

肺上皮细胞昼夜节律紊乱在慢性阻塞性肺疾病中的作用

文富强^{1,2}, 陈俊^{1,2}, 申永春^{1,2}

1. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科(成都 610041); 2. 生物治疗全国重点实验室呼吸病学研究室(成都 610041)

【摘要】慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)已成为中国三大常见慢性病之一,但其发病机制尚未完全阐明,治疗手段也较为有限。肺上皮细胞在慢阻肺发病中起到至关重要的作用。吸烟导致的肺上皮细胞生物钟紊乱与慢阻肺发病的关系日益受到关注。本文就气道上皮细胞和肺泡上皮细胞昼夜节律调控紊乱在慢阻肺发病机制中的研究现状,以及潜在的药物治疗策略和将来研究方向作一评述,以期为慢阻肺发病机制研究及其临床治疗提供借鉴与参考。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病;气道上皮细胞;肺泡上皮细胞;昼夜节律;生物钟紊乱

【中图分类号】 R563

文献标识码 A

DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.05.001

Dysregulated circadian rhythms in pulmonary epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease

WEN Fuqiang^{1,2}, CHEN Jun^{1,2}, SHEN Yongchun^{1,2}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Chengdu 610041, China; 2. Division of Pulmonary Diseases, State Key Laboratory of Biotherapy, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ranks among China's top three prevalent chronic diseases, with its pathogenesis still partially understood and therapeutic interventions limited. Pulmonary epithelial cells are central to development of COPD. Growing interest surrounds cigarette smoking-induced disturbances of circadian rhythms in lung epithelial cell and their role in COPD initiation. This review comprehensively examined current research on circadian rhythm dysregulation in airway and alveolar epithelial cells concerning COPD pathogenesis, exploring potential pharmacotherapies and suggesting avenues for future study.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Airway epithelial cells; Alveolar epithelial cells; Circadian rhythm; Circadian clock disturbances



专家简介:文富强,四川大学华西临床医学院/华西医院教授,历任华西医院大内科主任、呼吸内科主任(2005-2022),华西医院呼吸与危重症医学科主任,生物治疗国家重点实验室呼吸病学研究室主任。我国首位呼吸病学国家杰出青年基金获得者,全球COPD诊治策略委员会成员及中国负责人,澳大利亚悉尼大学医学院名誉教授,中国生理学会呼吸生理专委会副主任委员,中华医学会呼吸病分会COPD学组副组长,中国呼吸医师协会COPD工作

委员会副主任委员,中国COPD联盟副主席。担任 *International Immunopharmacology*、*Respirology-Case Report* 和《国际呼吸杂志》副主编;《中华医学杂志》《中华结核和呼吸杂志》《中国实用内科杂志》《生理学报》《中国呼吸和危重监护杂志》等多家杂志编委或常务编委。先后主持了国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金面上及重点项目、国家科技支撑计划项目、国家重点研发计划项目等多项课题;在国际专业学术杂志发表SCI论著200余篇,研究内容被 *NEJM*、*Nature*、*JAMA* 等国际杂志、全球COPD病诊治策略、美国胸科学会COPD指南、欧洲心脏学会肺动脉高压指南等引用五千余次,研究成果获教育部自然科学奖、中华医学科技奖等3项,主编出版专著4部、获得国家发明专利5项,牵头制定中国呼吸疾病诊治指南两部。

基金项目:国家自然科学基金(81830001,31871157,81800015);四川省自然科学基金面上项目(2022NSFSC0603)

并列第一作者:陈俊, E-mail: junchen@scu.edu.cn

通信作者:文富强, E-mail: wenfuqiang@scu.edu.cn; 申永春, E-mail: shen_yongchun@126.com

引用本文:文富强,陈俊,申永春. 肺上皮细胞昼夜节律紊乱在慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(5):369-372. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.05.001.

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是一种由气道病变和/或肺泡病变导致的,以慢性呼吸道症状和持续性气流受限为特征的异质性肺部疾病^[1]。我国慢阻肺患病总人数约1亿人,40岁以上患病率达13.7%,60岁以上达27%,短短十余年(2002年-2015年)患病率激增67%,已成为中国三大常见慢性病之一^[2-3]。目前慢阻肺全球倡议(GOLD指南)推荐通过戒烟、联合使用支气管扩张剂和吸入性糖皮质激素以改善患者肺功能并降低慢阻肺急性加重的风险,但现有治疗策略难以显著改善患者临床预后^[4],其根本原因在于慢阻肺发病机制尚未被完全阐明。因此,深入慢阻肺发病机制研究,有助于开发创新治疗靶点和治疗方案。

呼吸生理功能通常表现出昼夜节律变化,例如气道口径、气道阻力以及肺内免疫细胞的招募等均呈现早晚规律性变化。在呼吸系统疾病中,患者的临床症状通常早晚有别。例如,慢阻肺患者更易在夜间至清

晨时段发生急性加重^[5-6];哮喘患者的临床症状、血常规等指标也呈现显著的昼夜不同^[7]。这些现象表明生物钟调控与呼吸系统疾病之间存在着紧密联系。已有证据表明,来自肺组织内部或外部的各种刺激,如吸烟、空气污染物暴露、病原体(细菌/病毒)入侵、过敏反应、倒班工作和时差效应等,均能导致肺内细胞生物钟紊乱,进而介导其功能障碍^[8]。与其他细胞类型相比,上皮细胞在呼吸系统不同部位可分化出不同的亚型:在气道中,气道上皮层主要由基底细胞、纤毛细胞、Club细胞以及分泌黏液的杯状细胞构成;在肺泡中,肺泡上皮则由扁平状的肺泡上皮I型细胞(alveolar epithelial type I cells, AEC - I)和立方状的肺泡上皮II型细胞(AEC - II)构成^[9]。这些上皮细胞具备多种生理功能,不仅起到屏障作用,还参与维持肺组织稳态。近年来,肺上皮细胞生物钟功能紊乱被认为是促进慢阻肺发生的重要因素。本文总结了气道上皮细胞和肺泡上皮细胞昼夜节律紊乱在慢阻肺发生发展中的作用机制,并探讨了潜在的药物治疗策略和未来研究方向,以为慢阻肺发病机制研究及其临床治疗提供借鉴与参考。

1 生物钟概述

生物钟是一种内源性的时间调控机制,负责驱动生理系统的昼夜节律现象。昼夜节律的生成与维持主要依赖一组由“时钟基因”构成的自调控转录-翻译反馈回路(transcription-translation feedback loop, TTFL),这些基因包括脑肌芳香烃受体核转位因子样蛋白1(brain and muscle aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator-Like 1, BMAL1)、周期蛋白1-3(periods, PERs)、隐色素1-2(cryptochromes, CRYs)、核血红素受体及红细胞增多症病毒 α (nuclear heme receptor reverse erythroblastosis virus alpha, REV-ERB- α)以及视黄酸受体相关孤儿受体 α (retinoic acid receptor-related orphan receptor alpha, ROR- α)^[10]。TTFL系统的核心组成部分是BMAL1与昼夜节律输出周期阻断器(circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK)组成的BMAL1/CLOCK复合物,该复合物介导了多种时钟相关下游基因的转录;同时,该复合物促进了PERs和CRYs表达,两者形成异二聚体以阻断BMAL1/CLOCK的转录活性,从而构成负反馈环;此外,该复合体可通过控制REV-ERB- α/β 和ROR- α/γ 转录,进一步影响BMAL1表达,为TTFL系统提供精确的调控^[11]。位于视交叉上核(suprachiasmatic nuclei, SCN)的中枢生物钟通过这套TTFL系统将中枢昼夜节律同步到外周组织中,以维持身体昼夜节律生理功能。值得注意的是,除了中枢神经系统外,外周组织细胞均表达TTFL生物钟系统^[12]。因此,外周组织细胞功能同时受中枢和外周生物钟系

统的调控。昼夜节律失调会直接影响下游受时钟调控的基因表达,并在多种疾病中引发细胞功能障碍,被称为时钟功能紊乱。

2 肺上皮细胞在肺组织生物钟中的关键作用

已有研究表明,肺上皮细胞在肺组织中可能起到“局部生物钟同步器”的作用^[13-14]。在人和小鼠肺组织中,生物钟关键因子主要集中表达于上皮细胞内,特别在肺泡上皮区域呈现斑点状强染色^[13];小鼠气道伪柱状纤毛上皮细胞和肺泡细胞中均有关键昼夜节律因子PER2的表达^[15];通过监测Per2荧光素酶报告小鼠肺切片荧光强度发现,通过化学方法去除小鼠气道Club上皮细胞足以干扰肺部的昼夜节律现象^[13]。条件性敲除Club细胞中关键节律基因*Bmal1*的小鼠表现出紊乱的昼夜节律,且Rev-erb- α 表达也受到了抑制^[14]。这些研究提示,肺上皮细胞在肺组织生物钟的调控中起到了不可替代的作用。

3 气道上皮细胞生物钟功能紊乱在慢阻肺气道炎症中的作用

Club上皮细胞作为一种重要的上皮细胞亚型,能够分泌多种抗菌和抗炎蛋白,并具有分化为纤毛细胞和杯状细胞的潜能。已有研究表明,Club上皮细胞生物钟在气道炎症反应中起到关键作用。NAD⁺依赖性组蛋白去乙酰化酶Sirtuin 1(SIRT1)可与CLOCK/BMAL1复合体结合,在慢阻肺患者肺组织中,SIRT1表达变化直接调控了BMAL1的乙酰化和降解^[16-18];条件性敲除小鼠Club细胞*BMAL1*,并使用香烟烟雾(cigarette smoke, CS)急性刺激后,肺组织中促炎细胞因子基因表达增加,肺匀浆中角质细胞趋化因子(keratinocyte derived chemoKine, KC)蛋白水平升高,而使用特异性SIRT1激活剂并不能改善上述炎症^[18],表明Club细胞中BMAL1的缺失或降解加重了CS引发的气道炎症;C-X-C基序趋化因子配体5(C-X-C motif chemoKine ligand 5, CXCL5)是CS诱导气道炎症中的关键中性粒细胞趋化因子,条件性敲除小鼠Club细胞*BMAL1*可导致糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)介导的CXCL5节律性表达发生破坏^[14],并影响中性粒细胞介导的气道炎症和糖皮质激素作用。除BMAL1外,小鼠Club细胞中REV-ERB- α 和REV-ERB- β 基因的双敲除也可导致气道上皮昼夜节律性紊乱,并影响气道炎症中的CXCL5水平和中性粒细胞计数^[19]。这些研究表明,Club细胞生物钟紊乱可能通过诱导促炎细胞因子释放、调节先天性免疫细胞募集,参与CS刺激的急性气道炎症过程。另一方面,纤毛柱状上皮细胞通过黏液纤毛清除机制来清理气道异物。早期研究提示,人纤毛上皮细胞的纤毛摆动频率在正午时达到峰

值,但在早晨时明显降低,表明纤毛柱状上皮细胞功能受到昼夜节律调控^[20]。然而,这一现象背后的机制和在病理状态下的临床意义尚不清晰。气道上皮细胞生物钟紊乱在慢阻肺慢性气道炎症中的作用还有待进一步研究。

4 AEC - II 型细胞生物钟功能紊乱在慢阻肺气道炎症中的作用

AEC - II 是肺泡上皮的一个重要亚型细胞,负责产生肺表面活性物质以维持肺泡扩张,并具备分化成 AEC - I 细胞的能力。早期研究观察到大鼠 AEC - II 的亚细胞结构存在 24 小时的变化规律,且在机体活动阶段 AEC - II 转变为分泌状态^[21]。此外,免疫染色研究在小鼠肺发育过程中识别到 AEC - II 可表达生物钟蛋白 Timeless (TIM),且 TIM 的表达独立于细胞周期和细胞增殖^[22]。这些研究提示 AEC - II 功能受到明显的昼夜节律调控。在长期暴露于 CS 的环境下,AEC - II 表现出增殖能力提高和向 AEC - I 分化的倾向,以抵抗 CS 诱导的凋亡;通过微阵列分析评估 CS 暴露后 AEC - II 中昼夜节律基因表达的变化,发现早晨收集的样本中昼夜节律基因表达明显变化,但在傍晚收集的样本中未见明显改变,KEGG 通路分析提示上调基因富集在昼夜节律和炎症通路中^[23],表明生物钟调控了 CS 慢性刺激下 AEC - II 的炎症反应和炎症修复。尽管上述研究提示 AEC - II 生物钟紊乱参与了 CS 诱发的气道炎症反应,但昼夜节律紊乱介导的 AEC - I 和 AEC - II 功能障碍在慢阻肺发病机制中的作用还有待进一步阐明。

5 靶向生物钟紊乱的治疗策略

昼夜节律紊乱可能成为慢阻肺治疗新靶点。首先,早晚不同时间点服药可能是 COPD 临床管理的重要考量因素。有报道表明,呼吸道疾病患者 GR 结合力和甾体药物反应性具有昼夜节律变化的规律^[24],因此阐明并尊重疾病昼夜节律规律才能使现有治疗疗效最大化。其次,昼夜节律系统可能是现有治疗药物的重要靶点。慢阻肺患者常用药物,如 Advair Diskus (氟替卡松/沙美特罗)、Combivent (异丙托溴铵/沙丁胺醇)和 ProAir HFA (沙丁胺醇/硫酸阿托品),可影响肺和其他外周组织生物钟^[25];地塞米松、泼尼松^[26-28]和 β_2 肾上腺素受体激动剂^[29]均能诱导上皮细胞昼夜节律基因表达,且 GR 可通过结合 PER 基因启动子区域对其本身表达产生影响^[27]。这些研究表明,糖皮质激素和 β_2 肾上腺素受体激动剂可诱导生物钟基因表达变化,因此针对昼夜节律系统设计小分子药物可能协同提高现有药物的治疗效果^[30-31]。第三,昼夜节律通路本身可能成为新的治疗靶点。已有报道表明,使用 REV-ERB α 激

动剂 SR9009 可减轻 CS 急性暴露引发的小鼠气道炎症和上皮间质转化^[32],对气道上皮细胞使用 REV-ERB α 激动剂 GSK4112 可抑制 CS 提取物诱导的促炎因子的释放^[33]。上述研究提示 REV-ERB- α 可作为控制气道炎症的潜在治疗靶点。然而,由于慢阻肺疾病的复杂性和生物钟本身复杂的调控作用,在设计针对昼夜节律的治疗新方案时仍需谨慎。例如,虽然 CS 诱导的生物钟紊乱调控了 AEC - II 的增殖和分化功能,但使用 REV-ERB- α 激动剂 SR9009 或拮抗剂 SR8278 却不影响 CS 熏烟小鼠中 AEC - II 的克隆效率^[23],提示 REV-ERB- α 在不同肺上皮细胞中的抗炎机制可能不同。

因此,深入研究慢阻肺发病中肺上皮细胞生物钟紊乱的确切机制有望为新药研发提供理论支撑,目前对于肺上皮细胞昼夜节律调控的认识仍存在一些盲区。例如,肺上皮细胞的其他细胞功能是否也受到昼夜节律调控? Club 细胞 *Bmal1* 敲除小鼠肺组织转录组测序的 KEGG 分析显示,基因变化主要富集于趋化因子信号通路、细胞外基质受体相互作用通路^[34];针对 CS 熏烟小鼠 AEC - II 细胞转录组测序的 KEGG 分析显示,上调基因显著富集于昼夜节律通路、补体和凝血相关信号通路、单羧酸代谢通路等^[23]。这些研究提示,生物钟可能参与了肺上皮细胞其他功能的调控。其次,其他上皮细胞亚型生物钟紊乱是否参与了慢阻肺发病机制? 近年来,转录组测序技术在慢阻肺发病机制的研究中发挥了重要作用^[35-36],例如,单细胞测序的应用进一步拓展了我们对肺上皮细胞亚型的认识^[37-38],包括 supra-basal 细胞,deuterosomal 细胞,lonocyte 细胞,肺神经内分泌细胞,tuft/brush 细胞和 hillock 细胞等,但这些细胞在慢阻肺发病中的昼夜节律调控机制尚未明确,值得进一步研究。

6 小结

昼夜节律通路调控了肺上皮细胞的功能,而肺上皮细胞的生物钟紊乱与慢阻肺发病密切相关。借助单细胞测序技术、携带 Per2 荧光素酶报告基因的 PER2::LUC 小鼠,以及针对不同上皮细胞亚型的 cre/loxP 条件性敲除小鼠等先进研究工具,进一步深入阐明了肺上皮细胞昼夜节律紊乱的调控机制及其在慢阻肺发病中的作用,有望为开发潜在治疗慢阻肺药物和治疗策略提供新的理论依据。

7 参考文献

- [1] 王妍,闫巍,张昊天.《2024 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、管理及预防全球策略》更新要点解读[J]. 实用心脑血管病杂志,2024,32(2): 1-8.
- [2] WANG C, XU JY, 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.
- [3] 文富强, 雷玲子. 我国临床医生对慢性阻塞性肺疾病认知现状与应对策略[J]. 西部医学, 2021, 33(1): 1-3.
- [4] STOLZ D, MKOROMBINDO T, SCHUMANN DM, *et al.* Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission[J]. Lancet, 2022, 400(10356): 921-972.
- [5] TSAI CL, BRENNER BE, CAMARGO CA Jr. Circadian-rhythm differences among emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation[J]. Chronobiol Int, 2007, 24(4): 699-713.
- [6] 周瑛, 张有志, 常晶, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者病情加重与昼夜节律的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2015, 1(6): 1056-1058.
- [7] PETTY TL. Circadian variations in chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Med, 1988, 85(1B): 21-23.
- [8] KORONOWSKI KB, SASSONE-CORSI P. Communicating clocks shape circadian homeostasis[J]. Science, 2021, 371(6530): eabd0951.
- [9] ROCK JR, HOGAN BLM. Epithelial progenitor cells in lung development, maintenance, repair, and disease[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2011, 27: 493-512.
- [10] LANE JM, QIAN JY, MIGNOT E, *et al.* Genetics of circadian rhythms and sleep in human health and disease[J]. Nat Rev Genet, 2023, 24(1): 4-20.
- [11] MOHAWK JA, GREEN CB, TAKAHASHI JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. Annu Rev Neurosci, 2012, 35: 445-462.
- [12] MURE LS, LE HD, BENEGLIAMO G, *et al.* Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues[J]. Science, 2018, 359(6381): eaa0318.
- [13] GIBBS JE, BEESLEY S, PLUMB J, *et al.* Circadian timing in the lung; a specific role for bronchiolar epithelial cells[J]. Endocrinology, 2009, 150(1): 268-276.
- [14] GIBBS J, INCE L, MATTHEWS L, *et al.* An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action[J]. Nat Med, 2014, 20(8): 919-926.
- [15] BANDO H, NISHIO T, VAN DER HORST GTJ, *et al.* Vagal regulation of respiratory clocks in mice[J]. J Neurosci, 2007, 27(16): 4359-4365.
- [16] RAJENDRASOZHAN S, YANG SR, KINNULA VL, *et al.* SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(8): 861-870.
- [17] YAO HW, SUNDAR IK, HUANG YD, *et al.* Disruption of sirtuin 1-mediated control of circadian molecular clock and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(6): 782-792.
- [18] HWANG JW, SUNDAR IK, YAO HW, *et al.* Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1-BMAL1 pathway[J]. FASEB J, 2014, 28(1): 176-194.
- [19] PARIOLLAUD M, GIBBS JE, HOPWOOD TW, *et al.* Circadian clock component REV-ERB α controls homeostatic regulation of pulmonary inflammation[J]. J Clin Invest, 2018, 128(6): 2281-2296.
- [20] RUSZNAK C, DEVALIA JL, SAPSFORD RJ, *et al.* Circadian rhythms in ciliary beat frequency of human bronchial epithelial cells, *in vitro*[J]. Respir Med, 1994, 88(6): 461-463.
- [21] ISH II Y, HASEGAWA S, UCHIYAMA Y. Twenty-four-hour variations in subcellular structures of rat type II alveolar epithelial cells[J]. Cell Tissue Res, 1989, 256(2): 347-353.
- [22] XIAO J, LI CG, ZHU NL, *et al.* Timeless in lung morphogenesis[J]. Dev Dyn, 2003, 228(1): 82-94.
- [23] TSUTSUMI A, OZAKI M, CHUBACHI S, *et al.* Exposure to cigarette smoke enhances the stemness of alveolar type 2 cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 63(3): 293-305.
- [24] KRAFT M, VIANNA E, MARTIN RJ, *et al.* Nocturnal asthma is associated with reduced glucocorticoid receptor binding affinity and decreased steroid responsiveness at night[J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103(1 Pt 1): 66-71.
- [25] ZHANG R, LAHENS NF, BALLANCE HI, *et al.* A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(45): 16219-16224.
- [26] MOSTAFA MM, RIDER CF, SHAH S, *et al.* Glucocorticoid-driven transcriptomes in human airway epithelial cells: commonalities, differences and functional insight from cell lines and primary cells[J]. BMC Med Genomics, 2019, 12(1): 29.
- [27] BURIOKA N, TAKATA M, OKANO Y, *et al.* Dexamethasone influences human clock gene expression in bronchial epithelium and peripheral blood mononuclear cells *in vitro*[J]. Chronobiol Int, 2005, 22(3): 585-590.
- [28] REDDY TE, PAULI F, SPROUSE RO, *et al.* Genomic determination of the glucocorticoid response reveals unexpected mechanisms of gene regulation[J]. Genome Res, 2009, 19(12): 2163-2171.
- [29] TAKATA M, BURIOKA N, OHDO S, *et al.* Beta2-adrenoceptor agonists induce the mammalian clock gene, hPer1, mRNA in cultured human bronchial epithelium cells *in vitro*[J]. Chronobiol Int, 2005, 22(4): 777-783.
- [30] CHEN Z, YOO SH, TAKAHASHI JS. Small molecule modifiers of circadian clocks[J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(16): 2985-2998.
- [31] 姜建平, 唐凯, 齐福权. 噻托溴铵对慢性阻塞型肺疾病患者肺功能昼夜变化节律的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(3): 204-207.
- [32] WANG QX, SUNDAR IK, LUCAS JH, *et al.* Molecular clock REV-ERB α regulates cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and epithelial-mesenchymal transition[J]. JCI Insight, 2021, 6(12): 145200.
- [33] SUNDAR IK, RASHID K, SELIX MT, *et al.* The nuclear receptor and clock gene REV-ERB α regulates cigarette smoke-induced lung inflammation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(4): 1390-1395.
- [34] ZHANG ZG, HUNTER L, WU G, *et al.* Genome-wide effect of pulmonary airway epithelial cell-specific Bmal1 deletion[J]. FASEB J, 2019, 33(5): 6226-6238.
- [35] 高丽娟, 秦江月, 徐丹, 等. 慢性阻塞性肺疾病病人慢性支气管炎和肺气肿表型转录组学数据的生物信息学分析. 西南医科大学学报 2022; 45: 399-403.
- [36] 胡雪茹, 刘军辉, 申永春, 等. COPD患者血清 microRNA 表达谱及相关生物信息学分析[J]. 西部医学, 2023, 9(1): 14-20, 27.
- [37] DUDCHENKO O, ORDOVAS-MONTANES J, BINGLE CD. Respiratory epithelial cell types, states and fates in the era of single-cell RNA-sequencing[J]. Biochem J, 2023, 480(13): 921-939.
- [38] DEPREZ M, ZARAGOSI LE, TRUCHI M, *et al.* A single-cell atlas of the human healthy airways[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(12): 1636-1645.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-06-06;修回日期:2024-06-28)