

(Department of Heart Failure, Affiliated East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common respiratory disease characterized by persistent airflow limitation. Airway remodeling is the important pathophysiological basis of airflow limitation in COPD. Recent studies suggest that epithelial mesenchymal transition (EMT) is closely correlated with the occurrence and development of airway remodeling of COPD. Inhibiting EMT may be a new direction in the treatment of COPD.

[Key words] epithelial mesenchymal transition; chronic obstructive pulmonary disease; airway remodeling

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性气流受限为特征的常见慢性气道炎症性疾病,具有很高的致死、致残率,已成为严重的全球性公共卫生问题^[1]。流行病学调查显示,2017 年我国 COPD 现患人群约 1 亿, COPD 已成为我国第四大致死疾病,给患者家庭和社会均带来了沉重的经济负担^[2]。

气道重塑是 COPD 的重要病理生理改变,主要发生在直径小于 2 mm 的小气道内,表现为气道和肺对有害颗粒和气体炎性反应增加,异常修复与损伤持续进行,上皮杯状细胞增生,基底膜增厚,胶原、纤维连接蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积增加,最终导致小气道纤维化、气道狭窄、阻力增加。虽然目前的药物治疗、肺康复治疗及外科肺减容手术等临床治疗手段在一定程度上可改善患者症状,但难以逆转气道重塑的进展。近年来,有研究表明,上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)在 COPD 气道重塑的发生、发展中扮演重要角色^[3];深入研究 EMT 在 COPD 气道重塑中的特征和机制,寻找潜在干预靶点已成为研究热点。

1 EMT 概念

EMT 是指上皮细胞在生理和(或)病理条件下经历多种生物化学改变最终获得间质细胞特性的过程,表现为细胞紧密连接和黏附性下降或消失,细胞极性丢失,迁移和运动能力增强,获得穿透基底膜的潜能,侵袭进入固有层^[4]。在 EMT 过程中,上皮细胞标志物——E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、紧密连接蛋白 1(zonula occludens, ZO-1)等表达降低,同时间质标志物表达增加,包括 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、波形蛋白、N-钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)等^[5]。

根据发生的背景及生物学行为和标志物的不同,EMT 可分为 3 型, I 型 EMT 主要与胚胎发育和器官形成相关; II 型 EMT 主要参与创伤愈合、组织再生和器官纤维化过程; III 型 EMT 与异常增强的血管发生有关,参与上皮细胞来源的恶性肿瘤侵袭和转移。这 3 种类型 EMT 的转归是相同的,即上皮细胞发生极化,获得间质细胞的特性。但与 I、III 型 EMT 明显不同的是, II 型 EMT 的始动因素主要是炎症和损伤^[6]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81903420)。 作者简介:张庆柳(1989—),主治医师,硕士,主要从事慢性非传染性疾病的诊治研究。

[△] 通信作者, E-mail: wenjill57@163.com。

在持续性炎症和损伤作用下上皮细胞失去 E-cad 等标志物,脱离黏膜层,进入受损基底膜并迁移至间质组织,获得间质细胞表型,分泌大量 ECM,导致纤维化的发生。

2 EMT 参与 COPD 的气道重塑

香烟烟雾等有害气体/颗粒引发气道氧化应激和持续性炎症,诱导气道上皮组织屏障功能下降并发生 EMT^[7],向成纤维细胞/肌成纤维细胞分化。转分化的上皮细胞间黏附力下降,细胞骨架蛋白构成改变、迁移能力增加,进一步激活相关信号通路,引发 ECM 过度沉积,上皮周围纤维化,加剧 COPD 小气道内实质结构的破坏和气流受限,最终导致气道重塑进行性发展^[8]。

MILARA 等^[9]通过分离了 COPD 患者小气道原代细胞,并与对照组比较,结果显示,上皮细胞标志物——E-cad、ZO-1、细胞角蛋白 5 表达均明显降低,而间质标志物—— α -SMA、波形蛋白、Collagen I 表达均明显增高。有研究也发现,COPD 大鼠气道纤维化程度明显增高,E-cad 表达降低, α -SMA 表达增加^[10]。进一步体外研究证实,在香烟烟雾刺激下,鹅卵石状排列的支气管上皮细胞分化为梭形的间质细胞形态,同样检测到 E-cad 表达降低,而间质标志物—— α -SMA 表达增高。通过对小气道上皮细胞紧密连接的基因芯片的研究发现,在肺功能正常的吸烟者和 COPD 患者气道内均存在 E-cad 向 N-cad 转化,而这种钙黏蛋白的转换不仅早于临床症状的出现,也是发生 EMT 的重要标志^[11]。此外,在 COPD 患者肺内也观察到内皮细胞-间充质细胞转化,提示气道纤维化可能存在多重间质细胞来源^[12]。

总之,在吸烟者特别是吸烟的 COPD 患者气道内存在明显 EMT 的激活,EMT 是 COPD 小气道增厚和纤维化的重要因素。肺功能正常的吸烟者气道内 EMT 的出现,提示 EMT 可能是香烟烟雾诱导的气道早期病理改变^[13]。

3 EMT 在 COPD 气道中的作用机制

气道上皮细胞受生长因子、炎性细胞因子、缺氧等不同信号分子刺激后相关信号通路被激活,激活下游各级转录因子参与 EMT 过程,影响其增殖、迁移及分泌等生物学行为。

3.1 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路

TGF- β 是一种多功能多肽类细胞因子,在器官发育、组织修复、炎症、细胞增殖及分化等方面均发挥着重要作用。TGF- β 尤其是 TGF- β 1 被认为是促使多种上皮组织发生 EMT 的“开关因子”。多项研究发现,COPD 患者血清、支气管肺泡灌洗液及肺组织中 TGF- β 1 表达均明显增高^[14-16]。TGF- β 1 首先与 TGF- β 受体 2(TGF- β receptor 2, TGF- β R2) 结合并发生构象变化,并被 TGF- β R1 识别结合形成三聚体,三

聚体中 TGF- β R1 被 TGF- β R2 磷酸化,进一步活化细胞内下游信号传导分子——Smad2,磷酸化的 Smad2 (pSmad2) 与 Smad3 形成同源寡聚体,再与 Smad4 结合形成异源寡聚体转入核内,与不同的 DNA 结合蛋白协同激活下游转录因子,如锌指 E 盒结合蛋白(zinc finger E-box binding homeobox, ZEB)1、ZEB2、Snail、Slug 等,进而抑制 E-cad、ZO-1 等紧密连接蛋白表达,上调 α -SMA 等靶基因表达,促进 EMT 的发生^[17]。体外 TGF- β 1 刺激肺上皮细胞 48 h 后,原本呈鹅卵石排列的细胞呈现间质细胞形态,细胞间隙增加,E-cad 表达明显下降,N-cad、 α -SMA 表达均增加,且与 TGF- β R2、TGF- β R1、pSmad2、pSmad3 上调呈正相关^[18]。体外研究证实,应用 TGF- β R1 抑制剂——SB431542 或利用小干扰 RNA 沉默 Smad2 可拮抗气道上皮细胞 EMT 过程,增加 E-cad 表达,降低 α -SMA、N-cad、波形蛋白、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 表达^[19-20]。表明抑制 TGF- β /Smad 通路有助于减轻 EMT,改善 COPD 气道重塑的发展。除 Smad 信号通路外,TGF- β 1 还通过激活丝裂原活化蛋白激酶通路,如细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38、c-jun 氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK) 家族等促进 EMT 的发生^[21]。YANG 等^[22]研究发现,TGF- β 1 体外刺激肺上皮细胞后 ERK、p38 磷酸化水平均明显增高,分别抑制 ERK、p38 后可调节下游 E-cad,使其表达增加,并降低 α -SMA、波形蛋白、纤维连接蛋白表达,抑制细胞迁移,减轻 EMT。

3.2 Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)通路

Wnt 是一种分泌性糖蛋白,与其膜受体——卷曲蛋白受体结合后作用于细胞内 Dishevelled 蛋白,抑制糖原合成酶激酶-3 活性和细胞质中 β -catenin 的降解,使 β -catenin 在胞质内蓄积增加,进入细胞核内,与转录因子淋巴样增强子形成复合物,激活下游目的基因——c-myc、细胞周期蛋白 D1 等表达诱发 EMT^[23-24]。体外用尼古丁刺激人支气管上皮细胞 24 h 后检测到 Wnt3a 表达明显增高,且呈尼古丁剂量依赖改变,进而促使 β -catenin 核转位增加,激活下游基因,增加 α -SMA、波形蛋白、MMP-9、I 型胶原蛋白表达,降低 E-cad 水平,进一步靶向阻断 Wnt/ β -catenin 通路可,逆转尼古丁诱导的 EMT^[25]。

3.3 磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素蛋白(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)通路

PI3K 具有异二聚体结构,活化的 PI3K 二聚体构象变化,磷酸化磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2) 转化为磷脂酰肌醇 4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate, PIP3),PIP3 与细胞内信号蛋白——Akt、3-磷

酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1) 结合, 促使 PDK1 磷酸化 Akt 蛋白的 Ser308, 活化的 Akt 进一步激活下游靶点——mTOR, 调控下游靶基因表达, 在细胞增殖、分化、凋亡、极性转化中发挥重要作用。有研究表明, PI3K/Akt/mTOR 通路不仅促进炎症细胞的激活, 也参与了对 COPD 气道重塑的调节^[26-27]。CHEN 等^[28]用脂多糖体外诱导支气管上皮细胞发生 EMT, 结果显示, p-Akt、p-mTOR 蛋白表达明显上调, 继续以 PI3K/Akt 通路抑制剂——Ly294002 干预可上调 E-cad 水平并降低波形蛋白、 α -SMA、MMP-2、MMP-9、纤维连接蛋白表达, 抑制 EMT 的发生。

3.4 多种微小 RNA (micro RNA, miRNA) 参与了 EMT 的调节

miRNA 是一类由 19~24 个核苷酸组成的非编码小分子 RNA, 通过与靶基因 mRNA 的 3' 非翻译区结合形成沉默复合体, 抑制其翻译或促进其降解, 从而达到调控相关蛋白表达的作用。近年来, 大量研究表明, miRNA 参与了气道 EMT 的反馈调节, 如 miR-29b 在 COPD 患者体内表达下调, 影响细胞周期; 体外研究表明, miR-29b 可通过作用于一些多功能转录因子调节肺上皮细胞增殖、迁移, 并抑制其间质标志物表达^[29-30]。miR-200b-3p 通过下调锌指蛋白 532、ZEB2 表达, 抑制 TGF- β 1 诱导的支气管上皮细胞 EMT 的发生^[31]。有研究发现, COPD 小鼠肺组织 miR-515-5p 表达明显降低; 进一步体外试验证实, 外源性增加 miR-515-5p 可降低香烟烟雾提取物诱导的支气管上皮细胞间质标志物的表达, 并上调 E-cad 水平, 这一过程与 miR-515-5p 直接负反馈调节转录因子叉头框蛋白 C1/Snail 有关^[32]。miRNA 种类多, 作用机制纷繁复杂, 一种 miRNA 可通过多重机制调控机体功能, 一种病理过程也可能受到多种 miRNA 的协同调控, COPD 是多基因介导的疾病, 未来需要更大样本的临床随机对照试验和更深入的基础研究验证。

4 小结与展望

香烟烟雾无疑是导致吸烟者肺内 EMT 的重要“驱动力”, 但戒烟本身并不能逆转气道中已出现的 EMT, 即使失去了最初的诱导刺激, EMT 依然可通过一种自我延续的方式继续进展^[33-35]。EMT 的终止受哪些因素控制、何种因子启动了非吸烟 COPD 人群的 EMT 过程、COPD 中 EMT 的具体调控机制等仍有诸多未解之谜, 多个信号通路的交叉协同促进了 EMT 的发生和进展。对于 COPD 而言, 关键在于早期预防, EMT 为 COPD 的治疗开辟了新的领域, 更深入、更系统的探究 EMT 在 COPD 气道重塑中的具体作用机制, 寻找关键靶点, 对 COPD 的精准预防与治疗具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [2] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [3] MAHMOOD M Q, SOHAL S S, SHUKLA S D, et al. Epithelial mesenchymal transition in smokers: large versus small airways and relation to airflow obstruction [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1515-1524.
- [4] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [5] BAHRAMI A, MAJEED M, SAHEBKAR A. Curcumin: a potent agent to reverse epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42(4): 405-421.
- [6] STONE R C, PASTAR I, OJEH N, et al. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 495-506.
- [7] AGHAPOUR M, RAEI P, MOGHADDAM S J, 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.
- [8] HOGG J C, PARÉ P D, HACKETT T L. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(2): 529-552.
- [9] MILARA J, PEIRÓ T, SERRANO A, et al. Epithelial to mesenchymal transition is increased in patients with COPD and induced by cigarette smoke [J]. *Thorax*, 2013, 68(5): 410-420.
- [10] GUAN S, XU W, HAN F, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cigarette smoke-induced pulmonary epithelial-mesenchymal transition via inhibition of the TGF- β 1/Smad pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7171404.

- [11] SHAYKHIEV R, OTAKI F, BONSU P, et al. Cigarette smoking reprograms apical junctional complex molecular architecture in the human airway epithelium in vivo[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(5):877-892.
- [12] SOHAL S S. Endothelial to mesenchymal transition (EndMT): an active process in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)? [J]. *Respir Res*, 2016, 17(1):20.
- [13] ZHU J Y, ZHOU F, YU L, et al. Epithelial-mesenchymal transition of small airway epithelium in patients receiving lung tumor surgery with normal lung function and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Natl Med J Clin*, 2019, 99(34):2681-2686.
- [14] MAHMOOD M Q, REID D, WARD C, et al. Transforming growth factor (TGF) beta1 and Smad signalling pathways: a likely key to EMT-associated COPD pathogenesis[J]. *Respirology*, 2017, 22(1):133-140.
- [15] ZHANG J C, CHEN G, CHEN L, et al. TGF- β /BAMBI pathway dysfunction contributes to peripheral Th17/Treg imbalance in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31911.
- [16] GÓRKA K, SOJA J, JAKIEŁA B, et al. Relationship between the thickness of bronchial wall layers, emphysema score, and markers of remodeling in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(6):402-410.
- [17] AVILA-CARRASCO L, MAJANO P, SÁNCHEZ-TOMÉRO J A, et al. Natural plants compounds as modulators of epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:715.
- [18] BAEK A R, LEE J M, SEO H J, et al. Apolipoprotein A1 inhibits TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition of alveolar epithelial cells[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2016, 79(3):143-152.
- [19] CÂMARA J, JARAI G. Epithelial-mesenchymal transition in primary human bronchial epithelial cells is Smad-dependent and enhanced by fibronectin and TNF-alpha [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2010, 3(1):2.
- [20] KASAI H, ALLEN J T, MASON R M, et al. TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT)[J]. *Respir Res*, 2005, 6(1):56.
- [21] ASCHNER Y, DOWNEY G P. Transforming growth factor- β : master regulator of the respiratory system in health and disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(5):647-655.
- [22] YANG H W, LEE S A, SHIN J M, et al. Glucocorticoids ameliorate TGF-beta1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition of airway epithelium through MAPK and Snail/Slug signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3486.
- [23] GONZALEZ D M, MEDICI D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition [J]. *Sci Signal*, 2014, 7(344):re8.
- [24] GASIOR K, HAUCK M, WILSON A, et al. A theoretical model of the wnt signaling pathway in the epithelial mesenchymal transition [J]. *Theor Biol Med Model*, 2017, 14(1):19.
- [25] ZOU W, ZOU Y, ZHAO Z, et al. Nicotine-induced epithelial-mesenchymal transition via Wnt/beta-catenin signaling in human airway epithelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304(4):199-209.
- [26] SUN X, CHEN L, HE Z. PI3K/Akt-Nrf2 and anti-inflammation effect of macrolides in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(4):301-304.
- [27] WANG Z, LI R, ZHONG R. Extracellular matrix promotes proliferation, migration and adhesion of airway smooth muscle cells in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease via upregulation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3):3143-3152.
- [28] CHEN D, QIU Y B, GAO Z Q, et al. Sodium propionate attenuates the lipopolysaccharide-induced epithelial-mesenchymal transition via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(24):6554-6563.
- [29] SOEDA S, OHYASHIKI J H, OHTSUKI K, et al. Clinical relevance of plasma miR-106b levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(3):533-539.
- [30] CHI Y, DI Q, HAN G, et al. Mir-29b mediates the regulation of Nrf2 on airway epithelial remodeling and Th1/Th2 differentiation in COPD rats[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(8):1915-1921.

验,2020,22(3):269-272.

- [13] BRUHNS P, IANNASCOLI B, ENGLAND P, et al. Specificity and affinity of human Fc receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses[J]. *Blood*, 2009, 113(16): 3716-3725.
- [14] DAS S, SHASTRY S, CHAKRAVARTHY P K, et al. Clinical implication of immunohaematological tests in ABO haemolytic disease of newborn: revisiting an old disease[J]. *Transfus Med*, 2021, 31(1): 30-35.
- [15] 吴远军, 隗伏冰, 杨勇. 胎儿及新生儿免疫溶血性疾病研究进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(1): 44-51.
- [16] ROOPENIAN D C, AKILESH S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age[J]. *nature reviews immunology*, 2007, 7(9): 715-725.
- [17] SACHS U J, SOCHER I, BRAEUNLICH C G, et al. A variable number of tandem repeats polymorphism influences the transcriptional activity of the neonatal Fc receptor alpha-chain promoter[J]. *Immunology*, 2006, 119(1): 83-89.
- [18] FREIBERGER T, RAVCUKOVÁ B, GRODECKÁ L, et al. No association of FCRN promoter VNTR polymorphism with the rate of maternal-fetal IgG transfer[J]. *J Reprod Immunol*, 2010, 85(2): 193-197.
- [19] BRUHNS P, JÖNSSON F. Mouse and human FcR effector functions[J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1): 25-51.
- [20] BOURNAZOS S. IgG Fc Receptors: Evolutionary Considerations[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2019, 423(1): 1-11.
- [21] TONG T N, BRABCH D R. Branch. Use of a Monocyte Monolayer Assay to Evaluate Fcγ Receptor-mediated Phagocytosis[J]. *J Vis Exp*, 2017(119): 55039.
- [22] 中国输血协会免疫血液学专业委员会. 胎儿新生儿溶血病实验室检测专家共识[J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(1): 20-28.
- [23] 邵媛媛, 邵宗鸿. IgG 亚型与部分血液系统疾病的相关性[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(1): 274-277.
- [24] TAYLOR R P, LINDORFER M A. Mechanisms of Complement-Mediated Damage in Hematological Disorders[J]. *Semin Hematol*, 2018, 55(3): 118-123.
- [25] PADMORE R. Possible mechanisms for intravenous immunoglobulin-associated hemolysis: clues obtained from review of clinical case reports[J]. *Transfusion*, 2015, 55(Suppl 2): 59-64.
- [26] BYRNE K M, MERCADO C M C, NNABUE T N, et al. Inhibition of blood group antibodies by soluble substances [J]. *Immunohematology*, 2019, 35(1): 19-22.

(收稿日期:2021-04-22 修回日期:2021-08-27)

(上接第 157 页)

- [31] LADAK S S, ROEBUCK E, POWELL J, et al. The Role of miR-200b-3p in Modulating TGF-β1-induced Injury in Human Bronchial Epithelial Cells [J]. *Transplantation*, 2019, 103(11): 2275-2286.
- [32] MA H, LU L, XIA H, et al. Circ0061052 regulation of FoxC1/Snail pathway via miR-515-5p is involved in the epithelial-mesenchymal transition of epithelial cells during cigarette smoke-induced airway remodeling[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 746: 141181.
- [33] SOHAL S S, REID D, SOLTANI A, et al. Reticular basement membrane fragmentation and potential epithelial mesenchymal transition is exaggerated in the airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2010, 15(6): 930-938.
- [34] GOHY S T, HUPIN C, FREGIMILICKA C, et al. Imprinting of the COPD airway epithelium for dedifferentiation and mesenchymal transition[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5): 1258-1272.
- [35] NISHIOKA M, VENKATESAN N, DESSALLE K, et al. Fibroblast-epithelial cell interactions drive epithelial-mesenchymal transition differently in cells from normal and COPD patients[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 72.

(收稿日期:2021-04-26 修回日期:2021-09-16)