



卷烟烟雾诱导肺泡上皮细胞损伤的机制*

田建露^{1,2)} 王红娟^{1,2)} 陈欢^{1,2)} 侯宏卫^{1,2)**} 胡清源^{1,2)**}⁽¹⁾ 国家烟草质量监督检验中心, 烟草生物学效应重点实验室, 郑州 450001; ⁽²⁾ 北京生命科技研究院, 北京 102200

摘要 长期吸烟是引起急性肺损伤、肺气肿、肺纤维化等呼吸系统疾病的重要风险因素。在这些吸烟相关肺部疾病中, 肺泡上皮细胞(AECs)损伤是其共同的病理特征。AECs对维持肺泡上皮屏障的完整性及其损伤后的修复至关重要。卷烟烟雾(CS)可通过多条途径诱导AECs功能失调, 进而引起细胞死亡、组织受损, 导致肺部疾病的发生发展。本文聚焦CS对AECs的损伤机制, 综述了近年来CS诱导AECs发生氧化应激、自噬、线粒体功能障碍、内质网应激、炎症、衰老、上皮间充质转化、干细胞特性变化等细胞损伤的相关研究, 以期吸烟相关肺部疾病的防治策略提供理论基础与临床启发。

关键词 卷烟烟雾, 肺泡上皮细胞, 氧化应激, 自噬, 炎症

中图分类号 Q2, Q25

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0070

肺泡位于支气管末端, 是肺进行气体交换的部位, 也是保护肺组织免受环境损害的重要屏障^[1]。肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cell, AECs)覆盖在肺泡表面, 防止肺泡过度扩张或过度收缩, 对肺泡起保护作用。根据AECs的结构与功能的不同, 可将其分为肺泡I型上皮细胞(alveolar epithelial type I cells, AEC I)和肺泡II型上皮细胞(alveolar epithelial type II cells, AEC II), AEC I约占据肺泡表面积的95%, 提供了一个薄而连续的气体交换面, 促进有效的气体交换^[2], 而AEC II约占肺泡表面积的5%, 能分泌多种抗炎细胞因子和表面活性物质, 含有丰富的线粒体, 为新陈代谢和钠的转运提供能量, 是维持肺泡稳态的关键组成部分^[3]。AECs对于肺组织的成熟、气体交换和代谢等过程至关重要^[4], 当其因炎症或其他原因受到损伤时, 会诱发肺部疾病的发展。慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)就是AECs和内皮细胞反复损伤导致的, 此过程还会激活多种细胞过程, 包括蛋白质稳态紊乱、DNA损伤、自噬、细胞衰老和细胞凋亡, 从而导致肺泡稳态和肺泡间隔被破坏^[5]。AECs及毛细血管内皮细胞损伤还会诱导弥漫性肺泡损伤, 进而破坏肺泡

上皮-毛细血管屏障, 使得急性肺损伤(acute lung injury, ALI)进一步发展^[6]。

吸烟是世界范围内主要的可预防的疾病和死亡风险因素。长期吸烟与ALI、COPD、肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)等呼吸系统疾病的发生发展有关。烟草及烟气成分复杂, 约含9 500余种化学物质, 包括氧化性气体、重金属, 以及83种已知致癌物^[7]。人体暴露于卷烟烟雾(cigarette smoke, CS)后, CS首先通过口腔进入, 经过鼻咽部、气管、支气管最终到达肺部, 直接作用于肺部的第一道防线——AECs。长期暴露于CS会造成AECs中的DNA、脂质和蛋白质损伤, 并导致肺泡壁损伤^[1]。

在ALI、COPD、PF等疾病中都发现AECs损伤或死亡, CS诱导的AECs损伤被认为是多种吸烟相关肺部疾病的共同病理特征^[8], 且AECs可能是

* 中国烟草总公司重大专项(110202101018 (XX-04))和中国烟草总公司重点研发项目(110202102011)资助。

** 通讯联系人。

侯宏卫 Tel: 0371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

胡清源 Tel: 0371-67672601, E-mail: huqy1965@163.com

收稿日期: 2024-02-27, 接受日期: 2024-04-07

有害物质作用的直接靶标, 其功能失调会损伤呼吸系统功能^[9-11]。因此, 深入研究CS对AECs的损伤机制, 有助于更好地理解肺部疾病的成因。本综述将探讨CS诱发的氧化应激、自噬、线粒体功能障碍、内质网应激、炎症、细胞衰老、上皮间充质转化等过程中涉及的机制以及CS对AECs干细胞功能的影响, 旨在为研究CS损伤肺泡的生理病理学机制提供理论基础。

1 CS诱导AECs发生氧化应激

CS诱导的抗氧化系统失衡是引起氧化应激的重要诱因。氧化应激是多种细胞损伤事件的诱导因素, 大量的活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 会激活细胞中的相关信号通路, 致使细胞损伤或凋亡。5%的卷烟烟雾提取物 (cigarette smoke extraction, CSE) 暴露4 h后, AEC I (原代AEC II转化得到) 中的抗氧化基因核转录红系2相关因子2 (nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, *Nrf2*) 及血红素加氧酶1 (heme oxygenase-1, *HO-1*)、*Hsp70*和*Fra*表达均显著增加^[12]。5% CSE (A549细胞) 暴露48 h后, ROS显著增加, 细胞的存活率、抗氧化剂水平、抗氧化基因的表达均呈剂量依赖性降低^[13]。另有研究发现, CS (3%~15% CSE, 作用12 h, A549细胞; 雌性C57BL/6J小鼠, 1 h/d, 800 mg/m³粒相物, 2周) 会通过激活细胞自噬促进腺苷脱氨酶RNA编辑酶1 (adenosine deaminases acting on RNA, ADAR1) 的降解, 进而下调超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和HO-1的表达, 诱导细胞发生氧化应激^[14]。并且相较于AEC II, AEC I对CS更敏感。这些研究表明, 轻度CS暴露, 会引起细胞内的氧化失衡, 激活细胞内的抗氧化系统进行防御, 但在高浓度CS或长时暴露条件下, 机体自身的抗氧化机制无法清除过多的ROS便会进一步导致脂质过氧化和细胞凋亡^[15]。其中, 激活Nrf2可启动多种抗氧化调节通路, 包括增强谷氨酸-半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase, GCL) 表达、提高胞内谷胱甘肽水平^[13], Nrf2通路调控是人AECs对抗CSE诱导的氧化应激的重要机制。某些物质如藏红花素中的类胡萝卜素可通过猝灭ROS、减少脂质过氧化和激活Nrf2通路来减弱CS介导的抗氧化酶能力下降等氧化损伤, 这些物质有望阻止氧化应激介导的肺损伤^[13]。

CS中的巴豆醛、乙醛和烟碱都是细胞膜上的瞬时受体电位 (transient receptor potential protein, TRP) 离子通道的激动剂, CSE暴露 (10%, 作用24 h) 后, A549细胞膜上的TRPA1和TRPV1离子通道打开, Ca²⁺内流, 抗氧化基因表达减少, 抑制该通道打开便可显著减轻细胞中的氧化应激水平^[15]。CS还会影响损伤蛋白质的正常降解, 进而增加胞内热休克蛋白70 (heat shock proteins 70, HSP70) 的表达, 并在高浓度CSE短时 (10%、20%, 4 h) 暴露或者较低CSE (1.25%、2.5%, 24 h) 长时暴露下激活MAPK等激酶^[16]。二者在诱导细胞毒性和氧化损伤过程中共同起作用, 其中CSE (10%或20%) 暴露4 h时, A549细胞凋亡占比较高, 暴露24 h后细胞坏死占比更高^[17]。总之, 细胞中ROS的增加是AECs死亡的诱因之一, 根据氧化应激的相关机制调控机体的抗氧化状态, 有望降低胞内的氧化损伤及其进一步导致的AECs损伤。

2 CS对AECs自噬的影响

自噬对细胞的质量控制、新陈代谢和先天免疫具有重要调控作用, 适度的自噬利于维持细胞稳态, 过度自噬则会导致细胞死亡。CS (250 µg/L或1 000 µg/L, 作用24 h, A549细胞) 诱导细胞氧化应激后, 使得叉头框转录因子O3a (forkhead box transcription factor O3a, FOXO3a) 表达下调, 叉头框转录因子O1 (forkhead box transcription factor O1, FOXO1) 表达上调, 自噬相关蛋白 (Beclin1、ATG5、ATG12、ATG16和LC3B) 的表达增加, 细胞启动自噬清除受损蛋白质及细胞器, 一定程度上挽救细胞内的氧化失衡^[18]。但有关FOXO1介导的FOXO3a调节细胞内自噬反应的上游机制尚不清楚, 有待进一步挖掘^[18]。较低剂量CSE (0.5%~1%) 暴露的体外研究表明, 抑制细胞自噬 (PINK1 siRNA处理和化学抑制) 会增强CS诱导的上皮细胞衰老、线粒体ROS的产生和泛素化蛋白质的积累^[19]。低剂量CSE (0.5% CSE, 36 h) 还会通过诱导沉默信息调节因子2相关酶1 (silent information regulator factor 2-related enzyme 1, SIRT1) 失活来抑制MLE-12细胞 (小鼠肺上皮细胞) 的自噬, 此过程还会进一步促进AEC II衰老^[20]。这些研究均表明, 自噬在较低浓度CS刺激下对细胞具有保护作用。

CSE可通过诱导自噬促进AECs死亡。据报

道,在CS诱导的COPD患者中,自噬水平增强会促进CS诱导的肺气肿的发展^[21],原因可能是CS中的烟碱(5% CSE, 24 h; 雄性C57BL/6小鼠, 5 d/周,持续10周)增加了A549细胞中核受体蛋白Nur77(nuclear hormone receptor 77, Nur77)的表达并促进Nur77和Bcl-2之间的相互作用,使Bcl-2从Beclin-1(自噬标志蛋白)中解离,从而使得A549细胞发生自噬性死亡^[22]。环状RNA(circRNA)也参与调控AECs的自噬。CircRNA是一种特殊的非编码环状RNA,可以作为miRNA海绵影响mRNAs的表达^[23]。CS暴露后(2%、4%或8% CSE, 48 h, A549细胞; COPD患者肺泡灌洗液; 小鼠暴露16周, 0、100、200或300 mg/m³烟雾总粒相物),AECs中的circRNA_0026344可通过吸附miR-21而抑制miR-21靶基因*PTEN*的表达,进而激活ERK,促进自噬和细胞凋亡及肺气肿的发生^[24]。许多研究表明,自噬失调是CS诱导的气道上皮损伤及肺气肿的原因^[25-26],CS长期暴露诱导的自噬和AECs凋亡将诱导小鼠肺气肿和病人COPD^[27]。基于此,深入了解CS诱导的AECs自噬机制有助于开发更好和更有效的干预策略来减轻CS诱导的炎症及病理反应。

3 CS诱导AECs线粒体功能障碍

线粒体是细胞内新陈代谢和能量产生的中心,对肺泡上皮的稳态和肺损伤后的组织再生起着重要作用,人类肺组织样本的单细胞RNA测序(scRNAseq)分析发现,AEC II细胞中调节线粒体代谢和氧化还原调节的相关基因表达异常^[28]。CS(10% CSE, 6 h, A549细胞; 雄性C57BL/6J小鼠, 5 d/周,持续4周)可激活线粒体内膜上的腺嘌呤核苷酸转运蛋白(adenine nucleotide translocator, ANT),增加线粒体膜通透性、降低线粒体电位、减少ATP的生成,影响线粒体动力学与线粒体自噬过程^[29]。A549细胞暴露于CSE(3% CSE, 48 h)之后,细胞中线粒体的呼吸作用减弱,线粒体呼吸链中的复合体I~IV的水平显著降低,线粒体分裂增加,线粒体融合减少,线粒体自噬相关的PINK1蛋白水平降低^[30-31]。由此表明,CS可从多个方面影响AECs中的线粒体功能。

研究发现,CS诱导的线粒体功能障碍与SIRT1相关,CS暴露(0.5% CSE处理36 h)会使胞内DNA损伤,从而激活DNA修复酶PARP1,该酶

与SIRT1竞争性消耗胞内的NAD⁺,使得SIRT1活性减弱,进而抑制线粒体自噬,诱导线粒体氧化应激^[20]。与非吸烟者相比,吸烟者和肺气肿患者(在该研究中,吸烟者中计算机断层扫描(CT)密度≥4%的受试者认为患有肺气肿)的AEC II细胞产生更多的线粒体超氧化物,且肺气肿患者的线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)损伤水平最高,这种mtDNA损伤是由于细胞中线粒体拓扑异构酶1 DNA共价复合物(topoisomerase 1 DNA covalent complex in mtDNA, TOP1mt-cc)的降解受损导致的^[32]。25% CSE暴露24 h可显著诱导A549细胞中线粒体沉积铁,导致线粒体产生ROS和释放mtDNA,而铁螯合剂能改善小鼠模型中博来霉素诱导的肺纤维化,表明铁代谢和线粒体功能障碍及肺纤维化的发病机制有关,它们可以作为肺纤维化的新治疗靶点^[33]。此外,在CS诱导的COPD小鼠模型中发现,N6-甲基腺苷修饰的circRNA SAV1(circSAV1)通过募集YTHDF1促进IREB2的翻译来触发铁死亡,铁螯合剂可显著减轻小鼠肺组织中的铁死亡及肺泡损伤, circSAV1也可作为COPD的治疗靶点^[34]。这些研究表明,CS诱导的DNA或mtDNA受损可能是线粒体功能障碍的原因之一,CS可能通过诱导DNA损伤、铁过载、激活ANT等多种方式使得线粒体功能受损甚至障碍,进而加剧氧化应激,诱导细胞凋亡或铁死亡。

4 CS诱导AECs发生内质网应激

内质网(endoplasmic reticulum, ER)可合成、修饰和分泌蛋白质,调节钙离子浓度,对细胞内的物质运输至关重要。ER应激是细胞的一种自我保护机制,可降低细胞中未折叠蛋白的浓度,阻碍其发生凝集,但长时间的ER应激会激活特异性促凋亡信号诱导AECs凋亡^[35]。CS(10% CSE, 12 h, 原代AEC II)暴露会增加特异性胱天蛋白酶12和促凋亡因子CHOP的水平,诱导AECs凋亡,在此期间ER膜上一种E3泛素连接酶(Hrd1)的表达显著增加,敲低Hrd1会导致细胞凋亡率增加2倍以上,表明ER应激过程中Hrd1的表达增加对AECs具有一定保护作用^[36]。CS(10% CSE, 24 h, L-132细胞)诱导的ER应激还会使ER中的Ca²⁺流入胞质并激活NLRP3炎症小体,引起半胱氨酸蛋白酶1(Caspase-1)介导的IL-1 β 和IL-18释放,导致细胞

焦亡并可能促进PF的发展^[37-38]。

目前CS诱导ER应激的机制尚不明晰, 根据相关研究结果猜测^[39], CS可能通过抑制ER胞吐诱导ER应激。也有研究表明, CSE (25% CSE, 24 h, A549细胞; 雌性C57BL/6小鼠, 500 mg/m³主流烟雾, 50 min/次, 2次/d, 持续3 d) 诱导的氧化应激极有可能分解26S蛋白酶体 (可降解多种水解酶), 从而无法降解受损蛋白质, 导致胞内ER应激的发生^[40]。上调SIRT1的表达可以减轻ER应激^[35], SIRT1也可能参与ER应激的调控。长时间的ER应激导致的AECs大量死亡会破坏上皮屏障并促进COPD的发展^[16], 通过调节细胞内Hrd1、SIRT1等蛋白质的表达或可减轻CS诱导的ER应激及细胞损伤。

5 CS促使AECs的炎症发生

COPD、PF等许多CS相关的呼吸系统疾病被认为是炎症性疾病。CS诱导的氧化应激、ER应激和线粒体功能障碍等多种途径可能会进一步诱导炎症发生, 激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体, 活化Caspase-1, 促进炎症因子IL-1 β 和IL-18的成熟和分泌, 导致细胞焦亡^[41-42]。此外, CS (1 mg/L, 6 h) 可促进A549细胞膜上NLRP10和NLRP12两种炎症小体的募集增加, IL-1 β 、IL-18的产生, 细胞膜上微结构域 (即脂筏) 在NLRP10和NLRP12介导的信号转导中起重要作用, 基于此可通过改变脂筏的结构来降低吸烟引起的炎症反应^[43]。CSE (250或1 000 μ g/L, 24 h, A549细胞; 雌性C57BL/6小鼠, 暴露6周) 也会通过激活细胞质中的NLRP10, 进一步激活NF- κ B和MAPK介导的炎症通路, 招募炎性细胞, 影响T细胞的分化, 释放炎症因子或趋化因子, 促进炎症反应的进一步发展^[44]。

CS可通过诱导某些蛋白质的表达来促进炎症的发生, 但这些蛋白质与炎症之间的关系还有待进一步探究。CS冷凝物 (50、100 mg/L, 24 h, A549和WI26细胞) 能以剂量依赖的方式激活磷脂酶A2 (phospholipase A2, PLA2), 该酶可介导花生四烯酸等炎症介质的释放; 抑制PLA2酶的催化活性可降低CS诱导的炎症, 并能逆转细胞的早期凋亡^[45]。暴露于CSE (0.25%~1% CSE, 24 h) 的

A549细胞中IL-8、p-ERK、磷脂转移蛋白 (phospholipid transfer protein, PLTP) 表达显著增加, 敲除PLTP后, CS诱导的IL-8和p-ERK的表达量明显上调, 表明PLTP可能通过ERK1/2信号通路调节CSE诱导的炎症反应, 特别是IL-8的表达和释放^[46]。

RNA水平也存在炎症相关的调节机制。CSE (2.5% CSE, 24 h, MLE12细胞; 6~8周龄的雄性C57BL/6小鼠, 每次暴露于5支卷烟的CS中, 2次/d, 5 d/周, 持续12周) 暴露后, 细胞中的CircFOXO3 (一种外显子CircRNA) 显著上调, 并通过上调CircFOXO3/miR-214-3p/IKK- β 激活核转录因子 (NF- κ B) 信号通路, 诱导炎症反应的发生^[47], 因此抑制circFOXO3也可能是一种针对CS诱导的炎症的创新预防策略。前文中表明, FOXO转录因子可调节A549细胞内的自噬, 该机制还会影响A549细胞中细胞因子和趋化因子的表达, 调节炎症反应^[18]。此外, 缺铁会加重CS诱导的肺部炎症, 处于缺铁状态的A549细胞暴露CS后细胞中NF- κ B的磷酸化更强^[48]。总而言之, CS可能通过对细胞炎症体的激活、胞内炎症相关蛋白质的表达、转录因子的表达等多种机制来调节细胞中的炎症反应, 而在人群实验中也表明, 肺中炎症反应的发生可能与COPD的发病机制有关^[49]。相应的干预策略可通过抑制炎症小体的激活、调节转录因子或改变脂筏功能阻断炎症信号的转导、抑制炎症介质的释放, 这都为COPD的预防和治疗提供新的观点。

6 CS诱导AECs衰老

COPD也被称为“加速肺衰老病”, 在COPD的病理发展中存在上皮细胞早衰的现象^[50]。AECs衰老和发生炎症是COPD的两大诱因, 同时衰老也是炎症的诱因之一, 衰老的AECs会分泌炎症因子, 进而招募炎性细胞来清除自身^[51]。氧化应激、癌基因活化、染色质修饰和其他形式的应激都可能诱导细胞衰老^[52]。miRNA的调控是一种衰老相关的表观遗传调节机制^[53]。在CSE处理之后 (2.5%, 24 h), MLE-12细胞或小鼠肺组织中 (雄性C57BL/6小鼠, 5 d/周暴露, 持续24周) 衰老相关蛋白p65的磷酸化及circXPO1 (一种circRNA) 表达增加^[54]。circXPO1可与miR-23ab-3p (一种抗炎RNA) 直接结合, 从而导致miR-23ab-3p不能与其靶标TGF- β 激活激酶1/MAP3K7结合蛋白3

(TGF- β -activated kinase 1 and MAP3K7-binding protein 3, TAB3) 的 mRNA 结合, 由此会诱导 AECs 的衰老及炎症的发生, 抑制 circXPO1 的表达可抑制 CS 诱导的细胞衰老^[54]。另外, CS (8% CSE, 48 h, MLE-12 细胞) 处理后细胞中的 miR-125a-5p、衰老标志物 p21 和 p27、 β 半乳糖苷酶表达增加, 表明细胞出现衰老征兆^[51]。miR-125a-5p 表达增加可能会激活特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) /SIRT1/缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 通路参与 AECs 的衰老, 下调 miR-125a-5p 或上调 Sp1 均可逆转这些效应^[51], CS 很可能通过该机制促进肺气肿的发展。

SIRT1 是参与 CS 诱导 AECs 衰老的重要蛋白。CSE (10% CSE, 0~48 h) 可能通过降低 SAL-RNA (一种长链非编码 RNA) 的表达参与 SIRT1/FOXO3a 和 SIRT1/p53 信号通路的调节促进 AECs 衰老^[55]。CS 诱导的 AEC II 衰老还与 SIRT1 失活介导的自噬受抑有关 (MLE-12 细胞, 3 或 36 h, 0.5% CSE; 雄性 C57 小鼠, 每次暴露于 5 支卷烟的烟雾, 2 次/d, 30 min/d, 暴露 4 周), 自噬受到抑制会通过促进线粒体氧化应激相关的 DNA 损伤来降低 SIRT1 活性, 从而在 CS 诱导的 AEC II 衰老中形成 SIRT1 和自噬的正反馈调节, 促进细胞衰老^[20]。CS 引起的氧化应激可能是衰老的诱因之一, 调节 SIRT1 的活性或清除线粒体产生的 ROS 均能特异性地减轻 CS 诱导的 AEC II 衰老和肺纤维化。炎症反应和肺细胞衰老都是 COPD 发病机制中的关键事件, 抑制这些过程可能是对抗 COPD 的有效治疗策略。另外, 与线性 RNA 相比, circRNA 更稳定, 并且以组织特异性的方式表达, 作为再生医学治疗靶点具有巨大潜力, 因此, 也可考虑调节 circXPO1 的表达来减少 COPD 患者炎症和细胞衰老^[54, 56]。

7 CS诱导AECs上皮间充质转化

小气道重塑导致其不可逆的功能障碍, 参与 COPD 的发病机制, CS (雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 4 h/d, 每周 7 d, 持续 16 周) 诱导上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是参与小气道重塑的机制之一^[57]。暴露于 CSE (0.25%~1% CSE, 48 或 72 h) 后, RLE-6TN (大鼠 AECs) 中的 PLTP 表达增加, 其作为转化生长

因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) / Smad 蛋白 (suppressor of mother against decapentaplegic protein, Smad) 信号通路的上游信号分子, 参与 CS 诱导的 EMT^[58]。肺是人类和小鼠中表达 PLTP 的主要部位, 该蛋白质也可能在 CS 诱导的肺部疾病中发挥重要作用。另外, CS 暴露 (3% CSE, 24 h, A549 细胞; COPD 吸烟者肺泡灌洗液; 雄性 C57BL/6 小鼠, 3 次/d, 每次暴露于 6 支卷烟的烟雾, 6 d/周, 12 周) 显著降低含 FERM 域的 Kindlin 3 蛋白 (FERM domain containing kindlin 3, FERMT3) 的表达并诱导 EMT, 过表达 FERMT3 可通过阻断 Wnt/ β -catenin 通路抑制 CSE 诱导的 EMT, 表明 FERMT3 可能作为 COPD 的潜在靶点^[59]。

CS (1%、5% 和 10% CSE, 1 周, A549 细胞) 也能通过促进 AECs 表达相关的促纤维化分子参与 EMT, 其中还涉及信号通路 TGF- β 和 Wnt 的参与^[60]。另外, CS 中的烟碱、丙烯醛均可引起肺上皮细胞 ER 应激, 而 ER 应激可以激活这两种经典的信号通路, 从而在肺上皮细胞中诱导 EMT^[57, 61], 推测 CS 也可能通过引起 ER 应激诱导 EMT。此外, CS 诱导的氧化应激和 NF- κ B 也可促进 EMT 的形成^[62], 这些机制都能在一定程度上解释 CS 与肺纤维化的相关性。

8 CS影响肺泡 II 型上皮细胞的干细胞特性

肺泡祖细胞在囊状期 (小鼠为 E17, 人类为 26 周) 分化为 AEC I 和 AEC II, AEC II 具有一定的干细胞特性, 可在 AEC I 损伤后增殖、分化为 AEC I 以修复受损的上皮细胞, 被认为是 AEC I 的祖细胞之一^[63]。研究发现, 慢性 CS 暴露 (小鼠 1 h/d 暴露, 5 d/周, 持续 12 周) 可诱导 AEC II 更快的增殖, 且不影响其向 AEC I 分化的能力^[64]。另有研究发现, 间歇性 CS 暴露 (小鼠 1 h/d 暴露, 5 d/周, 第 1、3、5 周暴露于 CS, 第 2、4 周暴露于空气) 可通过激活脂肪酸氧化来增强 AEC II 的干细胞特性, 并且这种增强效应比持续性 CS 暴露 (小鼠 1 h/d 暴露, 5 d/周, 第 3、4、5 周暴露于 CS, 第 1、2 周暴露于空气) 强^[65]。AEC I 大量凋亡时, AEC II 必须迅速增殖分化为 AEC I 以维持肺泡结构, 而 CS 诱导 AEC II 快速增殖的这种效应在一定程度上利于肺损伤的修复^[20, 65]。但是, 也有研究表明, AEC II 上皮细胞具有干细胞的功能, 可参

与肺泡的更新、修复和癌症的发生, 因此其增殖能力的增强可能是患有 COPD 的吸烟者比健康吸烟者更容易患肺癌的原因^[66-67]。可见, 这种效应可能是一柄双刃剑, 具体 CS 暴露增强 AEC II “干性”的机制及其在肺部相关疾病发展中的作用还有待进一步研究。

另外, Wnt 受体 (frizzled4, FZD4) 在人类和实验性 COPD 患者肺组织以及 COPD 患者的原代人 AEC II 细胞中的表达降低^[68]。CS 暴露在体外和体内均显著下调 FZD4 的表达, 同时降低 Wnt/ β -catenin 活性, 进而抑制 Wnt/ β -catenin 驱动的上皮细胞增殖和伤口愈合, 干扰 AEC II-AEC I 的细胞分化和类器官形成^[68]。目前, 有关 CS 影响 AEC II 干细胞特性的研究较少, 一是缺乏能够对肺泡干细胞进行特异性研究的方法, 另一个原因是目前的技术尚不能分离出高纯度的 AEC II 细胞^[64], 但揭示 AEC II 的干细胞特性与其在肺损伤修复及疾病中的作用, 将为后续的干预提供重要的理论指导。

9 总结与展望

总体而言, 不同浓度的 CS 对细胞的影响不同, 较低浓度的 CS 刺激细胞产生应激反应或者凋亡, 而较高浓度的 CS 则通过各种机制导致 AECs 凋亡或坏死, 进而会破坏 AECs。当外界刺激超出细胞自愈能力时, 便可能对细胞、肺上皮屏障、肺泡等产生损害, 促进相关肺部疾病的发生发展。值得注意的是, 由于卷烟产地的不同, 烟叶的成分会有一定的差异, 相应的 CS 成分也会有一定差异, 并且随着全球控烟力度的持续增大, 国内外烟草公司一直在试图通过滤嘴截留、配方工艺、功能材料添加等方式降低单支卷烟的毒性风险, 根据相关报道, 整体卷烟产品中烟雾有害成分的量值水平在持续减少^[69], 但这种减害反映在健康风险上是缓慢的, 甚至是不显著的^[70]。另外, 不同人群的 AECs 所处生理状态不一致, 在研究 CS 损伤 AECs 机制时也需要关注这个事实, 例如, 缺铁会加重 CS 诱导的肺部炎症, CS 增强正常人 AEC II 的细胞干细胞特性可能有助于肺损伤的修复, 但对于 COPD 患者,

却可能会促进肺癌的发生。

CS 损伤 AECs 的机制复杂多样。CS 诱导 AECs 发生氧化应激、细胞自噬异常、线粒体功能障碍、内质网应激、炎症、衰老和 EMT、影响其干细胞特性等细胞事件。如图 1 所示, 氧化应激是多个细胞事件的起点, 产生的 ROS 会损伤细胞中的脂质、DNA 和蛋白质等, 引发 DNA 损伤、炎症、衰老、EMT、脂质过氧化、内质网应激, 导致细胞器功能丧失或细胞死亡, 因此抑制 CS 诱导的氧化损伤会极大程度地挽救 AECs 死亡并防止后续可能导致的肺气肿等疾病的发生。其中离子通道在 CS 诱导的 AECs 损伤中起着举足轻重的作用, 以 TRP 通道为例, 抑制 TRPA1 和 TRPV1 之后会显著减轻 CS 诱导的氧化应激、炎症和线粒体损伤。此外, SIRT1 是 CS 诱导 AECs 损伤中的重要蛋白质, 提高 SIRT1 的活性可减轻 CS 诱导的自噬、内质网应激、衰老等多种细胞损伤, 目前其底物 NAD⁺已用于临床, 其在 COPD 治疗中的效果值得进一步研究。最后, CS 诱导的细胞损伤机制间存在着密切的联系。线粒体和内质网均与钙稳态相关, 二者会通过钙稳态影响对方的功能; 线粒体功能障碍或内质网应激都会进一步激活 NLRP3, 促进炎症发生; 炎症或者内质网应激都可能引发 EMT; 胞内自噬异常可能会诱导细胞衰老, 而细胞衰老可能会导致炎症的发生等。明确 CS 对 AECs 的损伤机制及其相互联系, 可通过阻断 CS 损伤的上游通路减轻 CS 诱导的细胞损伤并挽救 AECs 凋亡, 对吸烟相关肺部疾病的防治提供理论指导与启发。

本文从多个层面介绍了 CS 损伤 AECs 的部分机制, 涉及重要的转录因子、DNA 修复蛋白、膜通道蛋白等, 为新机制、新通路的发现提供启发。目前还存在许多问题尚未明晰, CS 诱导 AECs 自噬的上游通路有待进一步探索, CS 增强 AECs 干细胞特性的内在机制及其与肺癌发病的关系尚待进一步研究等。明确 CS 损伤 AECs 的内在机制及其相互关系, 将对制定 COPD、PF 等疾病的防治策略、寻找新的作用靶点具有重要意义。

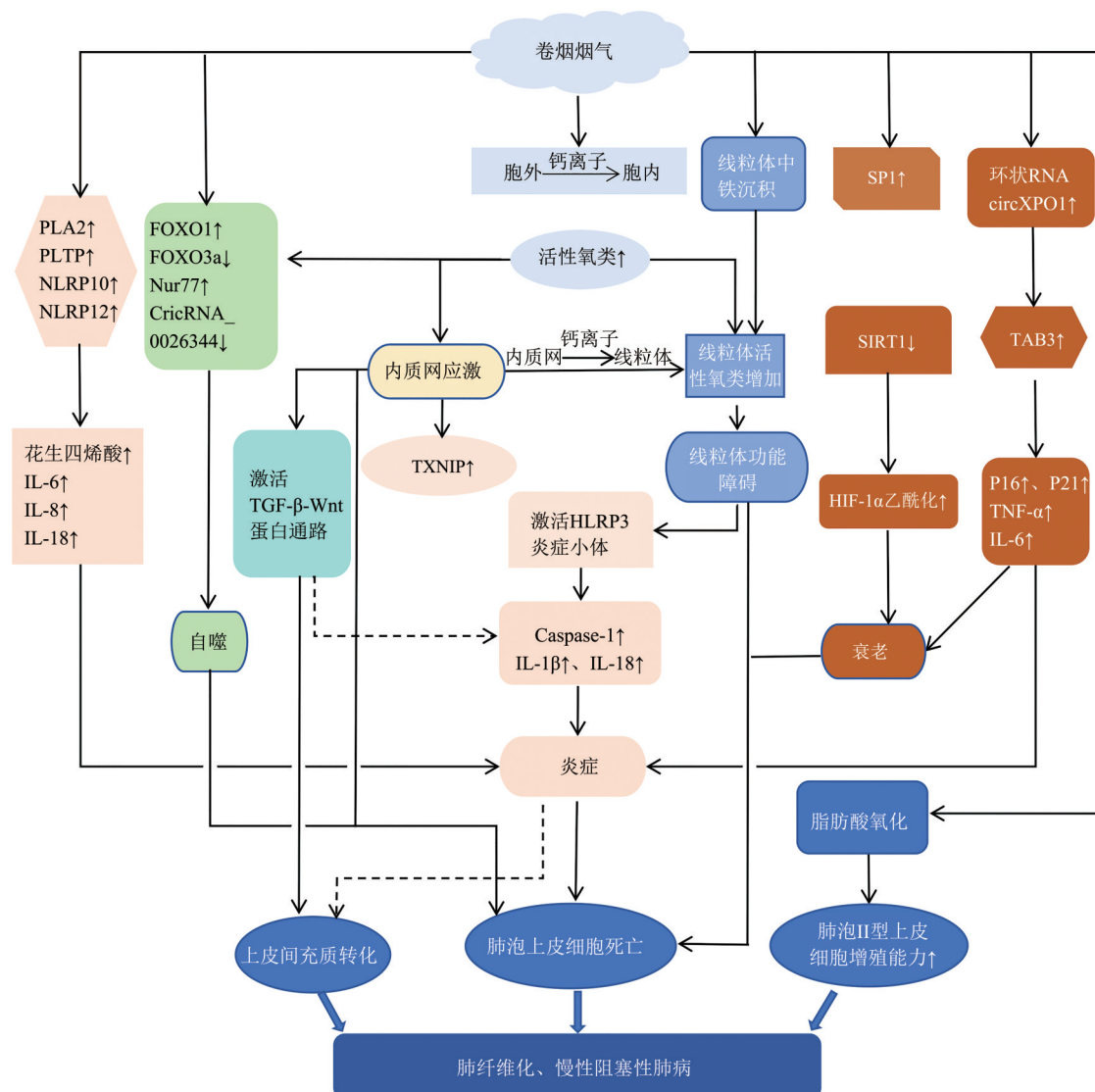


Fig. 1 Mechanism network diagram of CS-induced injury to AECs

PLA2: 磷脂酶A2 (phospholipase A2); PLTP: 磷脂转移蛋白 (phospholipid transfer protein); NLRP10: NOD样受体含pyrin结构域蛋白10 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 10); NLRP12: NOD样受体含pyrin结构域蛋白12 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 12); IL-6: 白介素-6 (interleukin-6); IL-8: 白介素-8 (interleukin-8); IL-18: 白介素-18 (interleukin-18); FOXO1: 叉头框转录因子O1 (forkhead box transcription factor O1); FOXO3a: 叉头框转录因子O3a (forkhead box transcription factor O3a); Nur77: 核受体蛋白Nur77 (nuclear hormone receptor 77); circRNA: 环状RNA (circle RNA); TGF- β : 转化生长因子 β (transforming growth factor- β); TXNIP: 硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin interacting protein); NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3); Caspase-1: 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶1 (cysteiny l aspartate specific proteinase 1); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β); SP1: 特异性蛋白1 (specificity protein 1); SIRT1: 沉默信息调节因子2相关酶1 (silent information regulator factor 2-related enzyme 1); HIF-1 α : 缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α); TAB3: TGF- β 活化激酶1 (MAP3K7) 结合蛋白3 (TGF-beta-activated kinase 1 and MAP3K7-binding protein 3); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α)。

参考文献

- 参 考 文 献

[1] Hayek H, Kosmider B, Bahmed K. The role of miRNAs in alveolar epithelial cells in emphysema. *Biomed Pharmacother*, 2021, **143**: 112216

[2] 朱召浩, 朱嘉玲, 戚薇岩, 等. 肺泡上皮细胞的研究进展. *药物生物技术*, 2017, **24**(2): 159-162

Zhu Z H, Zhu J L, Qi W Y, *et al*. *Pharmaceutical Biotechnology*, 2017, **24**(2): 159-162

- [3] Yang X, Jiang S, Deng X, *et al.* Effects of antioxidants in human milk on bronchopulmonary dysplasia prevention and treatment: a review. *Front Nutr*, 2022, **9**: 924036
- [4] Gkatzis K, Panza P, Peruzzo S, *et al.* Differentiation of mouse fetal lung alveolar progenitors in serum-free organotypic cultures. *Elife*, 2021, **10**: e65811
- [5] Sauler M, Bazan I S, Lee P J. Cell death in the lung: the apoptosis-necroptosis axis. *Annu Rev Physiol*. 2019, **81**: 375-402
- [6] Esquivel-Ruiz S, González-Rodríguez P, Lorente J A, *et al.* Extracellular vesicles and alveolar epithelial-capillary barrier disruption in acute respiratory distress syndrome: pathophysiological role and therapeutic potential. *Front Physiol*, 2021, **12**: 752287
- [7] Li Y, Hecht S S. Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: a 2022 update. *Food Chem Toxicol*, 2022, **165**: 113179
- [8] 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. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(5): 2566
- [9] Shaurova T, Zhang L, Goodrich D W, *et al.* Understanding lineage plasticity as a path to targeted therapy failure in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Front Genet*, 2020, **11**: 281
- [10] Tuder R M, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*, 2012, **122**(8): 2749-2755
- [11] Liu X, Zeng L, Zhou Y, *et al.* P21 facilitates macrophage chemotaxis by promoting CCL7 in the lung epithelial cell lines treated with radiation and bleomycin. *J Transl Med*, 2023, **21**(1): 314
- [12] Kosmider B, Messier E M, Chu H W, *et al.* Human alveolar epithelial cell injury induced by cigarette smoke. *PLoS One*, 2011, **6**(12): e26059
- [13] Radan M, Dianat M, Badavi M, *et al.* The association of cigarette smoke exposure with lung cellular toxicity and oxidative stress: the protective role of crocin. *Inflammation*, 2020, **43**(1): 135-145
- [14] Takizawa M, Nakano M, Fukami T, *et al.* Decrease in ADAR1 expression by exposure to cigarette smoke enhances susceptibility to oxidative stress. *Toxicol Lett*, 2020, **331**: 22-32
- [15] Wang M, Zhang Y, Xu M, *et al.* Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic Biol Med*, 2019, **134**: 229-238
- [16] Somborac-Bacura A, Van Der Toorn M, Franciosi L, *et al.* Cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress response and proteasomal dysfunction in human alveolar epithelial cells. *Exp Physiol*, 2013, **98**(1): 316-325
- [17] Somborac-Baćura A, Rumora L, Novak R, *et al.* Differential expression of heat shock proteins and activation of mitogen-activated protein kinases in A549 alveolar epithelial cells exposed to cigarette smoke extract. *Exp Physiol*, 2018, **103**(12): 1666-1678
- [18] Bagam P, Kaur G, Singh D P, *et al.* *In vitro* study of the role of FOXO transcription factors in regulating cigarette smoke extract-induced autophagy. *Cell Biol Toxicol*, 2021, **37**(4): 531-553
- [19] Racanelli A C, Kikkers S A, Choi A M K, *et al.* Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease. *Autophagy*, 2018, **14**(2): 221-232
- [20] 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. *Free Radic Biol Med*, 2021, **166**: 116-127
- [21] Chen Z H, Kim H P, Sciurba F C, *et al.* Egr-1 regulates autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, 2008, **3**(10): e3316
- [22] Qin H, Gao F, Wang Y, *et al.* Nur77 promotes cigarette smoke-induced autophagic cell death by increasing the dissociation of Bcl2 from Beclin-1. *Int J Mol Med*, 2019, **44**(1): 25-36
- [23] Yan Z, Lai M, Jia Y, *et al.* CircXPO5 plays a neuroprotective function in the lateral geniculate nucleus of glaucoma by regulating GRIN2A. *Brain Sci*, 2022, **12**(6): 780
- [24] Zhao J, Xia H, Wu Y, *et al.* CircRNA_0026344 via miR-21 is involved in cigarette smoke-induced autophagy and apoptosis of alveolar epithelial cells in emphysema. *Cell Biol Toxicol*, 2023, **39**(3): 929-944
- [25] Lam H C, Cloonan S M, Bhashyam A R, *et al.* Histone deacetylase 6-mediated selective autophagy regulates COPD-associated cilia dysfunction. *J Clin Invest*, 2013, **123**(12): 5212-5230
- [26] Wang Q, Su W, Liu J, *et al.* Advances in the investigation of the role of autophagy in the etiology of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Medicine*, 2023, **102**(47): e36390
- [27] Ryter S W, Choi A M. Autophagy in lung disease pathogenesis and therapeutics. *Redox Biol*, 2015, **4**: 215-225
- [28] Sauler M, McDonough JE, Adams TS, *et al.* Characterization of the COPD alveolar niche using single-cell RNA sequencing. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 494
- [29] Wu K, Luan G, Xu Y, *et al.* Cigarette smoke extract increases mitochondrial membrane permeability through activation of adenine nucleotide translocator (ANT) in lung epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **525**(3): 733-739
- [30] Guan R, Yao H, Li Z, *et al.* Sodium tanshinone IIA sulfonate attenuates cigarette smoke extract-induced mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in alveolar epithelial cells by enhancing SIRT1 pathway. *Toxicol Sci*, 2021, **183**(2): 352-362
- [31] Wang Q, Unwalla H, Rahman I. Dysregulation of mitochondrial complexes and dynamics by chronic cigarette smoke exposure utilizing MitoQC reporter mice. *Mitochondrion*, 2022, **63**: 43-50
- [32] Kosmider B, Lin C R, Karim L, *et al.* Mitochondrial dysfunction in human primary alveolar type II cells in emphysema. *EBioMedicine*, 2019, **46**: 305-316
- [33] Takahashi M, Mizumura K, Gon Y, *et al.* Iron-dependent mitochondrial dysfunction contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*, 2022, **12**: 643980
- [34] Xia H, Wu Y, Zhao J, *et al.* N6-Methyladenosine-modified circSAV1 triggers ferroptosis in COPD through recruiting YTHDF1 to facilitate the translation of IREB2. *Cell Death Differ*, 2023, **30**(5): 1293-1304
- [35] He B, Zhang W, Qiao J, *et al.* Melatonin protects against COPD by

- attenuating apoptosis and endoplasmic reticulum stress *via* upregulating SIRT1 expression in rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, **97**(5): 386-391
- [36] Tan S X, Jiang D X, Hu R C, *et al.* Endoplasmic reticulum stress induces HRD1 to protect alveolar type II epithelial cells from apoptosis induced by cigarette smoke extract. *Cell Physiol Biochem*, 2017, **43**(4): 1337-1345
- [37] Mahalanobish S, Dutta S, Saha S, *et al.* Melatonin induced suppression of ER stress and mitochondrial dysfunction inhibited NLRP3 inflammasome activation in COPD mice. *Food Chem Toxicol*, 2020, **144**: 111588
- [38] Hong Q, Zhang Y, Lin W, *et al.* Negative feedback of the cAMP/PKA pathway regulates the effects of endoplasmic reticulum stress-induced NLRP3 inflammasome activation on type II alveolar epithelial cell pyroptosis as a novel mechanism of BLM-induced pulmonary fibrosis. *J Immunol Res*, 2022, **2022**: 2291877
- [39] Ito H, Yamashita Y, Tanaka T, *et al.* Cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress and suppresses efferocytosis through the activation of RhoA. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 12620
- [40] Kammerl I E, Caniard A, Merl-Pham J, *et al.* Dissecting the molecular effects of cigarette smoke on proteasome function. *J Proteomics*, 2019, **193**: 1-9
- [41] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death. *Trends Biochem Sci*, 2017, **42**(4): 245-254
- [42] Vande Walle L, Lamkanfi M. Pyroptosis. *Curr Biol*, 2016, **26**(13): R568-R572
- [43] Singh D P, Kaur G, Bagam P, *et al.* Membrane microdomains regulate NLRP10- and NLRP12-dependent signalling in A549 cells challenged with cigarette smoke extract. *Arch Toxicol*, 2018, **92**(5): 1767-1783
- [44] Kaur G, Bagam P, Pinkston R, *et al.* Cigarette smoke-induced inflammation: NLRP10-mediated mechanisms. *Toxicology*, 2018, **398-399**: 52-67
- [45] Yadav S K, Sharma S K, Farooque A, *et al.* Cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) IVA as a potential signature molecule in cigarette smoke condensate induced pathologies in alveolar epithelial lineages. *Lipids Health Dis*, 2016, **15**(1): 129
- [46] Li Y, Yu X, Fu X, *et al.* Effect of phospholipid transfer protein on cigarette smoke extract-induced IL-8 production in human pulmonary epithelial cells. *Inflammation*, 2016, **39**(6): 1972-1980
- [47] Zhou L, Wu B, Yang J, *et al.* Knockdown of circFOXO3 ameliorates cigarette smoke-induced lung injury in mice. *Respir Res*, 2021, **22**(1): 294
- [48] Sato K, Inoue S, Igarashi A, *et al.* Effect of iron deficiency on a murine model of smoke-induced emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, **62**(5): 588-597
- [49] Imaoka H, Hoshino T, Takei S, *et al.* Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. *Eur Respir J*, 2008, **31**(2): 287-297
- [50] Wang W, Zhang S, Cui L, *et al.* Bufei Yishen formula inhibits the cell senescence in copd by up-regulating the ZNF263 and klotho expression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, **18**: 533-539
- [51] Wu H, Ma H, Wang L, *et al.* Regulation of lung epithelial cell senescence in smoking-induced COPD/emphysema by microR-125a-5p *via* Sp1 mediation of SIRT1/HIF-1 α . *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(2): 661-674
- [52] Chapman J, Fielder E, Passos J F. Mitochondrial dysfunction and cell senescence: deciphering a complex relationship. *FEBS Lett*, 2019, **593**(13): 1566-1579
- [53] Liu H, Tang H Y, Xu J Y, *et al.* Small airway immunoglobulin A profile in emphysema-predominant chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J*, 2020, **133**(16): 1915-1921
- [54] Du Y, Ding Y, Shi T, *et al.* Suppression of circXPO1 attenuates cigarette smoke-induced inflammation and cellular senescence of alveolar epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Int Immunopharmacol*, 2022, **111**: 109086
- [55] Yuan D, Liu Y, Li M, *et al.* Senescence associated long non-coding RNA 1 regulates cigarette smoke-induced senescence of type II alveolar epithelial cells through sirtuin-1 signaling. *J Int Med Res*, 2021, **49**(2): 300060520986049
- [56] Si X, Zheng H, Wei G, *et al.* circRNA Hipk3 induces cardiac regeneration after myocardial infarction in mice by binding to notch1 and mir-133a. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, **21**: 636-655
- [57] Lin F, Liao C, Zhang J, *et al.* Hydrogen sulfide inhibits bronchial epithelial cell epithelial mesenchymal transition through regulating endoplasmic reticulum stress. *Front Mol Biosci*, 2022, **9**: 828766
- [58] Chen H, Wu F P, Yang Y Z, *et al.* Cigarette smoke extract induces the epithelial-to-mesenchymal transition *via* the PLTP/TGF- β 1/Smad2 pathway in RLE-6TN cells. *Toxicol Res (Camb)*, 2017, **6**(2): 215-222
- [59] Su X, Chen J, Lin X, *et al.* FERMT3 mediates cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition through Wnt/ β -catenin signaling. *Respir Res*, 2021, **22**(1): 286
- [60] Checa M, Hagood J S, Velazquez-Cruz R, *et al.* Cigarette smoke enhances the expression of profibrotic molecules in alveolar epithelial cells. *PLoS One*, 2016, **11**(3): e0150383
- [61] Zhong Q, Zhou B, Ann D K, *et al.* Role of endoplasmic reticulum stress in epithelial-mesenchymal transition of alveolar epithelial cells: effects of misfolded surfactant protein. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, **45**(3): 498-509
- [62] Su X, Wu W, Zhu Z, *et al.* The effects of epithelial-mesenchymal transitions in COPD induced by cigarette smoke: an update. *Respir Res*, 2022, **23**(1): 225
- [63] Mason R J. Biology of alveolar type II cells. *Respirology*, 2006, **11**(SI): S12-S15
- [64] Tsutsumi A, Ozaki M, Chubachi S, *et al.* Exposure to cigarette smoke enhances the stemness of alveolar type 2 cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, **63**(3): 293-305
- [65] Irie H, Ozaki M, Chubachi S, *et al.* Short-term intermittent cigarette smoke exposure enhances alveolar type 2 cell stemness *via* fatty acid oxidation. *Respir Res*, 2022, **23**(1): 41
- [66] Wu A, Song H. Regulation of alveolar type 2 stem/progenitor cells in lung injury and regeneration. *Acta Biochim Biophys Sin*

- (Shanghai), 2020, **52**(7): 716-722
- [67] Zhou Y, Hill C, Yao L, *et al.* Quantitative proteomic analysis in alveolar type ii cells reveals the different capacities of RAS and TGF- β to induce epithelial-mesenchymal transition. *Front Mol Biosci*, 2021, **8**: 595712
- [68] Skronska-Wasek W, Mutze K, Baarsma HA, *et al.* Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ β -catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, **196**(2): 172-185
- [69] Belushkin M, Piadé JJ, Chapman S, *et al.* Investigating predictability of *in vitro* toxicological assessments of cigarettes: analysis of 7 years of regulatory submissions to Canadian regulatory authorities. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014, **68**(2): 222-230
- [70] Travis N, Knoll M, Cook S, *et al.* Chemical profiles and toxicity of electronic cigarettes: an umbrella review and methodological considerations. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, **20**(3): 1908

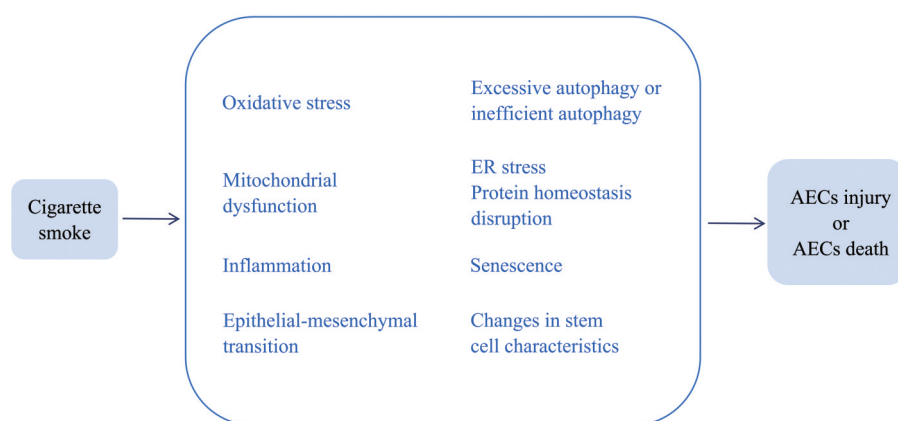
Mechanism of Cigarette Smoke-induced Injury to Alveolar Epithelial Cells*

TIAN Jian-Lu^{1,2)}, WANG Hong-Juan^{1,2)}, CHEN Huan^{1,2)}, HOU Hong-Wei^{1,2)**}, HU Qing-Yuan^{1,2)**}

⁽¹⁾Key Laboratory of Tobacco Biological Effects, China National Tobacco Quality Supervision & Test Center, Zhengzhou 450001, China;

⁽²⁾Beijing Life Science Academy, Beijing 102200, China)

Graphical abstract



Abstract Smoking is the leading preventable risk factor for disease and death worldwide. Tobacco and its smoke contain a complex mix of over 9 500 chemical substances, including oxidative gases, heavy metals, and 83 known carcinogens. Long-term smoking is a significant risk factor for respiratory diseases such as acute lung injury, emphysema, and pulmonary fibrosis. Damage to alveolar epithelial cells (AECs) is a common pathological feature in these smoking-related lung diseases. AECs, which line the surface of the alveoli, play a crucial role in preventing overexpansion or collapse, secreting cell factors and surfactants, containing abundant mitochondria, and being essential for lung tissue maturation, gas exchange, metabolism, and repair after damage. Damage to these cells can lead to pulmonary edema and alveolar collapse. Cigarette smoke (CS) can disrupt alveolar epithelial cell function through various pathways, resulting in cell death, tissue damage, and the development of lung diseases. This review summarizes recent research on the damage caused by CS to AECs, showing that CS can promote cell death and damage through induction of oxidative stress, autophagy, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, and epithelial-mesenchymal transition. It also affects the proliferative function of alveolar type II epithelial cells. The review highlights that CS-induced oxidative stress is a key factor in causing various types of damage, with TRP ion channels serving as important triggers. Inhibiting CS-induced

* This work was supported by grants from Major Special Project of China National Tobacco Corporation (110202101018(XX-04)) and Key Research and Development Project of China National Tobacco Corporation (110202102011)

** Corresponding author.

HOU Hong-Wei. Tel: 86-371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

HU Qing-Yuan. Tel: 86-371-67672601, E-mail: huqy1965@163.com

Received: February 27, 2024 Accepted: April 7, 2024

oxidative damage can significantly prevent cell death and subsequent diseases such as pulmonary emphysema. The activation of the same pathway induced by CS can lead to different types of cell damage, potentially encouraging the development of different diseases. CS can either directly induce or indirectly promote cell inflammation through endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, and senescence. There are interconnected relationships between these mechanisms, and SIRT1 is an important protein in preventing CS-induced AECs damage. Increasing SIRT1 activity can alleviate CS-induced autophagy, endoplasmic reticulum stress, and senescence in various cell damages; its substrate NAD^+ is already used clinically, and its effectiveness in COPD treatment deserves further exploration. The impact of CS on cells varies based on concentration: lower concentrations stimulate stress responses or apoptosis, while higher concentrations lead to apoptosis or necrosis through various mechanisms, ultimately impairing lung epithelial function. When external stimuli exceed the cells' self-healing capacity, they can cause damage to cells, lung epithelial barriers, and alveoli, promoting the development of related lung diseases. Key proteins that play a protective role may serve as potential targets to mitigate cell damage. This review provides insights into the various mechanisms through which CS induces damage to AECs, covering important transcription factors, DNA repair proteins, and membrane channel proteins, paving the way for the study of new mechanisms and pathways. However, there are still unanswered questions, such as the need for further exploration of the upstream pathways of CS-induced autophagy in AECs and the intrinsic mechanisms of CS in enhancing the stem cell properties of AECs and its relationship to the occurrence of lung cancer. It is expected that this article will provide a theoretical basis for future research on the mechanisms of lung epithelial cell damage caused by CS or its individual components and inspire clinical strategies for the prevention and treatment of smoking-related lung diseases.

Key words cigarette smoke, alveolar epithelial cell, oxidative stress, autophagy, inflammation

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0070