

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.14.007
文章编号: 1005-8982 (2024) 14-0046-06

慢性阻塞性肺疾病专题·综述

慢性阻塞性肺疾病与 Hedgehog 信号通路 关系的研究进展*

裴文辉¹, 王云超², 汪娆娆¹, 杨震¹, 王新华¹

(甘肃中医药大学 1. 公共卫生学院, 2. 基础医学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流阻塞为特征的疾病, 患病率、病死率较高。刺猬(HH)信号通路在调节控制机体组织形态发育及损伤修复中发挥关键作用。研究发现 COPD 与 HH 信号通路密切相关, 在气道受损发生炎症反应时, 该通路中的一些重要的信号分子可以改善炎症和纤维化。深入了解 HH 信号通路在 COPD 发生、发展过程中的作用, 将有利于进一步发现和研究该疾病的治疗靶点。该综述通过介绍 HH 通路和重要信号分子影响肺的发育和调控 COPD 炎症反应, 对 COPD 病理、生理过程具有重要意义, 为 HH 信号通路治疗 COPD 提供理论依据。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; Hedgehog 信号通路; 气道炎症; 作用机制

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Advances in the relationship between chronic obstructive pulmonary disease and the Hedgehog signaling pathway*

Pei Wen-hui¹, Wang Yun-chao², Wang Rao-rao¹, Yang Zhen¹, Wang Xin-hua¹

(1. Public Health School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. School of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by airflow obstruction, with high prevalence and mortality rates. The Hedgehog (HH) signaling pathway plays a key role in regulating and controlling the morphology and development of tissues and the damage repair. It has been found that COPD is closely related to the HH signaling pathway, and that some important signaling molecules in this pathway can ameliorate inflammation and fibrosis when airway impairment induces inflammatory responses. An in-depth understanding of the roles of the HH signaling pathway in the development of COPD will facilitate further discovery and research into therapeutic targets for this disease. By introducing the HH pathway and critical signaling molecules affecting the lung development and regulating inflammatory responses in COPD, this review is of great significance for gaining insights into the pathophysiological processes of COPD, and provides a theoretical basis for the treatment of COPD by targeting the HH signaling pathway.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; Hedgehog signaling pathway; airway inflammation; mechanism of action

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统常见的疾病, 主要特征是

收稿日期: 2023-05-05

* 基金项目: 国家重点研发计划(No:2017YFC0907202); 中央引导地方科技发展资金项目(No:22ZY1QA003); 2022年甘肃省高等学校产业支撑计划项目(No:2022CYZC-53); 2023年甘肃中医药大学研究生创新创业项目

[通信作者] 王新华, E-mail: wxh@gszy.edu.cn; Tel: 13893602359

持续存在的呼吸系统症状和气流受限,与明显暴露于有毒颗粒或气体导致的气道和肺泡异常相关。呼吸困难、慢性咳嗽和/或咳痰是 COPD 最常见的症状^[1]。2019 年全球 ≥40 岁人群 COPD 患病率达 9% ~ 10%,已成为全球第 3 大致死性疾病^[2]。我国 COPD 患病率从 2002 年的 8.2% 上升至 2015 年的 13.6%^[3],呈逐年上升趋势。2019 年我国 COPD 患病人数近 1 亿人,随着人口老龄化加重、吸烟、生物燃料暴露、空气污染等高危因素的增加,未来我国 COPD 患病率可能呈上升趋势。COPD 作为全球重要的公共卫生问题之一,患病率和病死率越来越高,给居民身体健康和社会经济带来沉重负担^[4]。

截至目前研究表明,COPD 是环境及遗传因素相互作用的结果^[5]。其中不可控的高危因素包括遗传、肺部发育不良等。可干预因素包括香烟烟雾、粉尘和有害气体、空气污染等。关于 COPD 的发病机制主流假说有炎症机制、蛋白酶-抗蛋白酶失衡及氧化-抗氧化失衡^[6]。随着环境的逐步恶化,气道受到污染物侵害的机会大大增加,进而引发气道炎症反应,加速 COPD 的发生、发展。而信号通路在 COPD 的发病中起着关键作用,尤其是刺猬(Hedgehog, HH)信号通路近年来被证明参与 COPD 的调控,在许多动物实验中取得显著效果^[7]。因此,本文对 HH 通路和重要信号分子影响肺发育和调控 COPD 炎症反应给予综述,为进一步研究 COPD 的发病机制提供理论依据,在此基础上为 COPD 的干预及靶向治疗提供新途径和思路。

1 HH 信号通路的概述

HH 信号是一条高度调控的信号通路,对组织器官的形态发育及组织分化有调控作用。HH 信号通路由声波刺猬(sonic hedgehog, SHH)、印度刺猬(indian hedgehog, IHH)和沙漠刺猬(desert hedgehog, DHH)、跨膜糖蛋白受体(Patched, PTCH)、跨膜蛋白受体(smoothened, SMO)、丝氨酸/苏氨酸激酶及其抑制因子(SuFu)、GLI 转录因子家族(GLI1、GLI2、GLI3)等构成。一般情况下,配体 HH 调控该通路的活性。刺猬相互作用蛋白(hedgehog interacting protein, HHIP)基因编码一种膜糖蛋白,与配体 HH 竞争结合调控 HH 信号通路^[8]。当 HH 信号处于静息时,HHIP 蛋白低表达或沉默,PTCH 与 SMO 结合,抑

制 SMO 活性,位于锌指结构域的 GLI3 与 SuFu 形成复合物,从而抑制了 GLI1 在 HH 信号通路中目的基因的表达。当 HH 信号激活时,HHIP 蛋白与 PTCH 结合,释放 SMO 活性,消除 SuFu 对信号通路的抑制作用,丝氨酸/苏氨酸激酶活化,GLI1 转运到细胞核内,引起 HH 信号上的靶基因开始转录(见图 1)。与此同时,PTCH 对产生的信号进行反馈抑制,所以 HH 信号通路是一种负反馈的调节方式。

HH 信号通路是一种高度调控的信号通路,对器官生长、增殖和分化等至关重要。在无脊椎动物中,HH 信号通路可调控昆虫翅膀的分割和成熟^[9],在脊椎动物中,HH 信号通路诱导胚胎发育,调节肺、肠道、皮肤、肌肉、骨骼、眼睛和神经系统的发育,以及软骨和精子的分化^[10]。该通路还调控组织再生和修复,维持成人各个器官内的干细胞和祖细胞^[11]。当 HH 信号通路上的基因或基因片段发生突变时,该通路受到其他活化信号的刺激,会引发一系列下游事件,从而导致机体发生病理变化。该通路失活可能会导致遗传发育缺陷,突变诱导过表达引起各种癌症,例如肺癌、胰腺癌、乳腺癌和前列腺癌^[12]。当 HH 信号通路活化时,会导致肺组织的纤维化。SHH 是表达最广泛的 HH 配体,影响许多器官^[13],IHH 通过直接和间接的方式调节软骨细胞从而影响骨骼的发育^[14],DHH 在性腺和神经鞘中表达^[15]。HH 信号通路是高度保守的,对很多器官组织都有高度的调控作用,当通路异常时,可能会引起组织器官病变。

2 HH 信号通路参与肺的调节

在肺早期发育过程中,SHH 对肺发育和修复极为重要。SHH 在整个胚胎肺呼吸道上皮发育过程中以复杂且不断变化的模式表达。肺发育早期,支气管小管尖端的 SHH 水平升高,在近端缺失,提示 SHH 在分支过程中具有两极分化作用,并于出生后开始减少,若通路畸变会引起肺发育不良^[13]。有资料显示,SHH 及其途径分子在人和小鼠胚胎肺中的表达时,检测到相似的表达模式^[7]。SHH 对于胚胎肺的形成,调节分支形态发生和间充质增殖是必要的,SHH 敲除小鼠表现出肺单叶发育不全、气管功能障碍和气管-食管瘘等症状^[16]。下游靶标 PTCH1 和 HHIP 严格调节 SHH 对分支的影响^[8]。SHH 还影

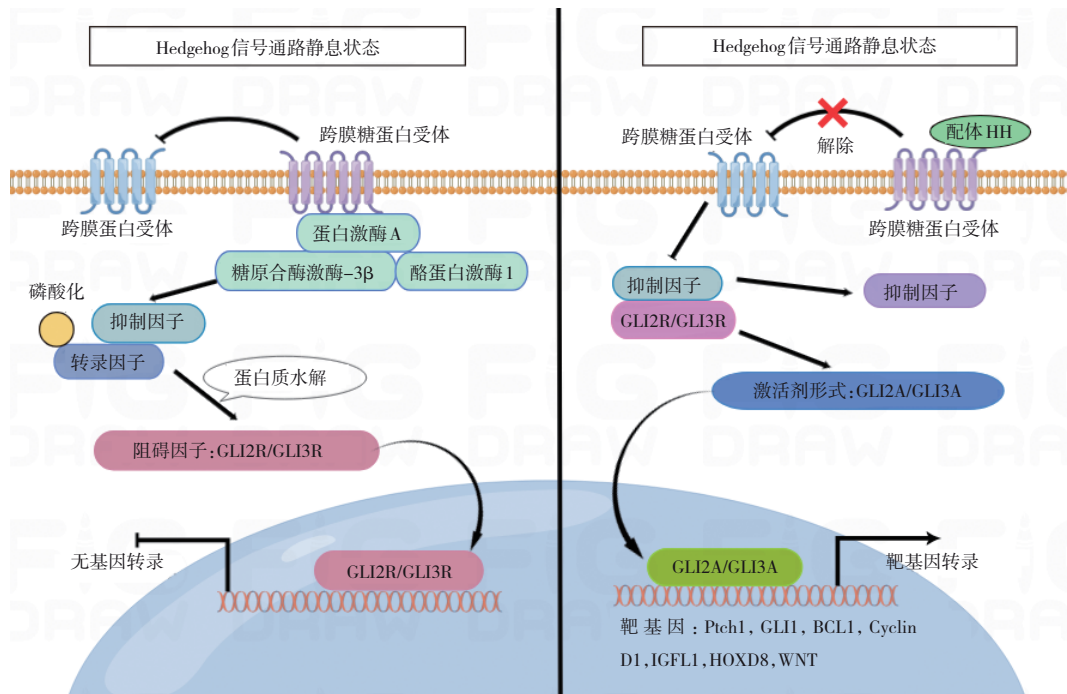


图1 HH信号通路

响肺间充质的增殖和分化。小鼠间充质细胞的增殖减少时,而肺表面活性蛋白启动子驱动的SHH过表达增加妊娠晚期肺间充质的增殖,这表明SHH的平衡间充质诱导对正常的肺形成至关重要^[17]。SHH信号传导还调节肺间充质细胞谱系,间皮细胞进入肺间充质需要信号传导的直接作用^[18]。SHH可刺激细胞外基质的产生,并导致成纤维细胞活化和组织纤维化^[19]。有研究表明,SHH在小鼠肺组织中过表达也会引起气道损伤和纤维化^[7]。在成年人肺组织中,当肺纤维化及损伤时,SHH会重新激活,同时表达升高^[20]。SHH维持成年人肺稳态,并通过机制调节修复与再生。因而,SHH在新生儿肺发育期间和成人肺组织纤维化期间都有正向调节肺功能的作用^[21]。PTCH1在E11.5周围的肺间充质中表达,在远端尖端周围最高,沿肺芽基部较低^[22]。PTCH1表达量在分支形态发生期间仍然显著,但在出生前降低^[17]。SMO在E12.5~E16.5的上皮和间充质中显著表达^[23]。GLI成员于假腺期在间充质中表达,并且在出生时其水平降低^[24]。3种GLIs在远端间充质中均有强烈表达,GLI2表达于近端气管周围间充质中,GLI3在肺芽间的中间区域表达,并在出生前减少^[22]。当小鼠GLI2水平低下时会引起严重的肺发育不良,间充质减少,并在出生时死亡^[25],SHH将通过GLI2的规范信号促进基质细胞扩增。GLI3缺乏

的小鼠表现出肺部形状变化和尺寸减小。参与GLI蛋白加工的分子SuFu在肺发育过程中影响GLIs,SuFu缺乏导致肺发育不良,远端分支缺陷且无肌成纤维细胞^[26]。当发生肺纤维化时,HH信号通路显示异常。特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种慢性进行性纤维化间质性肺炎,其主要特征是成纤维细胞病灶和细胞外基质沉积导致肺泡结构破坏^[27]。SHH的肺特异性过表达导致间质组织严重增加,已在IPF肺的反应性肺泡上皮细胞中鉴定出强烈的SHH表达,但在正常肺中检测不到^[20]。在IPF肺中也发现了PTCH1,SMO和GLI1的异常表达^[28]。从以上研究可以发现,在肺的发育和修复过程中,HH信号通路对肺的重要性。SHH配体及其他信号分子的表达在位置和时间上受到高度调控,在胚胎肺发育时和成人肺纤维化期间都有积极的调控作用。

3 COPD与HH信号通路

COPD作为一种慢性炎症性疾病,主要表现为支气管周围纤维化和组织重塑^[13]。其病理基础是由于气道上皮受到污染物、细菌或病毒感染等侵害引起炎症,反复气道炎症导致气道壁损伤,进一步导致气管结构重塑、气流受限和阻塞性通气功能障碍。当感染、炎症、过敏反应、暴露污染物、创伤、不

明原因纤维化等引起肺上皮损伤时, 会启动肺部修复机制。将导致急性炎症反应、细胞因子释放、免疫细胞募集和凝血级联反应激活, 包括激活巨噬细胞、中性粒细胞和局部干细胞等, 释放生长因子、细胞因子、白细胞介素和基质物质等。当损伤发生在气道不同区域时, 其上皮细胞初始反应仍然相似。虽然各种类型的损伤在早期修复过程是相似的, 但由于不同区域中常驻祖细胞的类型、组织结构、基质特性、氧合水平、接近脉管系统和淋巴管、表面活性剂或黏液分泌物的存在、潜在实质的机械特性等不同, 后期修复过程是有所不同的。区域性差异外加持续性损伤, 可能会有助于形成肺部疾病, 比如反复暴露于香烟烟雾会引起慢性损伤和修复循环, 导致气道和肺泡上皮细胞的结构、功能和基因等表达发生显著变化, 从而导致部分吸烟者患 COPD^[29]。在修复过程中, 新招募的循环祖细胞和局部祖细胞增殖并分化, 重新修复上皮层并恢复功能组织^[10]。邻近损伤部位的细胞通过整合素和生长因子信号通路分泌细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 重组细胞骨架以促进运动, 分泌基质金属蛋白酶降解细胞基质附着, 并通过丝状突和板状突延伸沿自体分泌的临时基质扩散和迁移。局部祖细胞和募集的祖细胞增殖并继续分泌 ECM。如果修复失调可能导致上皮-间充质转化和纤维化。通过细胞周期停滞、细胞凋亡、免疫细胞消失和巨噬细胞失活等方式解决。当受到损伤时, 启动巨噬细胞到活化巨噬细胞的活化和免疫细胞、间充质干细胞或生态位干细胞的募集。免疫和非免疫细胞分泌的可溶性因子作用于上皮细胞和成纤维细胞, 其扩散和迁移闭合伤口并重建完整的屏障功能。TGF- β 信号传导导致上皮细胞转分化为肌成纤维细胞、上皮间质转化, 并随着 ECM 的分泌而启动慢性炎症反应。在消退期间, 免疫细胞从损伤部位消失, 巨噬细胞失活, 细胞分化, 并通过细胞凋亡减少过度增殖, 从而实现组织重塑 (见图 2)。

在上皮损伤后的恢复过程中, HH 信号通路可能会通过增殖和免疫应答在上皮损伤修复中发挥积极有效的作用。WATKINS 等^[30] 在小鼠中使用萘损伤模型, 在气道损伤修复期间气道上皮内的 HH 信号通路被广泛激活, 值得关注的是, 这种激活模式与正常气道发育期间观察到的模式相似。HH 的

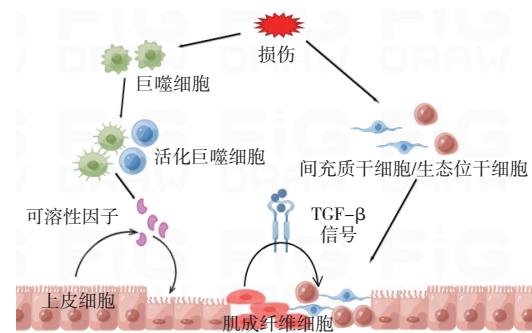


图 2 上皮组织损伤修复

上调被视为在发生炎症时气道为维持稳态的过程, 异常的 SHH 表达和 HH 信号通路也可导致 Th2 炎症和慢性炎症性肺病的形成和发展^[31]。SHH 表达增强导致白细胞介素-4 过度生成和 Th-2 过度反应, 进一步加重过敏性炎症性肺病^[32]。有研究表明, 在成年鼠肺中 HH 信号通路应答细胞位于气道和血管周围的间质间隙^[7]。在气道过敏性疾病小鼠模型中, 通过使用 SHH 中和抗体或抑制 SMO 进行治疗干预来抑制 HH 信号通路, 可降低 Th2 反应、细胞募集到肺和支气管肺泡灌洗、黏液产生以及异常气道重塑^[33]。在小鼠肺部炎症模型、人肺纤维化患者研究中, SHH 水平升高, SHH 信号的组成部分可能在受损肺上皮的重塑中发挥作用, 并且受损的上皮和免疫系统细胞可能通过该途径进行交流^[34]。HH 信号通路在肺、胰腺和皮肤等细胞伤口愈合中起重要作用, 只要受损组织与 HH 信号通路活化相关^[7]。在高氧诱导小鼠的肺损伤和愈合期间, 肺 SHH 升高, 这表明可能是肺重新激活组织修复的关键^[35]。上皮细胞分泌 SHH 配体从而控制成熟 T 细胞, 对早期胸腺细胞的分化和增殖尤为重要^[36]。

4 HH 信号通路在 COPD 治疗中的前景

目前市面上 COPD 治疗方法主要针对气道平滑肌, 包括 β_2 -肾上腺素能受体激动剂、糖皮质激素和抗胆碱类药物。上述治疗主要以缓解症状为主, 有助于减少疾病的恶化。对于终末期的 COPD 患者, 肺移植成了唯一的选择。因此, 迫切需要新的 COPD 疗法去恢复肺稳态和 COPD 诱导的机制性疾病。确定所涉及的细胞途径并了解其不同作用可以揭示新的靶点, 以期探寻新的治疗途径。在 HH 通路中 PTCH、SMO、GLI 等因子的参与将为 COPD 的防治开辟新的研究途径, 尤其是主要的配体 SHH,

是一种关键的发育信号通路,除了影响机体其他组织的发育,还对肺部有重要的调节作用。全基因组研究将染色体 4q31 上 HHIP 附近的位点与肺功能下降和 COPD 相关表型联系起来^[7]。该区域的 SNP 位于 HHIP 启动子的潜在增强子区域,因此可以改变 HHIP 基因表达。HHIP 蛋白在 COPD 患者肺中表达减少,表明 HH 信号传导的调控作用^[37]。有研究表明,HHIP 可能通过抑制气道平滑肌细胞(airway smooth muscle cells, ASMC)的过度增殖来保护肺部免受气道重塑的影响,ASMC 与有氧糖酵解的代谢变化有关^[38]。对 HHIP 及其附近位点可作为重点研究目标。吸入性糖皮质激素在 COPD 中的使用,几种临床使用的糖皮质激素衍生物(如布地诺德)可以调节 SMO 定位和 HH 途径活性,从而增加对 HH 配体输入的敏感性^[39]。因此,应重点关注通过 HH 信号通路代表遗传易感性的 COPD 的早期和严重表型。该途径可能通过多种机制参与 COPD 的发生、发展,并具有作为药物开发靶标的潜力。

5 总结

本文重点概述了 HH 信号通路传导的过程和该通路极其重要的信号分子,其通过炎症机制,对胚胎肺的发育及成人肺稳态进行调节。COPD 可引起炎症反应和支气管周围纤维化,在此过程中,HH 信号通路通过增殖和免疫应答的方式修复损伤的气道上皮。目前随着我国人口老龄化,COPD 的患病率和病死率呈上升趋势,且当前干预措施存在诸多问题,因此探究 COPD 发病机制和开发更加安全有效的治疗方案将是解决问题关键所在。尽管 HH 通路与 COPD 相关的生物学意义还未完全阐明,但许多证据表明 HH 通路特别是 SHH 配体在 COPD 治疗中具有巨大潜力,为实验研究各类疾病,尤其是 COPD 提供新的治疗靶点。

参 考 文 献 :

- [1] 陈亚红. 2022 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读[J]. 中国全科医学, 2022, 25(11): 1294-1304.
- [2] MORRISON J, MALIK S M M R. Population health trends and disease profile in Somalia 1990-2019, and projection to 2030: will the country achieve sustainable development goals 2 and 3? [J]. BMC Public Health, 2023, 23(1): 66.
- [3] FANG L W, GAO P, BAO H L, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(6): 421-430.
- [4] 查震球. 慢性阻塞性肺疾病流行病学研究进展[J]. 安徽预防医学杂志, 2022, 28(3): 171-176.
- [5] SUN S L, SHEN Y H, WANG J, et al. Identification and validation of autophagy-related genes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 67-78.
- [6] 程友静, 张芸芸, 廖世霞. 益生菌对慢性阻塞性肺疾病大鼠肠道菌群和炎症反应的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 75-80.
- [7] YUN J H, LEE C H, LIU T, et al. Hedgehog interacting protein-expressing lung fibroblasts suppress lymphocytic inflammation in mice[J]. JCI insight, 2021, 6(17): e144575.
- [8] CHUANG P T, MCMAHON A P. Vertebrate hedgehog signalling modulated by induction of a hedgehog-binding protein[J]. Nature, 1999, 397(6720): 617-621.
- [9] PENG T, FRANK D B, KADZIK R S, et al. Hedgehog actively maintains adult lung quiescence and regulates repair and regeneration[J]. Nature, 2015, 526(7574): 578-582.
- [10] WANG C Q, de MOCHEL N S R, CHRISTENSON S A, et al. Expansion of hedgehog disrupts mesenchymal identity and induces emphysema phenotype[J]. J Clin Invest, 2018, 128(10): 4343-4358.
- [11] BERAIR R, SAUNDERS R, BRIGHTLING C E. Origins of increased airway smooth muscle mass in asthma[J]. BMC Med, 2013, 11: 145.
- [12] PAIN M, BERMUDEZ O, LACOSTE P, et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype[J]. Eur Respir Rev, 2014, 23(131): 118-130.
- [13] KUGLER M C, JOYNER A L, LOOMIS C A, et al. Sonic hedgehog signaling in the lung. From development to disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 52(1): 1-13.
- [14] LAI L P, MITCHELL J. Indian hedgehog: its roles and regulation in endochondral bone development[J]. J Cell Biochem, 2005, 96(6): 1163-1173.
- [15] PARMANTIER E, LYNN B, LAWSON D, et al. Schwann cell-derived desert hedgehog controls the development of peripheral nerve sheaths[J]. Neuron, 1999, 23(4): 713-724.
- [16] LITINGTUNG Y, LEI L, WESTPHAL H, et al. Sonic hedgehog is essential to foregut development[J]. Nat Genet, 1998, 20(1): 58-61.
- [17] BELLUSCI S, FURUTA Y, RUSH M G, et al. Involvement of sonic hedgehog (Shh) in mouse embryonic lung growth and morphogenesis[J]. Development, 1997, 124(1): 53-63.
- [18] DIXIT R, AI X B, FINE A. Derivation of lung mesenchymal lineages from the fetal mesothelium requires hedgehog signaling for mesothelial cell entry[J]. Development, 2013, 140(21): 4398-4406.

- [19] HORN A, PALUMBO K, CORDAZZO C, et al. Hedgehog signaling controls fibroblast activation and tissue fibrosis in systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2724-2733.
- [20] SELMAN M, PARDO A, KAMINSKI N. Idiopathic pulmonary fibrosis: aberrant recapitulation of developmental programs? [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(3): e62.
- [21] 姚柳, 赵芳, 秦玉婷, 等. SHH 信号通路在骨髓增生异常综合征中的表达及 SMO 抑制剂对 MUTZ-1 细胞的作用研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(1): 32-39.
- [22] WEAVER M, BATTS L, HOGAN B L M. Tissue interactions pattern the mesenchyme of the embryonic mouse lung[J]. *Dev Biol*, 2003, 258(1): 169-184.
- [23] ZHANG M F, WANG H, TENG H Q, et al. Expression of SHH signaling pathway components in the developing human lung[J]. *Histochem Cell Biol*, 2010, 134(4): 327-335.
- [24] GRINDLEY J C, BELLUSCI S, PERKINS D, et al. Evidence for the involvement of the Gli gene family in embryonic mouse lung development[J]. *Dev Biol*, 1997, 188(2): 337-348.
- [25] RUTTER M, WANG J X, HUANG Z, et al. Gli2 influences proliferation in the developing lung through regulation of cyclin expression[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(5): 615-625.
- [26] LIN C W, CHEN M H, YAO E, et al. Differential regulation of Gli proteins by Sufu in the lung affects PDGF signaling and myofibroblast development[J]. *Dev Biol*, 2014, 392(2): 324-333.
- [27] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824.
- [28] CIGNA N, FARROKHI MOSHAI E, BRAYER S, et al. The hedgehog system machinery controls transforming growth factor- β -dependent myofibroblastic differentiation in humans: involvement in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(6): 2126-2137.
- [29] STEILING K, LENBURG M E, SPIRA A. Airway gene expression in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(8): 697-700.
- [30] WATKINS D N, BERMAN D M, BURKHOLDER S G, et al. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer[J]. *Nature*, 2003, 422(6929): 313-317.
- [31] LAU C I, YÁNEZ D C, PAPAIOANNOU E, et al. Sonic hedgehog signalling in the regulation of barrier tissue homeostasis and inflammation[J]. *FEBS J*, 2022, 289(24): 8050-8061.
- [32] FURMANSKI A L, SALDANA J I, ONO M, et al. Tissue-derived hedgehog proteins modulate Th differentiation and disease[J]. *J Immunol*, 2013, 190(6): 2641-2649.
- [33] de la ROCHE M, RITTER A T, ANGUS K L, et al. Hedgehog signaling controls T cell killing at the immunological synapse[J]. *Science*, 2013, 342(6163): 1247-1250.
- [34] STEWART G A, HOYNE G F, AHMAD S A, et al. Expression of the developmental sonic hedgehog (Shh) signalling pathway is up-regulated in chronic lung fibrosis and the Shh receptor patched 1 is present in circulating T lymphocytes[J]. *J Pathol*, 2003, 199(4): 488-495.
- [35] POGACH M S, CAO Y X, MILLIEN G, et al. Key developmental regulators change during hyperoxia-induced injury and recovery in adult mouse lung[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 100(6): 1415-1429.
- [36] CROMPTON T, OUTRAM S V, HAGER-THEODORIDES A L. Sonic hedgehog signalling in T-cell development and activation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9): 726-735.
- [37] ZHOU X B, BARON R M, HARDIN M, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(6): 1325-1335.
- [38] LI Y, ZHANG L, POLVERINO F, et al. Hedgehog interacting protein (HHIP) represses airway remodeling and metabolic reprogramming in COPD-derived airway smooth muscle cells[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9074.
- [39] WANG Y, DAVIDOW L, ARVANITES A C, et al. Glucocorticoid compounds modify smoothed localization and hedgehog pathway activity[J]. *Chem Biol*, 2012, 19(8): 972-982.

(李科 编辑)

本文引用格式: 裴文辉, 王云超, 汪婉娆, 等. 慢性阻塞性肺疾病与 Hedgehog 信号通路关系的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(14): 46-51.

Cite this article as: PEI W H, WANG Y C, WANG R R, et al. Advances in the relationship between chronic obstructive pulmonary disease and the Hedgehog signaling pathway[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(14): 46-51.