

# Wnt 信号通路在空气污染致气道上皮损伤及其修复中的作用研究进展

谢毓佳, 周芸, 马继轩, 樊烈阳, 叶子, 王冬明, 陈卫红

华中科技大学同济医学院公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 湖北 武汉 430030

## 摘要:

空气污染对呼吸系统的损害受到广泛关注, 空气污染物主要通过呼吸道进入机体, 可通过氧化应激和炎症反应引起呼吸系统损伤。气道及肺泡上皮是呼吸系统抵御空气污染的首要防线, 具有正常修复能力的气道上皮可及时修复污染物引起的损伤从而维持呼吸系统正常功能, 而上皮修复能力改变或异常被认为是引起呼吸系统进一步损伤, 甚至疾病的关键。既往研究显示 Wnt 通路参与了慢性阻塞性肺病及哮喘等多种呼吸系统疾病的发生和发展。文献报道 Wnt 通路是平衡细胞自我更新和损伤修复的关键性通路, 可分为经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路与非经典 Wnt 通路, 两条通路的作用不同。经典 Wnt 通路参与维持上皮完整性并且促进气道上皮损伤的修复; 受空气污染物刺激所释放的 Wnt5a 可激活非经典 Wnt 通路, 引起机体炎症反应进而损伤气道上皮, 并可通过抑制经典 Wnt 通路使气道上皮修复能力减弱。因此, 两条 Wnt 通路同时参与气道上皮修复过程, 维持修复平衡, 其失衡可能引发相关呼吸系统疾病。本文综述目前关于 Wnt 信号通路在空气污染致气道上皮损伤及其修复中作用的最近研究进展, 为空气污染所致呼吸系统疾病的防治提供相关的依据。

**关键词:** 空气污染; Wnt 通路;  $\beta$ -catenin; 气道上皮

**Advances on role of Wnt signaling pathway in airway epithelial damage induced by air pollution and its repair** XIE Yu-jia, ZHOU Yun, MA Ji-xuan, FAN Lie-yang, YE Zi, WANG Dong-ming, CHEN Wei-hong (Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

## Abstract:

The adverse effect of air pollution on respiratory system has raised public concern. In general, respiratory tract is the major route of air pollutant into the human body, accompanying with oxidative stress and inflammatory response. As the first line of defense against air pollutants, a normal functioning airway epithelium can repair the damage caused by air pollutants immediately to maintain respiratory health. Alteration or dysfunction of the epithelial repair ability might link to further respiratory damage and even respiratory disease. The Wnt signaling pathway participates in the development and progression of several respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Previous studies have reported that it is a critical pathway related to cell self-renewal and respiratory damage and repair, and includes canonical Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and non-canonical Wnt pathway, two pathways with different functions. The canonical Wnt pathway participates in cell adhesion to maintain the integrity of the airway epithelium and to promote epithelial repair; the Wnt5a release stimulated by air pollutants can cause inflammation by activating the non-canonical Wnt pathway, and also reduce epithelium repair capacity through inhibiting the canonical Wnt pathway. Both pathways participate in the process of epithelium repair, and imbalance of epithelial repair process may lead to related respiratory diseases. This article comprehensively reviewed current research on the role of Wnt signaling pathway in the airway epithelial damage induced by air pollution and epithelial repair, aiming to provide insights for the prevention and control of respiratory diseases induced by air pollution.

**Keywords:** air pollution; Wnt signaling pathway;  $\beta$ -catenin; airway epithelium

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19603

## 基金项目

国家自然科学基金青年科学基金项目 (81803189)

## 作者简介

谢毓佳 (1995—), 女, 硕士生;  
E-mail: 747929890@qq.com

## 通信作者

陈卫红, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-09-03

录用日期 2019-12-31

文章编号 2095-9982(2020)03-0291-07

中图分类号 R114

文献标志码 A

## 引用

谢毓佳, 周芸, 马继轩, 等. Wnt 信号通路在空气污染致气道上皮损伤及其修复中的作用研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (3): 291-297.

## 本文链接

[www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19603](http://www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19603)

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

CHEN Wei-hong, E-mail: wchen@mails.tjmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2019-09-03

Accepted 2019-12-31

## To cite

XIE Yu-jia, ZHOU Yun, MA Ji-xuan, et al. Advances on role of Wnt signaling pathway in airway epithelial damage induced by air pollution and its repair [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(3): 291-297.

## Link to this article

[www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19603](http://www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19603)

随着工业的发展和城市化进程的加快, 我国污染物排放所造成的空气污染状况逐年加重, 140 多个城市的空气质量超过国家标准, 6 个城市被列入全球

10个污染最严重城市名单中,我国的空气质量情况不容乐观<sup>[1-2]</sup>。自然环境和人为活动可产生空气污染物,如香烟烟雾、颗粒物、多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)、臭氧(ozone, O<sub>3</sub>)、氮氧化物和硫氧化物等。通过呼吸道吸入是空气污染物进入机体的主要途径之一,而呼吸系统作为人直接接触外界空气污染物的门户,其受到不良健康影响首当其冲。空气污染物进入呼吸道,可通过引起气道高反应性,激发氧化应激和炎性反应,使气道屏障受损、修复能力下降,引起肺功能下降,甚至可引起呼吸系统疾病如哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的发生或加重<sup>[3-6]</sup>。

气道上皮作为机体构成气道内外环境的重要生理屏障,是呼吸系统抵御空气污染物的第一道防线。气道上皮细胞是肺组织免疫系统的重要组成部分,主要通过气道表面液体、黏液以及顶端复合连接体构成一个对抗外界屏障;同时,细胞间的紧密连接和黏附可为细胞间的接触、细胞极性以及离子和分子的运动调节提供基础。气道上皮细胞不仅可以发挥清除功能,还能产生许多生物活性成分(如细胞因子和趋化因子等)来募集其他细胞共同参与免疫反应,进而维持肺内环境的稳态。然而,作为机体抵御空气污染物的首要防线,气道上皮细胞本身极易受到损伤。正常生理情况下,气道上皮细胞具有完善的修复能力,能及时对发生损伤的部位进行有效修复,维持机体健康。然而,当气道修复能力发生异常后,机体无法对已产生的损伤进行及时修补,这将导致损伤持续并累积,严重时可引起肺功能下降甚至COPD和哮喘等呼吸系统疾病的发生<sup>[7-9]</sup>。因此,及时修复气道上皮组织可有效减轻呼吸系统损伤。

大量研究表明无翅型MMTV整合位点家族(wingless-type MMTV integration site family, Wnt)信号通路参与了空气中的香烟烟雾、颗粒物、PAHs以及O<sub>3</sub>等污染物对气道上皮造成的损伤及修复过程<sup>[10-13]</sup>。Wnt信号通路是一类与细胞自我更新相关的信号通路。在呼吸系统中,Wnt信号通路参与了肺组织的发育、损伤和再生过程,并且特发性肺间质纤维化、肺动脉高压、哮喘、慢性阻塞性肺疾病以及肺癌等的发生发展与该通路的异常表达密切相关<sup>[14]</sup>。根据是否依赖于β-连环蛋白(β-catenin),Wnt通路分为经典通路和非经典通路,经典通路又称Wnt/β-catenin信号通路,是正常细胞增殖和组织修复的重要信号通路;

而非经典Wnt通路主要参与调控细胞骨架的重排。既往研究发现,经典Wnt通路在肝脏和肺等多种组织的生长和再生中发挥着关键作用<sup>[15]</sup>,该通路的抑制或下调可导致正常组织增殖和修复能力减弱<sup>[16-18]</sup>,而这种抑制又与非经典通路的调控密不可分。多种空气污染物,如香烟烟雾、颗粒物、PAHs和O<sub>3</sub>等可通过抑制经典Wnt通路和激活非经典通路导致气道上皮损伤,进而影响损伤的修复过程。本文针对Wnt信号通路在空气污染致气道上皮损伤及其修复中的作用的的相关研究进行综述。

## 1 经典Wnt通路的作用

经典Wnt信号通路涉及Wnt配体与跨膜受体结合、β-catenin细胞质稳定与核易位以及靶基因表达<sup>[14]</sup>。当缺乏活性Wnt配体时,β-catenin通过与一系列细胞质蛋白Axin、APC、GSK-3β等(又称为“β-catenin破坏复合体”)相互作用而磷酸化,随后被降解。当Wnt配体(如Wnt1和Wnt3a等)存在时,细胞膜受体蛋白卷曲蛋白(frizzled, FZD)和低密度脂蛋白受体相关蛋白(lipoprotein receptor-related protein, LRP)被磷酸化,FZD及LRP与配体结合后导致“β-catenin破坏复合体”被破坏。随后,细胞质中β-catenin积累并发生核易位,通过与T细胞特异性转录因子/淋巴增强结合因子家族成员相互作用以调控靶基因的表达,引发生物学效应。β-catenin在经典Wnt信号通路中起关键信号传递作用,其在细胞内累积并处于稳定状态对于经典Wnt信号通路而言十分重要<sup>[19]</sup>。既往多项研究发现,经典Wnt/β-catenin通路可参与维持上皮完整性和促进上皮细胞增殖,从而实现空气污染致气道上皮的损伤修复过程<sup>[15-17]</sup>。

### 1.1 参与维持上皮完整性

上皮钙黏素(E-cadherin, E-cd)是一类细胞黏附蛋白,参与维持上皮的极性与完整性。Wnt经典通路中的β-catenin可与E-cd连接形成钙黏素/连环素(E-cd/cat)复合体,锚定于细胞骨架上,增强细胞间的黏附力,参与气道上皮完整性的维持;而外来物刺激引起的炎症反应可破坏E-cd/cat复合体,使得细胞间的黏附力减弱,上皮的完整性受损。损伤后细胞膜上的β-catenin脱落进入细胞质,通过经典Wnt通路进入细胞核内参与上皮细胞损伤后的修复过程<sup>[19-22]</sup>。Morales-Bárceñas等<sup>[23]</sup>通过体外细胞实验研究发现,在经可吸入颗粒物(inhalable particles, PM<sub>10</sub>)处理48h

后观察到,肺泡上皮细胞(A549)中E-cd/cat复合体表达减少,细胞间连接被破坏,肺泡上皮受损。Wang等<sup>[24]</sup>研究发现,与暴露于空气的对照组相比,暴露于O<sub>3</sub>的C57/BL6小鼠支气管上皮内E-cd表达量减少,并观察到肺泡损伤以及肺气肿的形成。该研究提示O<sub>3</sub>可通过降低E-cd表达而影响E-cd/cat复合体形成,破坏支气管上皮的完整性。

## 1.2 参与肺上皮细胞增殖

已证实经典Wnt通路激活可促进肺上皮细胞增殖,同时使Wnt通路下游的靶基因表达增加,提示Wnt信号在受损上皮细胞的修复机制中起着积极作用<sup>[25-27]</sup>,而空气污染物可通过抑制经典Wnt通路导致上皮修复能力受损。

Guo等<sup>[28]</sup>发现在COPD患者的支气管上皮以及肺组织中Wnt/ $\beta$ -catenin通路的活性降低,通路中一些重要组分( $\beta$ -catenin、FZD4及T细胞特异性转录因子4)的mRNA水平降低,并且吸烟可以加重经典Wnt通路的抑制;研究同时发现Wnt/ $\beta$ -catenin通路的激活可以改善香烟烟雾诱导的气道炎性反应。与之相似,Skronska-Wasek等<sup>[29]</sup>发现,FZD4的mRNA以及蛋白在COPD患者血清、肺泡上皮II型细胞中以及实验性COPD模型肺组织中表达减少,香烟烟雾通过下调FZD4的表达从而抑制Wnt通路,进而影响上皮细胞的增生和损伤的修复。分泌型卷曲相关蛋白(secreted frizzled-related protein, sFRP)可通过与Wnt配体直接结合而抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路,Zhou等<sup>[30]</sup>通过流行病学研究发现,COPD患者的血清中sFRP2蛋白水平分别是健康非吸烟者和健康吸烟者的5倍和3倍。在体外细胞实验中发现,外周血单核细胞中sFRP2可通过抑制 $\beta$ -catenin的表达从而抑制Wnt通路,使得香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)诱导的炎性反应增强;在人支气管上皮细胞中,随着CSE暴露水平的提高,sFRP2的mRNA以及蛋白表达水平逐渐升高,而细胞的活力逐渐降低。该研究提示香烟烟雾可通过刺激sFRP2表达升高而抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路,使得机体炎性反应加强,引起气道上皮受损以及肺功能下降。Wang等<sup>[31]</sup>发现CSE能够使气道上皮细胞中经典Wnt通路抑制剂sFRP2的蛋白表达上调,同时下调通路靶基因,导致气道上皮细胞增殖分化失调;并且与非吸烟的健康人群相比,在吸烟的COPD患者小气道上皮细胞内,通路中的 $\beta$ -catenin、转录因子(转录因子T类似物1)以及靶基因(基质金属蛋白酶-7及

血管内皮生长因子A等)均下调。Unachukwu等<sup>[32]</sup>研究发现,与处于洁净空气的对照组相比,暴露于香烟烟雾的雌性C57BL/6J小鼠的子代肺组织中sFRPs表达增加,同时Wnt通路受体FZD及LRP 5/6表达下调,导致 $\beta$ -catenin不能易位进入细胞核,Wnt经典通路的下游基因表达受阻,最终抑制细胞增殖。Kneidinger等<sup>[18]</sup>通过免疫组化分析发现COPD患者中细胞核 $\beta$ -catenin阳性的肺泡上皮细胞数量减少,并且在香烟烟雾诱导的实验性肺气肿模型中Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路下调,证实了Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的抑制与肺气肿实质组织破坏和修复能力受损有关。同时,氯化锂激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路后可通过增加肺上皮修复和减少气道扩大进而减弱实质组织破坏,降低实验性肺气肿的发生。该研究认为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在体内肺修复机制中起着至关重要的作用,并强调Wnt/ $\beta$ -catenin激活是未来肺气肿和COPD治疗的一种途径。

PAHs是广泛存在于空气中的污染物,而萘作为最常见的PAHs之一,占室内挥发性PAHs总量的95%,研究表明萘可导致气道上皮细胞坏死<sup>[33-34]</sup>。Park等<sup>[35]</sup>研究发现,在萘暴露48h后支气管上皮细胞中的 $\beta$ -catenin明显增加,同时支气管上皮出现纤毛细胞鳞状上皮化生,覆盖损伤表面,引起气道上皮损伤的修复。同样,Hsu等<sup>[36]</sup>研究发现,经萘处理后第3天观察到小鼠的气道上皮细胞开始再生,同时上皮细胞核内 $\beta$ -catenin增加,该研究表明 $\beta$ -catenin参与萘致上皮损伤后的修复过程。并且在体外细胞培养实验中发现,Wnt3a可通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进气道上皮细胞的增殖。并且Volckaert等<sup>[10-11]</sup>发现,在萘或O<sub>3</sub>诱导气道上皮损伤后,存活的上皮细胞能够分泌Wnt7b,通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路激活支气管平滑肌细胞,诱导成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, Fgf10)表达,随后Fgf10作用于克拉拉细胞(气道上皮的重要组成部分,并且能分泌克拉拉细胞蛋白对抗机体的氧化应激和炎性反应),促进上皮细胞增殖和启动气道上皮修复过程。

然而也存在与上述结论不一致的研究,Zemke等<sup>[37]</sup>通过对靶向敲除基因小鼠的研究发现,敲除 $\beta$ -catenin表达的相关基因并不影响支气管上皮中克拉拉细胞对萘的敏感性以及其分化标记物的表达;同时,在缺乏 $\beta$ -catenin的上皮区域内,萘导致的气道上皮损伤后的修复过程仍能正常进行,该研究表

明在支气管上皮的完整性维持以及损伤的修复过程中 $\beta$ -catenin并不是必不可少的。Hao等<sup>[38]</sup>发现暴露于CSE 48 h后, A549细胞生长受抑制并且细胞活力降低, 细胞质与细胞核中的 $\beta$ -catenin表达明显升高, 免疫荧光显示 $\beta$ -catenin表达阳性的细胞数量明显增多。该研究提示CSE暴露可上调 $\beta$ -catenin表达水平并促进其在细胞质中的积累以及转移入核, Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在香烟烟雾相关的气道损伤过程中异常激活。Libalová等<sup>[39]</sup>从捷克共和国4个区域采集PM<sub>2.5</sub>样本, 并从中提取出有机物(extractable organic matter, EOM), 通过体外细胞实验发现, 暴露于EOM的肺泡上皮细胞中, 经典Wnt通路的抑制剂重组人Dickkopf相关蛋白-1(recombinant human Dickkopf-related protein 1, DKK1)的表达下调, 提示经典Wnt通路被激活。

## 2 非经典Wnt通路的作用

非经典通路分为Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路和Wnt/PCP通路, 由非经典Wnt配体(Wnt4、Wnt5a及Wnt11)激活。Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路通过钙调蛋白依赖激酶及蛋白激酶C的作用, 使细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度升高, 进而活化T细胞核因子激活靶基因; Wnt/PCP通路通过小G蛋白激活应激活蛋白激酶, 调节基因的表达, 从而调控细胞骨架的重排。

目前关于非经典Wnt通路与空气污染致气道损伤及其修复的相关研究并不多见, 但已有的研究较为一致地发现Wnt5a激活的非经典Wnt通路与肺部损伤以及多种呼吸系统疾病(如肺炎和COPD)相关。Lee等<sup>[13]</sup>研究发现, 在经萘处理5 d后小鼠的终末细支气管上皮主要细胞(克拉拉细胞)中的Wnt配体(如Wnt5a)水平明显升高, 并且与对照组相比, 克拉拉细胞的数量明显减少, 提示上皮的完整性受损。Whang等<sup>[40]</sup>在研究Wnt5a与吸烟相关肺癌发展之间的关系时发现, 暴露于香烟烟雾的人支气管上皮细胞中Wnt5a的mRNA以及蛋白的表达水平明显高于非暴露组。Feller等<sup>[41]</sup>研究发现, 在香烟烟雾诱导的C57BL/6小鼠模型中, 小鼠上皮细胞的Wnt5a mRNA以及蛋白的表达量均升高, 并伴随着气道促炎因子的表达增加, 还可观察到上皮细胞数量减少。同时他们选取了5名COPD患者作为病例, 5名年龄相匹配的健康者作为对照进行研究, 发现与健康者相比, COPD患者血清的细胞外囊泡中, Wnt5a以及促炎因子, 如IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$

的蛋白水平明显升高。该研究认为香烟烟雾可诱导机体内Wnt5a水平上升, 引起机体的炎性反应, 进而导致COPD的发生。Wang等<sup>[12]</sup>通过研究发现, 分别暴露于香烟烟雾以及细颗粒物(fine particulate matter, PM<sub>2.5</sub>)环境下的小鼠肺组织中Wnt5a以及炎性因子如IL-6和IL-8的mRNA表达上调, 气管内可见明显的炎性细胞浸润, 而这些改变在香烟烟雾以及PM<sub>2.5</sub>共同暴露下更为明显; 并且使用Wnt5a拮抗剂(BOX5)可有效缓解相关炎性反应。该研究提示PM<sub>2.5</sub>可通过Wnt5a通路加重香烟烟雾诱导的气道炎症反应, 进而引起呼吸系统疾病。

Wnt5a介导的气道损伤过程与Wnt经典通路密不可分, 既往研究表明Wnt5a可通过非经典Wnt信号通路拮抗经典Wnt信号通路。研究发现Wnt5a可通过结合受体酪氨酸激酶样的孤独受体2(receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2, Ror2)导致 $\beta$ -catenin通路的抑制<sup>[42]</sup>, 同时还可通过激活Wnt-YAP/TAZ信号通路诱导Wnt抑制剂(DKK1)的分泌等, 拮抗Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路<sup>[43]</sup>, 受抑制的Wnt/ $\beta$ -catenin通路将导致肺泡II型上皮细胞(alveolar type II epithelial cells, ATII)向肺泡I型上皮细胞(alveolar type I epithelial cells, ATI)的转分化受损, 并且抑制ATII细胞的再生, 从而使肺泡腔的修复能力降低, 继而引起慢性肺疾病如COPD与肺间质纤维化<sup>[44-46]</sup>。Baarsma等<sup>[47]</sup>利用无病原体雌性C57BL/6小鼠建立香烟烟雾诱导形成的COPD模型, 发现与暴露于滤过空气的小鼠相比, 在长期(4个月)暴露于香烟烟雾的小鼠全肺匀浆中, Wnt5a蛋白表达增加并伴随着活化的 $\beta$ -catenin表达减少; 同时对20名COPD患者的肺组织进行检测后发现Wnt5a表达增加。研究分析发现Wnt5a触发非经典Wnt信号通路, 通过降低LRP6的活性以及肺泡上皮细胞活化的 $\beta$ -catenin的转录积累来减弱经典Wnt信号通路作用, 进而阻碍了经典Wnt通路介导的肺泡上皮细胞修复和再生的过程; 而抑制体内的Wnt5a可使COPD肺组织破坏减弱, 改善肺功能, 恢复 $\beta$ -catenin驱动的靶基因和肺泡上皮细胞标志物的表达。

然而有部分研究却得出与上述结果不一致的结论。ATII细胞可通过合成和分泌肺泡表面活性剂进而降低肺泡表面张力, 并且向ATI细胞转化, 从而促进受损的肺泡上皮细胞再生, 对急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者气道和肺上皮的再生和修复至关重要<sup>[48]</sup>。而Liu等<sup>[49]</sup>发

现, Wnt5a 通过 Wnt/JNK 和 / 或 Wnt/PKC 信号通路促进间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 的迁移, 以及分化为 ATII 细胞, 该研究提示 Wnt5a 激活的非经典 Wnt 信号通路可促进 MSCs 转化为 ATII 细胞, 进而促进上皮损伤后的修复。与此相似, Ghosh 等<sup>[50]</sup>发现, 使用小干扰 RNA 敲除 Wnt5a 后, ATII 细胞的分化过程终止, 而用 Wnt5a 处理损伤的肺上皮可通过激活非经典 Wnt 通路促进 ATII 细胞向 ATI 细胞的分化, 进而促进上皮伤口愈合。

因此, Wnt5a 对气道上皮损伤修复的作用非常复杂。有研究者认为, Wnt5a 对损伤后过度增殖和修复起着关键性的调控作用。当上皮细胞过度增殖时, Wnt5a 可高度表达从而直接抑制 Wnt 经典通路, 降低细胞增殖水平; 而当机体损伤过度时, Wnt5a 又可通过其他路径, 协同 Wnt 经典途径共同参与上皮修复过程。进一步探讨损伤后的不同修复水平所需 Wnt5a 浓度和作用条件, 可为气道上皮损伤的临床干预提供新思路。

### 3 总结与展望

综上所述, 空气污染物的多种组分可通过损伤气道上皮而影响肺功能水平, 继而导致呼吸系统疾病的发生和发展。目前的研究较为一致地认为 Wnt 信号通路参与了空气污染致上皮损伤及修复的过程: 空气污染物可通过激活非经典 Wnt 通路引起炎症反应从而损伤气道上皮; 经典 Wnt 通路可促进气道上皮细胞增殖, 增加气道上皮修复, 两条通路共同维持修复平衡。不同的 Wnt 配体通过与靶细胞上不同的受体特异性结合, 激活细胞内不同的信号通路; 同时, 不同通路之间彼此也存在相互影响, 构成一个较为复杂的网络状调控系统。目前, 关于 Wnt 通路在空气污染致气道上皮损伤修复过程中的作用研究多集中于动物实验与体外细胞实验, 并已取得一定成果, 未来仍需开展其在空气污染物损害呼吸系统的人群验证研究, 进行临床相关呼吸系统疾病的诊疗探索, 为呼吸系统疾病的防治提供线索。

### 参考文献

- [1] BAI L, WANG J, MA X, et al. Air pollution forecasts : an overview [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15 (4) : 780.
- [2] 马东磊, 赵童. 浅谈我国大气污染现状分析及其治理建议 [J]. *河北建筑工程学院学报*, 2014, 32 (2) : 53-54, 66.
- [3] KO FW, HUI DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respirology*, 2012, 17 (3) : 395-401.
- [4] HEINRICH J, SCHIKOWSKI T. COPD patients as vulnerable subpopulation for exposure to ambient air pollution [J]. *Curr Environ Health Rep*, 2018, 5 (1) : 70-76.
- [5] GUO C, ZHANG Z, LAU AK, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan : a longitudinal, cohort study [J]. *Lancet Planet Health*, 2018, 2 (3) : e114-e125.
- [6] 朱梦婵, 王坚, 潘珏, 等. 大气颗粒物急性暴露对人支气管上皮细胞的损伤研究 [J]. *老年医学与保健*, 2018, 24 (6) : 614-617, 621.
- [7] PARK HY, CHURG A, WRIGHT JL, et al. Club cell protein 16 and disease progression in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (12) : 1413-1419.
- [8] GUERRA S, HALONEN M, VASQUEZ MM, et al. Relation between circulating CC16 concentrations, lung function, and development of chronic obstructive pulmonary disease across the lifespan : a prospective study [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (8) : 613-620.
- [9] ZHOU Y, MU G, LIU Y, et al. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites, club cell secretory protein and lung function [J]. *Environ Int*, 2018, 111 : 109-116.
- [10] 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.
- [11] VOLCKAERT T, CAMPBELL A, DE LANGHE S. c-Myc regulates proliferation and *Fgf10* expression in airway smooth muscle after airway epithelial injury in mouse [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8) : e71426.
- [12] WANG Z, ZHAO J, WANG T, et al. Fine-particulate matter aggravates cigarette smoke extract-induced airway inflammation via Wnt5a-ERK pathway in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14 : 979-994.
- [13] LEE JH, TAMMELA T, HOFREE M, et al. Anatomically and functionally distinct lung mesenchymal populations marked by *Lgr5* and *Lgr6* [J]. *Cell*, 2017, 170 (6) : 1149-1163.e12.
- [14] BAARSMA HA, KÖNIGSHOFF M. 'WNT-er is coming' : WNT

- signalling in chronic lung diseases [J]. *Thorax*, 2017, 72 (8) : 746-759.
- [15] KÖNIGSHOFF M, EICKELBERG O. WNT signaling in lung disease : a failure or a regeneration signal? [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42 (1) : 21-31.
- [16] STRIPP B R, REYNOLDS S D. Maintenance and repair of the bronchiolar epithelium [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5 (3) : 328-333.
- [17] CROSBY L M, WATERS C M. Epithelial repair mechanisms in the lung [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298 (6) : L715-L731.
- [18] KNEIDINGER N, YILDIRIM A Ö, CALLEGARI J, et al. Activation of the WNT/ $\beta$ -catenin pathway attenuates experimental emphysema [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (6) : 723-733.
- [19] NELSON W J, NUSSE R. Convergence of Wnt,  $\beta$ -catenin, and cadherin pathways [J]. *Science*, 2004, 303 (5663) : 1483-1487.
- [20] 李娜萍, 吴人亮, 夏传生, 等. 广谱钙粘附素与 $\beta$ -连环素在肺纤维化小鼠气道上皮损伤及修复中的表达 [J]. *同济医科大学学报*, 2001, 30 (2) : 97-99.
- [21] MCCREA P D, MAHER M T, GOTTARDI C J. Nuclear signaling from cadherin adhesion complexes [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2015, 112 : 129-196.
- [22] KOURTIDIS A, NECELA B, LIN W H, et al. Cadherin complexes recruit mRNAs and RISC to regulate epithelial cell signaling [J]. *J Cell Biol*, 2017, 216 (10) : 3073-3085.
- [23] MORALES-BÁRCENAS R, CHIRINO Y I, SÁNCHEZ-PÉREZ Y, et al. Particulate matter (PM<sub>10</sub>) induces metalloprotease activity and invasion in airway epithelial cells [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 237 (3) : 167-173.
- [24] WANG Y, JIA M, YAN X, et al. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) promotes airway remodelling in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131 (11) : 1147-1159.
- [25] KÖNIGSHOFF M, BALSARA N, PFAFF E M, et al. Functional Wnt signaling is increased in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (5) : e2142.
- [26] CAI S X, LIU A R, CHEN S, et al. Activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling promotes mesenchymal stem cells to repair injured alveolar epithelium induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6 (1) : 65.
- [27] 姜岩, 于功昌, 张兴国. 转化生长因子- $\beta$ 1 及其介导的信号通路在百草枯致肺上皮间质转化中的作用 [J]. *环境与职业医学*, 2017, 34 (8) : 729-733.
- [28] GUO L, WANG T, WU Y, et al. WNT/ $\beta$ -catenin signaling regulates cigarette smoke-induced airway inflammation via the PPAR $\delta$ /p38 pathway [J]. *Lab Invest*, 2016, 96 (2) : 218-229.
- [29] SKRONSKA-WASEK W, MUTZE K, BAARSMA H A, et al. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ $\beta$ -Catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (2) : 172-185.
- [30] ZHOU M, JIAO L, LIU Y. sFRP2 promotes airway inflammation and Th17/Treg imbalance in COPD via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2019, 270 : 103282.
- [31] WANG R, AHMED J, WANG G, et al. Down-regulation of the canonical Wnt  $\beta$ -catenin pathway in the airway epithelium of healthy smokers and smokers with COPD [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (4) : e14793.
- [32] UNACHUKWU U, TRISCHLER J, GOLDKLANG M, et al. Maternal smoke exposure decreases mesenchymal proliferation and modulates Rho-GTPase-dependent actin cytoskeletal signaling in fetal lungs [J]. *FASEB J*, 2017, 31 (6) : 2340-2351.
- [33] HONG J H, LEE W C, HSU Y M, et al. Characterization of the biochemical effects of naphthalene on the mouse respiratory system using NMR-based metabolomics [J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34 (12) : 1379-1388.
- [34] KOVALCHUK N, KELTY J, LI L, et al. Impact of hepatic P450-mediated biotransformation on the disposition and respiratory tract toxicity of inhaled naphthalene [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 329 : 1-8.
- [35] PARK K S, WELLS J M, ZORN A M, et al. Transdifferentiation of ciliated cells during repair of the respiratory epithelium [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34 (2) : 151-157.
- [36] HSU H S, LIU C C, LIN J H, et al. Repair of naphthalene-induced acute tracheal injury by basal cells depends on  $\beta$ -catenin [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148 (1) : 322-332.
- [37] ZEMKE A C, TEISANU R M, GIANGRECO A, et al.  $\beta$ -Catenin is not necessary for maintenance or repair of the bronchiolar epithelium [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41 (5) :

- 535-543.
- [38] HAO YQ, SU ZZ, LV X J, et al. RNA-binding motif protein 5 negatively regulates the activity of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in cigarette smoke-induced alveolar epithelial injury [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33 (5) : 2438-2444.
- [39] LÍBALOVÁ H, KRČKOVÁ S, UHLÍŘOVÁ K, et al. Analysis of gene expression changes in A549 cells induced by organic compounds from respirable air particles [J]. *Mutat Res*, 2014, 770 : 94-105.
- [40] WHANG YM, JO U, SUNG JS, et al. Wnt5a is associated with cigarette smoke-related lung carcinogenesis via protein kinase C [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1) : e53012.
- [41] FELLER D, KUN J, RUZSICS I, et al. Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation becomes systemic by circulating extracellular vesicles containing Wnt5a and inflammatory cytokines [J]. *Front Immunol*, 2018, 9 : 1724.
- [42] MIKELS A J, NUSSE R. Purified Wnt5a protein activates or inhibits  $\beta$ -catenin-TCF signaling depending on receptor context [J]. *PLoS Biol*, 2006, 4 (4) : e115.
- [43] PARK HW, KIM YC, YU B, et al. Alternative Wnt signaling activates YAP/TAZ [J]. *Cell*, 2015, 162 (4) : 780-794.
- [44] MUTZE K, VIERKOTTEN S, MILOSEVIC J, et al. Enolase 1 (ENO1) and protein disulfide-isomerase associated 3 (PDIA3) regulate Wnt/ $\beta$ -catenin-driven trans-differentiation of murine alveolar epithelial cells [J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8 (8) : 877-890.
- [45] FRANK DB, PENG T, ZEPP JA, et al. Emergence of a wave of wnt signaling that regulates lung alveologenesis by controlling epithelial self-renewal and differentiation [J]. *Cell Rep*, 2016, 17 (9) : 2312-2325.
- [46] WU X, VAN DIJK E M, NG-BLICHFELDT J P, et al. Mesenchymal WNT-5A/5B Signaling represses lung alveolar epithelial progenitors [J]. *Cells*, 2019, 8 (10) : 1147.
- [47] BAARSMA H A, SKRONSKA-WASEK W, MUTZE K, et al. Noncanonical WNT-5A signaling impairs endogenous lung repair in COPD [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (1) : 143-163.
- [48] MATTHAY M A, ROBRIQUET L, FANG X. Alveolar epithelium : role in lung fluid balance and acute lung injury [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2 (3) : 206-213.
- [49] LIU A, CHEN S, CAI S, et al. Wnt5a through noncanonical Wnt/JNK or Wnt/PKC signaling contributes to the differentiation of mesenchymal stem cells into type II alveolar epithelial cells *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3) : e90229.
- [50] GHOSH M C, GORANTLA V, MAKENA P S, et al. Insulin-like growth factor-I stimulates differentiation of ATII cells to ATI-like cells through activation of Wnt5a [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305 (3) : L222-L228.

(英文编辑：汪源；编辑：陈姣；校对：韩凤婵)

· 告知栏 ·

## 欢迎关注《环境与职业医学》微信公众号

《环境与职业医学》微信公众号已正式上线，该平台包括“读者”“作者”和“我们”三个主菜单，主要提供稿件状态查询、当期最新内容及稿件撰写要求等内容，同时也发布国内外最新研究动态及发展前沿等资讯，满足读者网络时代碎片化阅读的需求。本平台旨在为编者、作者、读者之间搭建一个分享、学习、互动的平台，以此推动《环境与职业医学》的健康发展。

请直接扫描右侧二维码或在公众号中搜索“环境与职业医学”（微信号：JEOM），即可关注本刊微信公众号。

