

待择期手术治疗的暂时置入组、手术后的辅助治疗组及永久置入组。研究表明,年龄、性别及狭窄位置等对成功拔管无明显影响,原发病是影响拔管时间的重要因素。在放置 T 型管后气管纤毛功能会丧失,但 T 型管拔除 45 d 后纤毛功能可以恢复正常。在拔除 T 型管后应立即置入气管套管,堵塞气管套管以锻炼患者用口鼻呼吸,一般 7~10 d 后呼吸功能可恢复正常。应用可弯曲支气管镜检查确认气管通畅后可取出气管套管并愈合气管切口。

总之,T 型管是一种安全有效的气道支撑器,可以解除或缓解良、恶性气管狭窄患者的痛苦,并且置入过程简单,较少引起严重的并发症,适宜长期使用。在应用 T 型管治疗疾病时,要熟悉其适应证、并发症及相应的处理、护理等,尽可能地避免并发症的发生,以获得满意的疗效。

参 考 文 献

- [1] Dass A, M Nagarkar N, K Singhal S, et al. Tracheal T-tube stent for laryngotracheal stenosis; ten year experience [J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2014, 26(74):37-42.
- [2] Puma F, Ragusa M, Avenia N, et al. The role of silicone stents in the treatment of cicatricial tracheal stenoses [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 120(6):1064-1069. DOI: 10.1067/j.mtc.2000.110383
- [3] Prasanna KS, Ravikumar A, Senthil K, et al. Role of Montgomery T-tube stent for laryngotracheal stenosis [J]. Auris Nasus Larynx, 2014, 41(2):195-200. DOI: 10.1016/j.anl.2013.10.008.
- [4] Rizzi MD, Thorne MC, Zur KB, et al. Laryngotracheal reconstruction with posterior costal cartilage grafts: outcomes at a single institution [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, 140(3):348-353. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.11.035.
- [5] Wahidi MM, Ernst A. The Montgomery T-tube tracheal stent [J]. Clin Chest Med, 2003, 24(3):437-443.
- [6] Ramaswamy AH, Kurdi MS, Sindhupriya. TIVA-A Promising Approach to Anaesthetic Management of Montgomery T-tube Insertion [J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(8):UD03-04. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13563.6395.
- [7] 王洪武. 严格掌握气管支架适应证,及时处理并发症 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(3):221-222. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.03.020.
- [8] Carretta A, Casiraghi M, Melloni G, et al. Montgomery T-tube placement in the treatment of benign tracheal lesions [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 36(2):352-356; discussion 356. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.02.049.
- [9] Liu HC, Lee KS, Huang CJ, et al. Silicone T-tube for complex laryngotracheal problems [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2002, 21(2):326-330.
- [10] 刘志, 陈文弦, 崔鹏程, 等. 硅胶 T 型管在喉气管重建中的应用 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(19):882-883. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2011.19.008.
- [11] 李志刚, 李强, 周维正, 等. 硬质气管镜下 Montgomery T 管治疗声门下气管良性狭窄 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(4):308-309. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.04.022.
- [12] Noirez L, Musani AI, Laroumagne S, et al. Montgomery T-tube Migration: A Rare and Life-threatening Complication [J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2015, 22(4):e14-15. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000210.
- [13] Stern Y, Willging JP, Cotton RT. Use of Montgomery T-tube in laryngotracheal reconstruction in children; is it safe? [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1998, 107(12):1006-1009.
- [14] Takanami I, Abiko T, Kurihara H. Fracture of silicone tracheal T-tube; a rare complication [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134(5):1362-1363. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.094.
- [15] 史苏霞. 气管内硅胶 T 管长期置入的应用与护理研究进展 [J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(12):1487-1488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2011.12.057.
- [16] Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Use of silicone stents in the management of airway problems [J]. Ann Thorac Surg, 1989, 47(3):371-378.
- [17] Martinez-Ballarín JJ, Diaz-Jimenez JP, Castro MJ, et al. Silicone stents in the management of benign tracheobronchial stenoses. Tolerance and early results in 63 patients [J]. Chest, 1996, 109(3):626-629.
- [18] Saghebi SR, Zangi M, Tajali T, et al. The role of T-tubes in the management of airway stenosis [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43(5):934-939. DOI: 10.1093/ejcts/ezs514.

(收稿日期:2015-12-30)

(本文编辑:吕小东)

肺上皮干细胞与肺部疾病研究进展

李宽 吴琦 孙昕 陈怀永

肺上皮干细胞的研究是呼吸系统的重要研究热点之一。基底细胞和 2 型肺泡细胞等具有自我更新和分化能力,在呼

吸道上皮修复与再生中发挥重要作用。支气管哮喘(简称哮喘)、慢阻肺、肺癌和流感等肺部疾病均伴随上皮细胞的损伤、增生或癌变。近年来对肺上皮干细胞的鉴定与功能调控的研究急剧增多,这些研究成果将加快揭示肺上皮干细胞在重大肺部疾病发生、发展中的作用机制,可以预见肺上皮干细胞将为治疗哮喘等重大肺部疾病提供新的靶标。

一、肺上皮细胞

肺的首要功能是进行肺泡与血液间的氧气和二氧化碳交换。成人肺脏含有超过 40 种细胞,覆盖呼吸道表面的是

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.10.016

基金项目:国家自然科学基金(31471121);天津市自然科学基金(13JCYBJC40000,14JCYBJC25700)

作者单位:300350 天津市海河医院基础医学实验部 天津市呼吸疾病研究所

通信作者:陈怀永,Email: huaiyong.chen@foxmail.com

肺上皮细胞,其细胞总量约占整个肺脏的 25%,其细胞类型具有区域分布特异性^[1,2]。大气道(气管与支气管)部位覆盖着一层假复层柱状上皮,包括基底细胞、杯状细胞、分泌细胞、纤毛细胞和 Club 细胞(过去称为 Clara 细胞),这些细胞中散布着黏膜下腺体(submucosal glands, SMG)。分泌细胞、杯状细胞和 Club 细胞分泌多种黏蛋白,是组成覆盖气道上皮黏液的主要成分^[1,3]。小气道部位(细支气管与终末细支气管)的细胞群包括 Club 细胞、纤毛细胞、神经内分泌细胞和少量基底细胞^[1,3,4]。与末端细支气管相连的肺泡上皮黏膜主要由毳形 2 型肺泡细胞(alveolar epithelial cell 2, AT2)和鳞状 1 型肺泡细胞(AT1)组成。AT2 细胞分泌多种表面活性物质,具有抗炎、抗氧化与抗菌作用,同时降低肺泡表面张力,增加肺的顺应性,从而保证肺泡与血液间的气体交换功能^[1]。

二、肺上皮干细胞

不同于小肠,肺上皮黏膜在正常情况下更新速度很慢,每天只有约 1% 的上皮被更新^[5]。与肺上皮细胞群区域性分布的特点相呼应,呼吸道的不同部位存在不同的上皮干细胞。

1. 气管、支气管上皮干细胞:人气管、支气管假复层上皮深部有一种细胞,即基底细胞,具有多种分化潜能。因为干细胞的细胞周期长,胸腺嘧啶的衍生物(5-Bromo-2-deoxyUridine, Brdu)掺入干细胞的 DNA 后可滞留在干细胞内很长时间。Borthwick 等^[6]利用 Brdu 标记技术发现小鼠气管基底细胞表达细胞角蛋白 14(Keratin 14, Krt14)和 Krt18。Schoch 等^[7]通过构建 Krt5-EGFP 转基因小鼠发现气管 Krt5⁺基底细胞克隆形成率更高,提示基底细胞存在多个亚型细胞群,Krt5⁺基底细胞能分化成 Club 细胞和纤毛细胞。Hong 等^[8]发现支气管上皮 Krt5⁺基底细胞也具有类似的多潜能性。Rock 等^[9]利用基因芯片技术发现气管 Krt5⁺基底细胞可能的新标志物肿瘤坏死因子受体超家族成员 16(nerve growth factor receptor, NGFR),用流式细胞术分选 NGFR 阳性人气管基底细胞同样具有自我更新和分化成纤毛细胞的特性。Krt5⁺基底细胞表达转录因子 p63, p63 具有维持基底细胞数量稳定的作用^[10]。气管上皮损伤后,基质细胞分泌的 IL-6 可激活 STAT3,促进 p63⁺ Krt5⁺基底细胞向纤毛细胞分化^[11]。

2. 细支气管上皮干细胞:在细支气管分叉点有一小簇神经上皮小体,包含 2 种细胞,亚型克拉拉细胞分泌蛋白(clara cell secretory protein, CCSP)表达细胞和表达降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, cGRP)肺神经内分泌细胞(pulmonary neuroendocrine cells, PNEC)^[5]。CCSP 表达细胞因胞质缺乏细胞色素 P 同工酶,不参与萘的代谢,从而具有抗损伤能力,可增殖分化为 Club 和纤毛细胞^[12]。利用转基因小鼠损伤模型选择性杀伤 CCSP 表达细胞后,PNEC 细胞不能修复细支气管上皮^[5]。但 Song 等^[13]通过建立 cGRP 世袭跟踪小鼠模型后发现,PNEC 细胞能够分化为 Club 细胞和纤毛细胞,但选择性杀伤 PNEC 细胞后并不影响 Club 细

胞的再生。可见,PNEC 细胞在细支气管部位可能是“替补”上皮干细胞。

3. 终末细支气管上皮干细胞:Stripp 等^[14]利用萘特异性杀伤小鼠 Club 细胞后,在终末细支气管有少量细胞存活。经鉴定,这些细胞表达分泌珠蛋白家族成员 1A1(secretoglobulin family 1A member 1, Scgb1a1),但其水平比 Club 细胞低很多^[15]。利用 CreER-flox 转基因策略将表达 Scgb1a1 的细胞特异性标记上增强型绿色荧光蛋白(EGFP),Scgb1a1 阳性表达的终末细支气管干细胞能够分化成 Club 细胞,Club 细胞作为祖细胞再分化成纤毛细胞和杯状细胞,从而有效修复损伤的气道上皮^[12]。Kim 等^[16]在小鼠终末细支气管发现一种表达 Scgb1a1 和表面活性蛋白 C(surfactant protein C, Sftpc)的细胞,称为气道肺泡干细胞(bronchioalveolar stem cells, BASC)。BASC 能够抵抗萘诱导的肺损伤,在其后的修复中增殖^[16],但并不参与终末细支气管或肺泡上皮的再生与修复^[12]。研究结果表明终末细支气管部位的上皮干细胞表达 CD₂₄^[2,17],但与 Scgb1a1 一样,CD₂₄也表达于 Club 细胞,因此 CD₂₄和 Scgb1a1 都不是终末细支气管上皮干细胞的特异性标志物。为了寻找终末细支气管上皮干细胞的特异性标志物,Chen 等^[2]利用流式分选技术和基因芯片手段筛选了包括驱动蛋白家族成员 3C(kinesin family member 3C, Kif3c)和 par-6 家庭细胞极性调节剂 γ (par-6 family cell polarity regulator gamma, Pard3 γ)等多个候选基因。与此同时,McQualter 等^[17]、Teisanu 等^[18]建立了气道上皮干细胞三维培养技术,实现了终末细支气管上皮干细胞功能的体外研究,揭示了肺成纤维细胞在终末细支气管上皮干细胞功能发挥中具有不可或缺的作用。另外,血管内皮细胞和平滑肌细胞也参与调控终末细支气管上皮干细胞的功能^[19-20]。直到最近 Zuo 等^[4]利用连续切片样本发现,在小鼠终末细支气管每 3~4 张切片中可发现 1 个 p63⁺ Krt5⁺基底细胞。与小鼠不同,研究结果早已证明人的终末细支气管存在基底细胞,只不过丰度不及气管或支气管^[21]。

4. 肺泡上皮干细胞:肺泡是完成气体交换的重要部位,肺泡上皮干细胞负责维持肺泡上皮的完整。Kapanai 等^[22]和 Evans 等^[23]相继在猴子和大鼠的肺损伤中发现,AT2 细胞增殖、分化,覆盖裸露的胶原,取代受损的 AT1 细胞,首次提出 AT2 是肺泡上皮干细胞且具有分化成为 AT1 细胞的能力^[24-25]。利用世袭跟踪小鼠 Sftpc-CreERT2 和 Rosa26R-tdTm 研究后发现,部分 AT2 细胞能够抵抗博来霉素引起的肺泡损伤而存活下来,分化成 AT1 细胞参与肺泡上皮的修复^[26]。体外三维培养小鼠和人源 AT2 细胞都证明其具有自我更新能力^[26]。肺泡上皮细胞还存在其他再生机制。在肺叶切除后,AT1 细胞会增殖并分化为 AT2 细胞^[27]。Londhe 等^[28]发现一种具有 CCSP 启动子活性的细胞参与小鼠肺泡上皮的修复。Chapman 等^[29]发现一种 Integrin α 6 β 4⁺ SPC^{low/-}的肺泡细胞在博来霉素引起的肺泡损伤后能分化成小鼠 AT2 细胞。陈怀永等(待发表)利用小鼠模型证实了这一稀有细胞的存在,并且筛选出其特异性标志物如 ETS-related

transcription factor 5 (Etv5) 和 Neuropilin-1 (Nrp1) 等。终末细支气管上皮干细胞也可能参与肺泡上皮的修复^[2,18],但只有等到鉴定出这些干细胞的特异性标志物,利用这些特异性标志物建立世袭跟踪小鼠模型才能最后确定终末细支气管上皮干细胞在肺泡上皮细胞再生中的作用。

三、肺上皮干细胞与肺部疾病

1. 肺上皮干细胞与肺癌:肺癌包括小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。NSCLC 存在 3 个组织学亚型:腺癌、鳞癌和大细胞癌。肺上皮干细胞可能是肺癌的起始细胞。不同类型的肺癌与不同肺上皮干细胞的突变相关。鳞癌主要发生在基底细胞富集的气管和支气管部位,虽然目前还没有动物实验证实,但病理结果显示鳞癌中表达多种基底细胞的特异性标志物,如 Krt5、p63 和 Sox2^[30]。与鳞癌类似,SCLC 主要出现在 PNEC 细胞分布的细支气管部位,表达 PNEC 特异性标志物 (如 eGRP),具有神经内皮细胞形态学的特点^[31],由此推断鳞癌可能与 PNEC 细胞有关。腺癌是 NSCLC 最普遍的亚型,约占 50%,主要分布在肺外周。利用小鼠模型发现,在 *Sftpc* 启动子驱动下表达 EGFR (L858R) 突变体,或是表达缺失外显子 19 的突变体激活细胞内 EGFR 信号后,引起小鼠气道上皮细胞生长、凋亡失控,从而发生肺腺癌^[32]。同样,*Sftpc* 启动子驱动下表达 K-Ras (G12D) 突变体也可致肺腺癌的发生^[33-34],证明 AT2 细胞是肺腺癌的起始细胞。目前肺癌患者诊断和治疗前都要进行基因分型,根据基因突变类型决定治疗方案。

2. 肺上皮干细胞与流感:流感病毒是一种急性呼吸道疾病,对健康的危害大,且对人呼吸道上皮的损害程度与人的体质相关,如肥胖供者的肺泡上皮细胞对 H1N1pdm09 病毒更敏感^[35]。在 20 世纪初,仅 H1N1 型流感就致全球数千万人死亡。肺上皮 Oc4⁺ 干祖细胞是流感病毒复制的靶标细胞,肺干祖细胞受流感病毒感染后发生溶解,导致肺功能缺失、肺上皮损伤修复延迟^[36]。流感病毒感染还可引起肺上皮的损伤,可遍及大气道、小气道直至肺泡区域。面对这种特殊的损伤,机体启动新的修复机制。在气管、支气管部位和终末细胞支气管部位,Club 细胞增殖分化成 AT1 和 AT2 细胞^[37-38],此外 Club 细胞还可分化成基底细胞^[45],同时,此部位的 p63⁺ Krt5⁺ 干细胞也可分化成 AT1 和 AT2 细胞,选择性杀伤 p63⁺ Krt5⁺ 细胞,肺泡修复则受阻^[4,30-40]。除了 Club 细胞,Vaughan 等^[41]发现一种谱系阴性的细胞在流感病毒感染时也可激活转化成 p63⁺ Krt5⁺ 细胞。可见,为了维持正常的肺功能,肺上皮在稳态和严重损伤的情况下存在多重修复机制。

3. 肺上皮干细胞与肺纤维化:肺纤维化目前无法根治,患者终末细支气管和肺泡上皮结构紊乱^[42]。肺纤维化发生后,在紧邻肺上皮的区域会出现成纤维细胞灶 (fibroblastic foci),肺固有纤维母细胞或肌成纤维细胞、肺实质或肺上皮保留的血液源间充质干细胞通过上皮细胞间质转型 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 参与成纤维细胞灶

的形成^[43]。Jonsdottir 等^[44]利用 Ultrosor (血清替代物) 刺激源自支气管上皮的 p63⁺ 基底细胞后发现,该细胞中存在间充质细胞表型的细胞亚群,且这些细胞亚群容易发生表型变化,可能通过 EMT 参与纤维化过程。在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型中,终末细支气管部分 Club 细胞、肺泡 AT2 和 AT1 细胞损伤^[2]。在损伤后的修复过程中,终末细支气管部位的 Scgblal⁺ 细胞增殖,体外培养时,克隆形成能力增强^[2]。选择性杀伤 Scgblal⁺ 细胞可诱发小鼠终末细支气管外发生纤维化^[45]。在肺泡区域,部分 AT2 细胞能够抵抗博来霉素,并且增殖分化^[26]。气管灌注 AT2 细胞可明显减轻博来霉素引起的肺损伤严重程度^[46]。另外,Integrin α 6 β 4⁺ SPC^{low/-} 的肺泡干细胞也可能参与博来霉素损伤后的肺泡修复过程^[41]。

4. 肺上皮干细胞与哮喘:哮喘的特征包括气道高反应、炎症和气道重塑。肺上皮损伤是哮喘气道炎症反应的源头,也是炎症持续存在的关键因素。哮喘患者出现肺上皮结构破损^[47]。蔡损伤肺上皮后也可引起气道高反应^[48]。在修复过程中,肺干细胞在复杂的炎性环境中功能发生紊乱,如基底细胞过度增生^[49-50]及 Club 细胞加速向杯状细胞分化^[51-52]。Chen 等^[2]体外研究发现,哮喘常用药地塞米松可抑制 Club 细胞分泌黏液素,证实了地塞米松的药效;但地塞米松同时又促进 Club 细胞向杯状细胞分化,抑制向纤毛细胞分化,解释了地塞米松疗效不稳定的争议。因此,在抗炎的同时恢复肺干细胞的正常功能可以给哮喘的治疗带来突破。

5. 肺上皮干细胞与慢阻肺:肺小气道上皮增生是慢阻肺气肿受限的主要因素之一^[53-54],提示终末细支气管干细胞过度增殖。而吸烟患者支气管上皮基底细胞也出现异常增生^[21]。气道上皮是慢阻肺患者最早出现病变的部位,吸烟引发基底细胞特异性分子变化,这种变化对慢阻肺的发病至关重要^[55]。吸烟人群或慢阻肺患者的小支气管上皮细胞存在 EMT,且在体外研究中能被香烟烟雾激活,这种上皮细胞 EMT 的激活可能与小气道壁增厚有关^[56]。另外,气道黏液分泌增加,进一步加重气流受限,促发肺气肿。气管平滑肌细胞可促进肺上皮干细胞的功能^[19],而慢阻肺患者平滑肌异常增厚,平滑肌细胞的异常改变是否影响肺上皮干细胞功能有待于进一步研究。

四、小结

肺上皮细胞的增生、破损或癌变与肺癌、流感、哮喘和慢阻肺等肺部重大疾病相关。肺干细胞的鉴定与功能正逐步被揭示,其在肺部疾病中功能的改变也不断被证实,但还有很多问题亟待研究,进一步揭示肺干细胞增殖与分化功能的信号调控机制,为开发通过调控肺干细胞功能、恢复肺上皮正常结构的新药提供靶点,给相关难治性肺疾病的治疗带来曙光。

参 考 文 献

- [1] Snyder JC, Teisanu RM, Stripp BR. Endogenous lung stem cells and contribution to disease [J]. J Pathol, 2009, 217 (2): 254-

264. DOI: 10.1002/path.2473.
- [2] Chen H, Matsumoto K, Brockway BL, et al. Airway epithelial progenitors are region specific and show differential responses to bleomycin-induced lung injury[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(9): 1948-1960. DOI: 10.1002/stem.1150.
- [3] Boers JE, Ambergen AW, Thunnissen FB. Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(6 Pt 1): 2000-2006. DOI: 10.1164/ajrcrm.157.6.9707011.
- [4] Zuo W, Zhang T, Wu DZ, et al. p63(+) Krt5(+) distal airway stem cells are essential for lung regeneration[J]. *Nature*, 2015, 517(7536): 616-620. DOI: 10.1038/nature13903.
- [5] Hong KU, Reynolds SD, Giangreco A, et al. Clara cell secretory protein-expressing cells of the airway neuroepithelial body microenvironment include a label-retaining subset and are critical for epithelial renewal after progenitor cell depletion[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(6): 671-681. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.6.4498.
- [6] Borthwick DW, Shahbazian M, Krantz QT, et al. Evidence for stem-cell niches in the tracheal epithelium[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(6): 662-670. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.6.4217.
- [7] Schoch KG, Lori A, Burns KA, et al. A subset of mouse tracheal epithelial basal cells generates large colonies in vitro[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(4): L631-642. DOI: 10.1152/ajplung.00112.2003.
- [8] Hong KU, Reynolds SD, Watkins S, et al. Basal cells are a multipotent progenitor capable of renewing the bronchial epithelium[J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(2): 577-588. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63147-1.
- [9] Rock JR, Onaitis MW, Rawlins EL, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 12771-12775. DOI: 10.1073/pnas.0906850106.
- [10] Daniely Y, Liao G, Dixon D, et al. Critical role of p63 in the development of a normal esophageal and tracheobronchial epithelium[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(1): C171-C181. DOI: 10.1152/ajpcell.00226.2003.
- [11] Tadokoro T, Wang Y, Barak LS, et al. IL-6/STAT3 promotes regeneration of airway ciliated cells from basal stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(35): E3641-3649. DOI: 10.1073/pnas.1409781111.
- [12] Rawlins EL, Okubo T, Xue Y, et al. The role of Scgblal + Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(6): 525-534. DOI: 10.1016/j.stem.2009.04.002.
- [13] Song H, Yao E, Lin C, et al. Functional characterization of pulmonary neuroendocrine cells in lung development, injury, and tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(43): 17531-17536. DOI: 10.1073/pnas.1207238109.
- [14] Stripp BR, Maxson K, Mera R, et al. Plasticity of airway cell proliferation and gene expression after acute naphthalene injury[J]. *Am J Physiol*, 1995, 269(6 Pt 1): L791-799.
- [15] Reynolds SD, Zemke AC, Giangreco A, et al. Conditional stabilization of beta-catenin expands the pool of lung stem cells[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(5): 1337-1346. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0053.
- [16] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. *Cell*, 2005, 121(6): 823-835. DOI: 10.1016/j.cell.2005.03.032.
- [17] McQuilter JL, Yuen K, Williams B, et al. Evidence of an epithelial stem/progenitor cell hierarchy in the adult mouse lung[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(4): 1414-1419. DOI: 10.1073/pnas.0909207107.
- [18] Teisanu RM, Chen H, Matsumoto K, et al. Functional analysis of two distinct bronchiolar progenitors during lung injury and repair[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(6): 794-803. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0098OC.
- [19] Volckaert T, Dill E, Campbell A, et al. Parabronchial smooth muscle constitutes an airway epithelial stem cell niche in the mouse lung after injury[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4409-4419. DOI: 10.1172/JCI58097.
- [20] Lee JH, Bhang DH, Beede A, et al. Lung stem cell differentiation in mice directed by endothelial cells via a BMP4-NFATc1-thrombospondin-1 axis[J]. *Cell*, 2014, 156(3): 440-455. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.039.
- [21] Rock JR, Randell SH, Hogan BL. Airway basal stem cells: a perspective on their roles in epithelial homeostasis and remodeling[J]. *Dis Model Mech*, 2010, 3(9-10): 545-556. DOI: 10.1242/dmm.006031.
- [22] Kapanci Y, Weibel ER, Kaplan HP, et al. Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. II. Ultrastructural and morphometric studies[J]. *Lab Invest*, 1969, 20(1): 101-118.
- [23] Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ, et al. Renewal of alveolar epithelium in the rat following exposure to NO₂[J]. *Am J Pathol*, 1973, 70(2): 175-198.
- [24] Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ, et al. Transformation of alveolar type 2 cells to type 1 cells following exposure to NO₂[J]. *Exp Mol Pathol*, 1975, 22(1): 142-150.
- [25] Fehrenbach H, Kasper M, Tschernig T, et al. Keratinocyte growth factor-induced hyperplasia of rat alveolar type II cells in vivo is resolved by differentiation into type I cells and by apoptosis[J]. *Eur Respir J*, 1999, 14(3): 534-544.
- [26] Barkauskas CE, Counce MJ, Rackley CR, et al. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7): 3025-3036. DOI: 10.1172/JCI68782.
- [27] Jain R, Barkauskas CE, Takeda N, et al. Plasticity of Hopx(+) type I alveolar cells to regenerate type II cells in the lung[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6727. DOI: 10.1038/ncomms7727.
- [28] Londhe VA, Maisonet TM, Lopez B, et al. A subset of epithelial cells with CCSP promoter activity participates in alveolar development[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(6): 804-812. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0429OC.
- [29] Chapman HA, Li X, Alexander JP, et al. Integrin alpha6beta4 identifies an adult distal lung epithelial population with regenerative potential in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2855-2862. DOI: 10.1172/JCI57673.
- [30] Wilkerson MD, Yin X, Hoadley KA, et al. Lung squamous cell carcinoma mRNA expression subtypes are reproducible, clinically important, and correspond to normal cell types[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(19): 4864-4875. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0199.
- [31] Eramo A, Haas TL, De Maria R. Lung cancer stem cells: tools and targets to fight lung cancer[J]. *Oncogene*, 2010, 29(33): 4625-4635. DOI: 10.1038/onc.2010.207.
- [32] Politi K, Zakowski MF, Fan PD, et al. Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(11): 1496-1510. DOI: 10.1101/gad.1417406.
- [33] Johnson L, Mercer K, Greenbaum D, et al. Somatic activation of the K-ras oncogene causes early onset lung cancer in mice[J]. *Nature*, 2001, 410(6832): 1111-1116. DOI: 10.1038/35074129.
- [34] Xu X, Rock JR, Lu Y, et al. Evidence for type II cells as cells of origin of K-Ras-induced distal lung adenocarcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(13): 4910-4915. DOI: 10.1073/pnas.1112499109.

- [35] Travanty E, Zhou B, Zhang H, et al. Differential susceptibilities of human lung primary cells to H1N1 influenza viruses [J]. *J Virol*, 2015, 89(23):11935-11944. DOI: 10.1128/JVI.01792-15.
- [36] Khatri M, Goyal SM, Saif YM. Oct4 + stem/progenitor swine lung epithelial cells are targets for influenza virus replication [J]. *J Virol*, 2012, 86(12):6427-6433. DOI: 10.1128/JVI.00341-12.
- [37] Zheng D, Limmon GV, Yin L, et al. Regeneration of alveolar type I and II cells from Scgblal-expressing cells following severe pulmonary damage induced by bleomycin and influenza [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e48451. DOI: 10.1371/journal.pone.0048451.
- [38] Zheng D, Limmon GV, Yin L, et al. A cellular pathway involved in Clara cell to alveolar type II cell differentiation after severe lung injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71028. DOI: 10.1371/journal.pone.0071028.
- [39] Kumar PA, Hu Y, Yamamoto Y, et al. Distal airway stem cells yield alveoli in vitro and during lung regeneration following H1N1 influenza infection [J]. *Cell*, 2011, 147(3):525-538. DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.001.
- [40] Tata PR, Mou H, Pardo-Saganta A, et al. Dedifferentiation of committed epithelial cells into stem cells in vivo [J]. *Nature*, 2013, 503(7475):218-223. DOI: 10.1038/nature12777.
- [41] Vaughan AE, Brumwell AN, Xi Y, et al. Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury [J]. *Nature*, 2015, 517(7536):621-625. DOI: 10.1038/nature14112.
- [42] Strieter RM, Gomperts BN, Keane MP. The role of CXCR chemokines in pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3):549-556. DOI: 10.1172/JCI30562.
- [43] Willis BC, duBois RM, Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(4):377-382. DOI: 10.1513/pats.200601-004TK.
- [44] Jonsdottir HR, Arason AJ, Palsson R, et al. Basal cells of the human airways acquire mesenchymal traits in idiopathic pulmonary fibrosis and in culture [J]. *Lab Invest*, 2015, 95(12):1418-1428. DOI: 10.1038/labinvest.2015.114.
- [45] Perl AK, Riethmacher D, Whitsett JA. Conditional depletion of airway progenitor cells induces peribronchiolar fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(4):511-521. DOI: 10.1164/rccm.201005-0744OC.
- [46] Serrano-Mollar A, Nacher M, Gay-Jordi G, et al. Intratracheal transplantation of alveolar type II cells reverses bleomycin-induced lung fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(12):1261-1268. DOI: 10.1164/rccm.200610-1491OC.
- [47] Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203):445-454. DOI: 10.1038/nature07204.
- [48] Royce SG, Li X, Tortorella S, et al. Mechanistic insights into the contribution of epithelial damage to airway remodeling. Novel therapeutic targets for asthma [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(1):180-192. DOI: 10.1165/rccm.2013-0008OC.
- [49] Hackett TL, Shaheen F, Johnson A, et al. Characterization of side population cells from human airway epithelium [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(10):2576-2585. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0171.
- [50] Hackett TL, Warner SM, Stefanowicz D, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in primary airway epithelial cells from patients with asthma by transforming growth factor-beta1 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(2):122-133. DOI: 10.1164/rccm.200811-1730OC.
- [51] Park KS, Korfhagen TR, Bruno MD, et al. SPDEF regulates goblet cell hyperplasia in the airway epithelium [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(4):978-988. DOI: 10.1172/JCI29176.
- [52] Pardo-Saganta A, Law BM, Gonzalez-Celeiro M, et al. Ciliated cells of pseudostratified airway epithelium do not become mucous cells after ovalbumin challenge [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(3):364-373. DOI: 10.1165/rccm.2012-0146OC.
- [53] Randell SH. Airway epithelial stem cells and the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(8):718-725. DOI: 10.1513/pats.200605-117SF.
- [54] Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2012, 379(9823):1341-1351. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60968-9.
- [55] Shaykhiev R, Crystal RG. Early events in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Smoking-induced reprogramming of airway epithelial basal progenitor cells [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(Suppl 5):S252-S258. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201402-049AW.
- [56] Milara J, Peiro 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. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201761.

(收稿日期:2016-07-28)

(本文编辑:李文慧)

结核分枝杆菌对吡嗪酰胺耐药相关研究进展

谷蕴婷 黄海荣

吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)为一种烟酰胺类似物,是结核病化疗的重要药物之一,能够杀死处于半休眠期的MTB,从而将结核病的治疗周期从9~12个月缩减至6个

月。虽然PZA在结核病治疗中发挥了关键作用,但其作用靶点和抗MTB作用的分子机制尚不十分清楚。近几年,随着耐药MTB的出现与传播,MTB的分子耐药机制得到广泛关注。MTB对PZA耐药机制的研究,不仅有助于了解耐药的发生原因,也有助于建立快速检测PZA耐药性的分子诊断方法。

一、PZA抗MTB的作用机制

PZA在pH值为5.5的条件下有很强的活性。当pH =

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.10.017

作者单位:101149 首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所 国家结核病临床实验室

通信作者:黄海荣, Email: hairong.huangcn@gmail.com