

综 述

活化 T 细胞核因子与肺动脉高压的研究进展*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 胡肖依 汪涛*, 武汉 430030

关键词 活化 T 细胞核因子; 肺动脉高压

中图分类号 R544.1+6

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190618

活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)是一类具有多向调节功能的转录因子,最初在活化 T 细胞的核提取物中发现,结合白细胞介素 2(interleukin 2, IL-2)启动子,在免疫应答中诱导基因转录,促进 T 细胞活化^[1]。NFAT 在哺乳动物组织细胞中广泛表达,在细胞分化、生长过程中起重要作用。越来越多的研究表明, NFAT 和肺动脉高压发病机制密切相关。本文主要针对 NFAT 在肺动脉高压发生、发展过程中的作用作一综述,为其诊断和治疗提供新思路。

NFAT 分类与结构

NFAT 家族有 5 个成员,分别为 NFAT1 (NFATc2/ NFATp), NFAT2 (NFATc1/NFATc), NFAT3 (NFATc4), NFAT4 (NFATc3/ NFATx) 和 NFAT5^[2]。

NFAT 蛋白氨基酸末端有一个转录激活结构域(transcription activation domain, TAD)。NFAT1-4 都有两个相邻的保守区域,即 NFAT 同源区(NFAT homology region, NHR)和 DNA 结合区(DNA binding domain, DBD)。DBD 具有高度保守性,与 Rel 家族蛋白如核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)的 Rel 同源区有相似的氨基酸序列。NHR 位于 NFAT 的氨基酸端,含有钙调磷酸酶(calcineurin, CaN)结合位点, CaN 激活 NHR 使其脱磷酸化, NFAT 将暴露核定位序列(nuclear localization sequence, NLS),引起 NFAT 核易位,活化 NFAT^[3]。NFAT5 缺乏 NHR,是该家族中唯一不受该信号调控者^[4]。NHR 上还有多个丝氨酸/苏氨酸基序,能够被多种激酶磷酸化。NHR 再次磷酸化将暴露核输出信号(nuclear export-signal, NES)从而掩盖 NLS, NFAT 从细胞核迁移到细胞质。这种可逆的磷酸化控制 NFAT 在细胞核和细胞质之间穿梭,改变其转录活性^[3]。

NFAT 的活化及调节

NFAT 主要由钙池操纵性钙通道(store-operated calcium channels, SOCC)介导的钙池操纵性钙内流(store-operated calcium entry, SOCE)而激活^[3]。SOCC 主要由经典瞬时受体电位通道(transient receptor potential canonical channel, TRPC)蛋白形成的同源或异源四聚体与 Orai1、基质相互作用因子(stromal interaction molecule 1, STIM1)共同组成。TRPC2 不参与组成 SOCC。配体与细胞表面受体结合,如免疫受体、受体酪氨酸激酶偶联受体和 G 蛋白偶联受体等,激活磷脂酶 C- γ (phospholipase C- γ , PLC- γ),后者水解磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)成为 1,4,5-三磷酸肌醇(inositol 1,4,5-triphosphate, IP3)和二酰基甘油(diacyl glycerol, DAG)。IP3 使钙库释放 Ca^{2+} , STIM1 感受到钙库中 Ca^{2+} 减少,聚合后向质膜移动,并与质膜上的 TRPC 通道 Orai1 蛋白相互作用,激活 SOCC,引起胞外 Ca^{2+} 内流^[5]。其他包括 L- Ca^{2+} 和受体门控性钙通道(receptor operated calcium channel, ROC)在内的 Ca^{2+} 通道也参与 NFAT 的激活。TRPC 通道还可以由 DAG 及其代谢产物直接激活,发挥 ROC 作用^[6,7]。胞质内 Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 增加,与钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合后激活 CaM 依赖的 CaN,后者水解 NFAT 使其脱磷酸化, NFAT 核易位, NFAT 与不同核内转录因子(如 AP1, GATA, FOXP3 等)形成协同复合物,诱导靶基因的转录。

除了 CaN,多种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶通过磷酸化 NFAT 蛋白调控其核穿梭,这些激酶被分为两类:输出激酶和保持激酶。输出激酶使细胞核中 NFAT 再次磷酸化促其出核,而保持激酶使 NFAT 保持磷酸化状态阻止其入核^[3]。糖原合成激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)作用于 NFAT1 的 SP2 基序以及 NFAT2 的 SP2/3 基序,起输出激酶

*基金项目:国家自然科学基金(No:81470252)

*通信作者:汪涛, E-mail: wt7636@126.com

的作用。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 促进 NFAT 细胞质易位。P38 使 NFAT3 的 NHR 中 Ser168 和 Ser170 磷酸化。c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 使 NFAT2 和 NFAT4 的 CaN 结合位点磷酸化。双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 (dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase, DYRK) 和酪蛋白激酶 1 (casein kinase 1, CK1) 是具有两种功能的激酶。DYRK 家族有两个成员: 具有输出激酶活性的 DYRK1 和具有保持激酶活性的 DYRK2, 都能使 NFAT1 的 SP3 基序磷酸化。CK1 使 NFAT1 的 SRR1 基序磷酸化起保持激酶作用, 作用于 REFS 起调节激酶作用。通常多种激酶一起共同参与 NFAT 的调节, DYRK 使 NFAT 调节区 SP3 基序磷酸化, 继而启动了下一步的磷酸化, 如 CK1 磷酸化 SRR1 基序, GSK3 β 磷酸化 SP2 基序, 最终使 NFAT 完全磷酸化灭活^[8]。

除了 NFAT 激酶, 研究表明, NFAT1 的 TAD 上有两个半胱天冬酶-3 (caspase-3) 切割位点, 活化的 caspase-3 能使 NFAT1 的含量和转录活性降低。多聚 ADP 核糖聚合酶-1 (poly ADP-ribose polymerase-1, PARP-1) 能加速 NFAT 核输出或者重新磷酸化^[9]。翻译后修饰, 包括泛素化和 SUMO 也能调节 NFAT。NFAT1 经 SUMO 化修饰后, 核贮留时间延长, 增强了 NFAT1 诱导的靶基因转录^[7]。然而, 人们在乳腺癌细胞中发现, 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 和 GSK3 β 下游信号的 E3-泛素连接酶 MDM2, 能促进 NFAT1 泛素化, 进而降解 NFAT1^[10]。

NFAT 在 PSMCs 血管重构中的作用

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是以肺血管阻力和肺动脉压力升高为特点的一组病理生理综合征^[11]。肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary arterial smooth muscle cells, PSMCs) 与 PAH 的发病密切相关, 其异常增殖可引起肺血管紧张性增高、管壁增厚、管腔狭窄, 导致肺血管阻力进行性升高, 最终引起右心衰竭甚至死亡^[12]。近期的研究表明, NFAT 与 PSMCs 血管重构及 PAH 形成有关联。

STAT3/Pim-1/NFATc2 途径 Bonnet 等^[13]发现, NFATc2 是原发性 PAH 患者和野百合碱 (monocrotaline, MCT) 诱导的 PAH 大鼠 PSMCs 增殖所必需的。在 PAH 患者和实验模型中, 信号传导与转录激活因子 3 (signal transduction and activators of tran-

scription 3, STAT3) 激活能促进 NFATc2 和丝氨酸/苏氨酸激酶 Pim1 基因的表达, Pim1 可进一步激活 NFATc2, 下调 Kv1.5 和上调抗凋亡蛋白 Bcl-2^[14]。Kv1.5 关闭导致 PSMCs 细胞膜去极化, L-Ca²⁺ 开放, [Ca²⁺]_i 增加, 引起钙依赖的 PSMCs 增殖。Bcl-2 表达增加引起线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$) 超极化, 抑制线粒体功能, 引起线粒体依赖的凋亡抑制^[13]。VIVIT 肽 (NFAT inhibitor peptide) 或者环孢菌素 A (cyclosporine A, CsA) 通过抑制 NFATc2 核易位, 上调 Kv1.5 表达和下调 Bcl-2, 减少细胞内 Ca²⁺ 和 K⁺, 诱导细胞凋亡。原代培养的细胞中, CaN/NFATc2 信号通路可上调细胞周期素 A (cyclinA) 的表达增加周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 活性, 促进 DNA 的合成及细胞周期的进展^[15]。Liu 等^[16]发现, Nur77 通过抑制 STAT3/Pim-1/NFATc2 途径抑制 PSMCs 增殖。

线粒体功能障碍与 NFATc2 NogoB 和解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 可通过减少线粒体内 Ca²⁺ ([Ca²⁺]_m) 浓度, 抑制线粒体代谢酶, 如丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH) 的活性, 抑制葡萄糖氧化, 减少线粒体活性氧 (mitochondria reactive oxygen species, mROS) 产生, 使 $\Delta\Psi_m$ 超极化, 抑制凋亡。mROS 或者 α -酮戊二酸 (α -Ketoglutaric acid, α KG) 产生减少能上调 NFATc2 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的表达, 诱导 PAH 形成^[17,18]。Dromparis^[18]等发现, UCP2 基因敲除小鼠能发生自发性 PAH。在多种动物模型中, 用分子或者药物干预抑制 PDH 的活性均能阻止或者逆转已经形成的 PAH, 这其中的原因包括了抑制 NFATc2 激活^[13]。TNF α 能抑制 PSMCs 中 PDH 活性, 激活 NFATc2, 促进增殖和抑制凋亡^[19]。此外, 抑制 GSK3 β 也能抑制葡萄糖氧化, 从而抑制线粒体功能激活 NFATc2^[20]。

CH/CaN/NFATc3 低氧诱导 PSMCs 表型从收缩型向合成型转化, 增加细胞增殖、迁移和肺动脉壁厚度。Frutos 等^[21]已证明 NFATc3 是小鼠肺动脉中由慢性缺氧 (chronic hypoxia, CH) 激活的唯一的亚型。CaN/NFATc3 可以介导 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 上调和血管重塑。Frutos 等^[22]在实验中发现 CH 增加内皮素-1 (endothelin 1, ET-1) 表达, 导致内皮素 A 型受体 (endothelin subtype A receptor, ETAR) 活化, 升高 PSMCs [Ca²⁺]_i 和刺激 RhoA / ROK 活性。升高的

[Ca²⁺]_i 激活 CaN, 使 NFATc3 脱磷酸化, 暴露 NLS。此外, ROK 增加肌动蛋白聚合, 为 NFATc3 核易位提供结构支持。然而, 由于 ETAR 抑制剂完全抑制了 Rho 活性, 而并没有完全抑制 NFAT 活性。说明, CH 条件下, 其他因素如 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 血管紧张素 II (angiotensin II, AngII), ROS 也会升高, 参与激活 NFAT^[22]。在动脉平滑肌细胞中, AngII 通过 L-Ca²⁺ 激活 NFATc3, 后者将抑制 Kv2.1 表达, 从而减少 IKv, 使动脉平滑肌细胞去极化, 引起更多的 Ca²⁺ 内流, 增加收缩。这种正反馈通路可由 L-Ca²⁺ 抑制剂地尔硫卓或者 CaN 抑制剂 CsA 抑制^[23]。未来的研究还需进一步证明 NFATc3 和 Kv2.1 在 PSMCs 中的作用。此外, 低氧能上调 TRPC1 和 STIM1 表达, 两者都参与 SOCC 组成, 引起 SOCE, 细胞内 Ca²⁺ 增加, 激活 NFATc3, NFATc3 核易位, 进一步促进 TRPC1 表达^[24]。

miRNA 和 NFAT 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类小分子非编码 RNA, 通过与靶基因 3' 非翻译区特异性结合, 使靶 mRNA 降解或翻译受阻, 在转录后水平负调控基因表达。Kang^[25] 等发现, PSMCs 中, miR-124 通过抑制多个靶基因 (NFATc1, CAMTA1 和 PTBP1) 显著抑制 NFAT 信号通路活性, 降低 NFAT 脱磷酸化和核易位。功能上, miR-124 过表达不仅可以抑制人类 PSMCs 增殖, 还可以通过抑制 NFAT 信号来维持 PSMCs 的分化表型。miR-30 能在足细胞中抑制 NFATc3 表达, Zhao 等^[26] 建立了 AngII 诱导的足细胞损伤小鼠模型, 发现模型中 miR-30 表达显著降低, NFATc3 表达增加。AngII 受体阻断剂氯沙坦能预防 AngII 诱导的足细胞损伤和降低 NFATc3 表达, 且在体内和体外, 氯沙坦均能维持 miR-30 水平。然而, 研究并未证明 miR-30 是否会抑制 PSMCs 中 NFATc3。miR-155 可以通过抑制 NFAT4 表达抑制心肌细胞肥大^[27]。未来也可进一步研究 miR-155/CaN/NFAT4 信号通路在 PSMCs 中的作用, 看其是否也会引起 PSMCs 肥大, 进而肺血管重构。

结 语

NFAT 蛋白在 PAH 形成中的作用正被逐步研究和认识。NFAT 的不同亚型在 PSMCs 血管收缩和重构的机制中起到不同的作用, 然而仍然不清楚为什么相同亚型的 NFAT 会在 PAH 中发挥相反的功能。另外, 已知 CsA、他克莫司 (tacrolimus,

FK506)、Cain/Cabin1 及含 VIVIT 的多肽均可抑制 NFAT 蛋白的激活^[13], 然而 NFAT 在 PAH 中的具体作用机制需进一步研究。未来的研究还可涉及 NFAT 基因敲除鼠模型的建立, 深入研究不同亚型的 NFAT 引起 PSMCs 血管重构的各种信号通路及相关位点, 为 PAH 诊断和治疗找到新的靶点。

参 考 文 献

- Shaw JP, Utz PJ, Durand DB, et al. Identification of a putative regulator of early T cell activation genes[J]. Science, 1988, 241(4862): 202-205.
- Mognol GP, Carneiro FR, Robbs BK, et al. Cell cycle and apoptosis regulation by NFAT transcription factors: new roles for an old player[J]. Cell Death Dis, 2016, 7: e2199.
- Shou J, Jing J, Xie J, et al. Nuclear factor of activated T cells in cancer development and treatment[J]. Cancer Lett, 2015, 361(2): 174-184.
- Aramburu J, López-Rodríguez C. Regulation of Inflammatory Functions of Macrophages and T Lymphocytes by NFAT5[J]. Front Immunol, 2019, 10: 535.
- Sun M, Liao B, Tao Y, et al. Calcineurin-NFAT signaling controls somatic cell reprogramming in a stage-dependent manner[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(5): 1151-1162.
- 曹欢, 王译民, 谢宝娟, 等. 钙池操纵性钙通道抑制剂 SKF96365 对慢性哮喘小鼠气道重塑和气道高反应性的作用[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(3): 248-252.
- Qin JJ, Nag S, Wang W, et al. NFAT as cancer target: Mission possible[J]? Biochim Biophys Acta, 2014, 1846(2): 297-311.
- Shaw SJ, Goff DA, Lin N, et al. Developing DYRK inhibitors derived from the meridianins as a means of increasing levels of NFAT in the nucleus[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(11): 2617-2621.
- Zaffini R, Gotte G, Menegazzi M. Asthma and poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: a new therapeutic approach[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 281-293.
- Yoeli-Lerner M, Yiu GK, Rabinovitz I, et al. Akt Blocks Breast Cancer Cell Motility and Invasion through the Transcription Factor NFAT[J]. Mol Cell, 2005, 20(4): 539-550.
- VonkNoordegraaf A, Groeneveldt JA, Bogaard HJ. Pulmonary hypertension[J]. Eur Respir Rev, 2016, 25(139): 4-11.
- Adir Y, Harari S. Pulmonary hypertension associated with chronic obstructive lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(5): 414-420.
- Bonnet S, Rochefort G, Sutendra G, et al. The nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension can be therapeutically targeted[J]. PNAS, 2007, 104(27): 11418-11423.
- Paulin R, Couboulain A, Meloche J, et al. Signal Transducers and Activators of Transcription-3/Pim1 Axis Plays a Critical Role in the Pathogenesis of Human Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Circulation, 2011, 123(11): 1205-1215.
- Li M, Liu Y, Sun X, et al. Sildenafil inhibits calcineurin/NFATc2-mediated cyclin A expression in pulmonary artery smooth muscle cell[J]. Life Sci, 2011, 89(17-18): 644-649.
- Liu Y, Zhang J, Yi B, et al. Nur77 suppresses pulmonary artery

- smooth muscle cell proliferation through inhibition of the STAT3/Pim-1/NFAT pathway[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(2): 379-388.
- 17 Sutendra G, Dromparis P, Wright P, et al. The role of Nogo and the mitochondria-endoplasmic reticulum unit in pulmonary hypertension[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(88): 88ra55.
 - 18 Dromparis P, Paulin R, Sutendra G, et al. Uncoupling protein 2 deficiency mimics the effects of hypoxia and endoplasmic reticulum stress on mitochondria and triggers pseudohypoxic pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2013, 113(2): 126-136.
 - 19 Sutendra G, Dromparis P, Bonnet S, et al. Pyruvate dehydrogenase inhibition by the inflammatory cytokine TNF α contributes to the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2011, 89(8): 771-783.
 - 20 Sutendra G, Bonnet S, Rochefort G, et al. Fatty acid oxidation and malonyl-CoA decarboxylase in the vascular remodeling of pulmonary hypertension[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(44): 44ra58.
 - 21 de Frutos S, Spangler R, Alb D, et al. NFATc3 Mediates Chronic Hypoxia-induced Pulmonary Arterial Remodeling with α -Actin Up-regulation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(20): 15081-15089.
 - 22 de Frutos S, Diaz JM, Nitta CH, et al. Endothelin-1 contributes to increased NFATc3 activation by chronic hypoxia in pulmonary arteries[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(2): C441-C450.
 - 23 Amberg GC, Rossow CF, Navedo MF, et al. NFATc3 regulates Kv2.1 expression in arterial smooth muscle[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(45): 47326-47334.
 - 24 Hou X, Chen J, Luo Y, et al. Silencing of STIM1 attenuates hypoxia-induced PASMCs proliferation via inhibition of the SOC/Ca²⁺/NFAT pathway[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 2.
 - 25 Kang K, Peng X, Zhang X, et al. MicroRNA-124 suppresses the transactivation of nuclear factor of activated T cells by targeting multiple genes and inhibits the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(35): 25414-25427.
 - 26 Zhao Y, Wu J, Zhang M, et al. Angiotensin II induces calcium/calci-neurin signaling and podocyte injury by downregulating microRNA-30 family members[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(8): 887-898.
 - 27 Yang Y, Zhou Y, Luo T, et al. Effect of miRNA-155 on hypertrophy of myocardial cells and expression of CaN- β and NFAT4[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2015, 17(1): 73-78.

(2018-05-30 收稿 2019-05-08 修回)

(上接第 503 页)

- 3 Habgood AN, Tatler AL, Porte J, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor gene deletion alters bleomycin-induced lung injury, but not development of pulmonary fibrosis[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(6): 623-631.
- 4 Huang X, Wang W, Yuan H, et al. Sunitinib a small-molecule kinase inhibitor attenuates bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis in Mice[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 239(4): 251-261.
- 5 Kulkarni T, O'Reilly P, Antony VB, et al. Matrix remodeling in pulmonary fibrosis and emphysema[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(6): 751-760.
- 6 Oyaghire SN, Cherubim CJ, Telmer CA, et al. RNAC-quadruplex invasion and translation inhibition by antisense γ -peptide nucleic acid oligomers[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(13): 1977-1988.
- 7 Andersson-Sjöland A, Karlsson JC, Rydell-Törmänen K. ROS-induced endothelial stress contributes to pulmonary fibrosis through pericytes and Wnt signaling[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(2): 206-217.
- 8 武小杰, 倪望. 外周血活性氧作为标记物评估慢性阻塞性肺疾病中肺组织的氧化应激程度[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(3): 197-200.
- 9 Zhang Q, Tao H, Lin Y, et al. A superoxide dismutase/catalase mimetic nanomedicine for targeted therapy of inflammatory bowel disease[J]. *Biomaterials*, 2016, 105(10): 206-221.
- 10 Atli A, Bulut M, Bez Y, et al. Altered lipid peroxidation markers are related to post-traumatic stress disorder (PTSD) and not trauma itself in earthquake survivors[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2016, 266(4): 329-336.
- 11 马志敏, 李晓玲, 魏会强, 等. 还原型谷胱甘肽对大鼠肺纤维化的干预作用[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15(4): 401-405.
- 12 Devanarayanan S, Nandeesh H, Kattimani S, et al. Relationship between matrix metalloproteinase-9 and oxidative stress in drug-free male schizophrenia: a case control study[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(3): 447-452.
- 13 Ma R, Yuan B, Du J, et al. Electroacupuncture alleviates nerve injury after cerebra ischemia in rats through inhibiting cell apoptosis and changing the balance of MMP-9/TIMP-1 expression[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 633(1): 158-164.
- 14 Abuelezz SA, Hendawy N, Osman WM. Aliskiren attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats: focus on oxidative stress, advanced glycation end products, and matrix metalloproteinase-9[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2016, 389(8): 897-909.
- 15 高娟, 韩茹, 任丽萍. 阿托伐他汀钙对百草枯致肺纤维化大鼠 MMP-9 及 TIMP-1 表达的影响[J]. *中国辐射卫生*, 2016, 25(6): 742-745.
- 16 郭贵州, 宋文龙, 甘桃梅, 等. 基于 MMP-9/TIMP-1 失衡研究补益宗气方干预慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4678-4680.
- 17 Pardo A, Selman M. Lung Fibroblasts, Aging, and Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(5): S417-S421.

(2018-08-28 收稿 2019-07-01 修回)