◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 1001-1008

纤毛细胞与肺部疾病从基础到临床的研究进展

张乐乐[1]，臧国栋[2]，张　伟[2]

[1]山东中医药大学第一临床医学院，济南 250355，山东；
[2]山东中医药大学附属医院呼吸与危重症医学科，济南 250014，山东

摘要　纤毛细胞（ciliated cell）是肺组织中重要的结构和功能单元，主要分布于气道上皮，参与和维持呼吸系统的正常功能，具有独特的超微结构，在维持气道的免疫稳态及调节局部免疫反应中扮演着重要角色。近年来，关于纤毛细胞的研究逐渐深入，涵盖了其发育、功能、损伤修复及与各种肺部疾病及其他疾病的关系。本文旨在阐述纤毛细胞与肺部疾病关系的研究进展，探讨其生物学特征、功能以及在肺部疾病发生发展与治疗中的作用，同时展望未来研究方向，期望能够为相关疾病的预防与治疗提供新的思路和策略，推动基础研究与临床应用的结合。

关键词　纤毛细胞；肺部疾病；治疗；药物

中图分类号：R563；R329.2
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)07-1001-08
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.016

呼吸道黏膜上皮分布于整个呼吸道中，是最早暴露于外部环境的组织，不仅可以提供物理屏障保护作用，也通过分泌细胞因子调节黏膜免疫应答从而提供呼吸道防御[1]。纤毛细胞作为呼吸道黏膜屏障的关键组成部分，通过规律性摆动清除病原体和颗粒物，在维持肺部稳态中发挥核心作用[2]。随着技术的进步，研究人员进一步发现纤毛细胞不仅参与物理防御，还能通过感知微环境变化、调控免疫应答和分泌信号分子影响肺部病理进程。在慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）、间质性肺疾病（interstitial lung disease, ILD）和哮喘等疾病中，纤毛结构或功能异常与黏液清除障碍、慢性炎症及组织重塑密切相关。然而，纤毛细胞的异质性、再生机制及其与免疫微环境的交互作用仍存在诸多未解之谜。本文将综述纤毛细胞在生理和病理条件下的生物学特性，探讨其功能障碍如何参与肺部疾病的发生发展，并展望靶向纤毛修复的临床转化潜力，为肺部疾病的诊疗提供新视角。

1　纤毛细胞的生物学特征和功能

气道纤毛细胞位于呼吸道黏膜上皮的假复层纤毛柱状上皮，是气道上皮的主要细胞类型，呈柱状，广泛分布于呼吸道中。纤毛细胞的数量随气道分支的增加而增加，高度会减小呈立方状，但在终末细支气管上没有分布[2]。纤毛细胞主要由纤毛、细胞核、在细胞基底部散在的粗面内质网、空泡、溶酶体、线粒体和高尔基体等组成。纤毛细胞的关键特征是其细胞表面的纤毛，每个纤毛细胞有 200 ~ 300 根纤毛，其功能是通过纤毛摆动，推动黏液和异物向咽部移动，维持呼吸道正常环境。纤毛的核心部分是轴丝，轴丝的横切面呈“9+2”结构，以外周 9 对微管和中心的 2 对微管结构排列，类似“车轮样”的结构[3]。纤毛细胞可以通过纤毛的感受器感知外界刺激如光、声音和化学物质等，并通过纤毛摆动来推动分泌物运动、清除异物、维持细胞功能[4]。当纤毛受损时，细胞可以通过分裂和再生来恢复功能。总体而言，纤毛细胞是一种具有纤毛结构和多功能的细胞，其纤毛的摆动能够产生推动力，用于细胞的运动和周围液体的移动。纤毛细胞是黏液纤毛清除系统

2025-05-11 收稿　2025-07-19 修回
山东省重点研发计划基金（2024CXPT015）；国家中医药管理局科技司共建科技项目基金（GZY-KJS-SD-2023-037）；筑峰人才 2024 年项目基金（zfrc-202403）
张乐乐，女，硕士研究生，研究方向：呼吸系统疾病的中西医结合临床研究。
E-mail: 18834110936@163.com
张伟，通信作者，男，博士，博士研究生导师，主任医师，主要从事呼吸系统疾病的中西医结合临床研究。
E-mail: huxizhijia@126.com

(mucociliary clearance system, MCC)的重要组成部分,与杯状细胞、基底细胞等共同构成气道的物理和免疫屏障[5]。

2 纤毛细胞的调控机制

纤毛细胞的分化、形态维持及功能调控是一个复杂而精细的过程,涉及多种分子通路和细胞信号网络。在转录水平上,转录因子叉头盒蛋白J1(forkhead box J1, FOXJ1)被认为是纤毛发生的关键调控因子,其通过激活下游靶基因 DNAH5、DNAI1 等驱动纤毛轴丝结构的组装[6-7]。此外,调节因子 X(regulator factor X, RFX)通过结合纤毛相关基因启动子的 X-box 顺式元件,协同 FOXJ1 调控纤毛形成[8]。Notch 信号通路则通过侧向抑制机制调控纤毛细胞的分化比例,当基底细胞向纤毛细胞分化时,Notch 配体通过抑制邻近细胞的 Notch 受体信号,限制纤毛细胞的过度生成,保证纤毛细胞和其他细胞的比例平衡[9-10]。Wnt/β-catenin 通路在稳态下通过抑制纤毛分化维持基底干细胞特性,而在损伤修复过程中其活性下调可促进纤毛细胞再生[11]。表观遗传调控方面,组蛋白去乙酰化酶 HDAC6 通过调控 α-微管蛋白乙酰化水平影响纤毛稳定性,而 microRNA-34/449 家族则通过靶向抑制 Notch 通路组分促进纤毛分化[12]。

纤毛运动频率的调控则依赖于细胞外 Ca^{2+}浓度和 cAMP/PKA 信号通路,其中 CFTR 氯离子通道通过调节细胞膜电位间接调控钙内流。在低 Ca^{2+}环境中可加速纤毛摆动,而 Ca^{2+}浓度升高则抑制摆动,Ca^{2+}可结合钙调蛋白(CaM)后激活 Ca^{2+}/CaM 依赖性蛋白激酶(CaMK),调节纤毛轴丝的微管稳定性[13]。值得注意的是,在外界刺激时,冷空气可诱导瞬时 Ca^{2+}内流,暂时抑制纤毛摆动,减少黏液清除效率;烟雾等导致纤毛微管去乙酰化 HDAC6 激活,使纤毛缩短甚至脱落,引发肺部疾病[14]。在慢性炎症环境下 IL-4/IL-13 介导的 Th2 反应可导致纤毛细胞异常缩短[15],而呼吸道病毒感染则通过诱导 MUC5AC 过度分泌形成黏液栓[16]。总之,纤毛细胞的调控是一个动态平衡过程,受 Ca^{2+}、cAMP/cGMP 等第二信使精细调节,同时易受环境毒素和炎症因子破坏。

3 纤毛细胞与肺部疾病

纤毛的节律性运动可推动呼吸道黏液层及其附着的病原体、颗粒物等向咽部移动,是肺部先天免疫防御的核心机制之一。近年研究发现,纤毛细胞的结构或功能缺陷与多种慢性呼吸道疾病的发生发展密切相关[17]。本文总结了纤毛细胞与 COPD、特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、哮喘以及支气管扩张四种典型肺部疾病中的作用和潜在机制(Fig.1)。

3.1 纤毛细胞和 COPD COPD 是一种以慢性不可逆的气流受限为特征的常见呼吸道疾病,其发病与异常炎症反应相关,呈进行性发展,主要诱因包括吸烟和环境污染等[18-19],其病理过程与气道纤毛细胞的结构和功能异常密切相关[20]。

研究表明,COPD 患者的纤毛细胞在长期炎症刺激下会出现纤毛缩短、粘连、倒伏甚至脱落,烟草烟雾、空气污染物中的颗粒物及化学气体可直接损伤纤毛上皮,导致纤毛摆动频率降低和方向紊乱,使黏液无法有效排出[21]。香烟烟雾通过刺激表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)促进黏蛋白基因 MUC5A 表达,导致黏液分泌过度,削弱黏液纤毛清除功能,引发纤毛粘连、变短、倒伏及数量减少,反复加重炎症;香烟烟雾和空气污染物可诱导活性氧(ROS)生成,导致纤毛微管蛋白氧化修饰,破坏“9+2”微管结构,ROS 通过激活 p38 MAPK 通路触发纤毛细胞凋亡,并抑制 β-微管蛋白合成,阻碍纤毛再生。长期吸烟还可引起气管、支气管黏膜腺体肥大与增生、鳞状上皮化生及黏液发生理化性质改变,进一步阻碍黏液清除[22]。COPD 患者的杯状细胞增生和黏液腺肥大导致黏液分泌过多,黏稠度增加,而纤毛功能障碍使黏液无法被有效清除,形成黏液栓阻塞气道,加剧气流受限,会导致 COPD 急性加重。慢性气道炎症是 COPD 的重要病理特点,炎症因子 TNF-α、IL-8、IL-1β 的释放通过抑制 Foxj1 和 Rfx3 等关键转录因子,干扰纤毛生成基因 DNAH5 的表达,抑制纤毛再生导致纤毛长度缩短和摆动频率下降[23],而 Notch 信号通路的异常激活则通过侧向抑制机制减少纤毛细胞分化比例,破坏上皮修复平衡[24]。纤毛相关基因 CCDC39、DNAI1 的突变也与 COPD 易感性相关[25]。

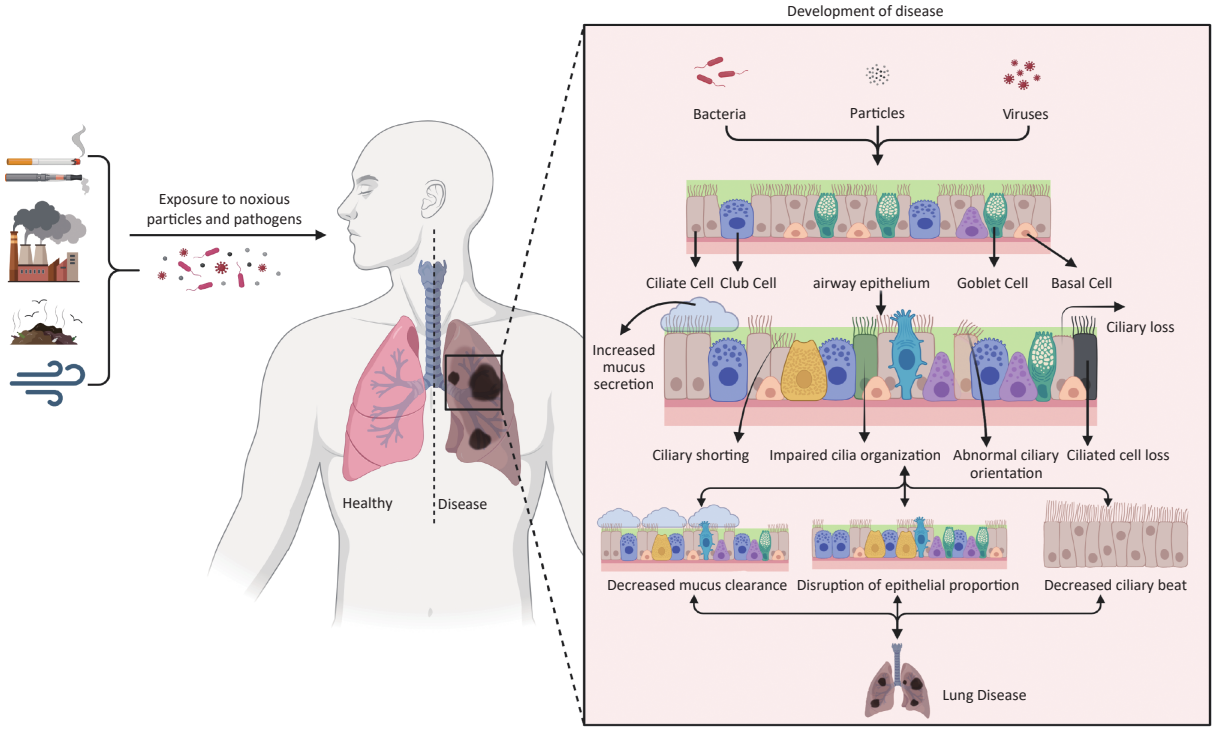


Fig.1　Schematic illustration of environmental exposure-induced ciliary damage and the development of lung diseases

纤毛细胞结构和功能异常是 COPD 的核心环节，涉及炎症、氧化应激和遗传因素的多重作用。针对纤毛细胞修复的治疗策略，如抗炎与抗氧化剂，纤毛再生与黏液调节剂，以及基因与细胞治疗有望打破“黏液滞留-感染-炎症”恶性循环，为 COPD 的精准治疗提供新方向。

3.2　纤毛细胞和 ILD　ILD 是一组以肺间质炎症和纤维化为主要特征的异质性疾病，包含约 200 种类型[26]，IPF 是其中最常见的类型，具有病死率高、病情进展迅速、预后较差等特点，患者中位生存期仅为 3 ~ 5 年，尽管吡非尼酮和尼达尼布可以延缓疾病进展，但也难以治愈[27]。

IPF 的特征是肺组织的慢性炎症和纤维化，导致肺泡和支气管上皮细胞逐渐被成纤维细胞和瘢痕组织取代。在肺纤维化过程中，慢性炎症和氧化应激损伤纤毛细胞的结构和功能，降低其摆动频率和协调性，影响黏液清除能力。而纤毛细胞功能障碍则会导致黏液滞留，阻碍病原体和有害物质清除，引发慢性炎症，进而促进纤维化的进展[28-29]，引发反复损伤-修复循环。氧化应激和 ROS 积累会损伤肺上皮细胞，ROS 驱动的 NLRP3 炎性小体激活和 NOX4 表达上调，均与 IPF 的纤维化进程相关[30]。此外，纤毛相关蛋白 Inpp5e 的突变可能通过影响炎症信号放大纤维化反应[31]。IPF 患者的肺组织中，可能在氧化应激或炎症因子的长期反复损伤下，导致信号传导异常，纤毛细胞等气道上皮细胞可能通过上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）转化为成纤维细胞，促进成纤维细胞活化及细胞外基质（extracellular matrix, ECM）沉积，直接促成纤维化发生[32]。

纤毛细胞的功能异常通过影响信号传导、干细胞分化和炎症反应等多条路径参与 IPF 的病理进程。针对纤毛相关机制的干预策略有望为 IPF 治疗提供新突破，但目前仍需深入的基础与临床研究验证其安全性和有效性。

3.3　纤毛细胞和哮喘　支气管哮喘是一种以慢性气道炎症和黏液高分泌为特征的异质性疾病，其常伴有纤毛细胞结构和功能异常[33]。哮喘患者的气道纤毛在慢性炎症的长期刺激下表现为纤毛长度缩短至正常的 50% ~ 70%，倒伏甚至脱落，纤毛摆动频率显著降低，摆动方向紊乱，无法有效清除黏液[34]。

哮喘发作多受外界环境影响，当冷空气刺激时，可通过激活 TRPM8 离子通道诱导支气管收缩，同时抑制纤毛摆动频率；当空气太过干燥时，黏液会脱水形成凝胶状屏障，阻碍纤毛运动并破

坏抗菌肽分布，增加病毒感染风险；遇到尘螨刺激时，尘螨可通过激活 TLR4 信号通路，诱导气道上皮细胞释放胸腺基质淋巴细胞生成素，促进 Th2 型免疫反应，并抑制基底干细胞向纤毛细胞分化，导致纤毛再生失败[35]。哮喘患者的气道长期存在 Th2 型炎症，IL-4、IL-5、IL-13 等炎症因子通过上调杯状细胞分化标志物 MUC5AC，打破黏液成分中 MUC5AC/MUC5B 的平衡，形成高黏性黏液层，进一步阻碍纤毛运动[36]。炎症因子抑制纤毛转录因子 Foxj1 和 Rfx3 的表达，破坏纤毛结构，缩短纤毛长度，并诱导纤毛细胞凋亡。研究显示，IL-6、TNF-α 等炎症因子通过降低组蛋白乙酰化酶 HDAC6 活性，干扰 α-微管蛋白的乙酰化修饰，导致纤毛轴丝结构稳定性下降[37]。

气道纤毛细胞功能障碍是哮喘病理网络的核心环节，其机制涉及炎症-氧化应激-再生失衡的多维度交互作用[38]。未来可通过整合分子靶向与环境干预，有望实现哮喘的精准管理与长期控制。

3.4　纤毛细胞和支气管扩张　支气管扩张症是一种以持续咳嗽、咳痰和呼吸困难为特征的复杂肺部疾病，以气道慢性感染、黏液潴留和持续性炎症为特征[39]。该病与 MCC 功能障碍密切相关，纤毛细胞作为 MCC 的组成部分，在呼吸道的自我清除机制中起关键作用，其损伤或功能障碍可能是支气管扩张症发生和发展的关键因素[40]。

原发性纤毛运动障碍（primary ciliary dyskinesia, PCD）和囊性纤维化（cystic fibrosis, CF）相关基因突变 DNAH5、DNAI1、CFTR 是支气管扩张的重要病因，CFTR 基因突变导致氯离子通道功能缺陷，黏液脱水形成高黏性分泌物，使纤毛陷入“黏液沼泽”无法摆动[41]。PCD 患者中，CCDC39/40 等基因突变可阻断纤毛内运输（intraflagellar transport, IFT）机制，导致驱动蛋白无法运输轴丝组件，形成短小且僵直的纤毛，纤毛结构的异常，动力臂缺失、微管排列紊乱导致纤毛运动障碍，黏液清除能力下降，引发黏液滞留，反复感染和慢性炎症，最终导致支气管扩张[42]。继发性纤毛损伤则是由细菌或病毒毒素直接损伤纤毛，铜绿假单胞菌等病原体形成的生物膜可分泌碱性蛋白酶，直接降解纤毛顶端的三磷酸腺苷酶（ATPase），抑制其摆动功能。在慢性炎症环境下，IL-8、TNF-α 等炎症因子通过抑制 Foxj1 转录活性，减少纤毛轴丝蛋白的合成，阻碍纤毛再生，削弱黏液清除[43]。此外环境因素吸烟、空气污染或吸入有毒气体也可破坏纤毛结构和功能，促进支气管扩张。

病理学上，支扩患者气道黏膜表现为大量黏稠脓液积聚，大量中性粒细胞浸润，纤毛柱状上皮细胞减少，杯状细胞和黏膜下腺体增生，部分柱状上皮鳞状化生，纤毛稀疏且倒伏[44]。透射电镜下可见纤毛超微结构异常如纤毛膜水疱、巨大纤毛及纤毛膜融合成共同结构、微管移位和数量改变等。这些病理改变进一步证实纤毛功能障碍在支气管扩张症中的重要作用。

气道纤毛细胞功能障碍是支气管扩张发病的核心环节，其机制涉及遗传缺陷、炎症氧化应激及黏液流变异常的多种原因。研究方向可聚焦于基因编辑修复、靶向治疗等打破支气管扩张的恶性循环。

4　改善纤毛细胞功能的治疗选择

4.1　黏液调节剂　盐酸氨溴索是一种广泛应用的黏液溶解剂，适用于咳嗽伴痰的患者，它通过减少支气管黏液腺分泌，促进支气管纤毛的蠕动及降低痰液的黏稠度，改善痰液排出。研究表明，盐酸氨溴索可增加纤毛摆动频率，可通过调节细胞内钙离子信号或激活蛋白激酶 C（protein kinase C, PKC）通路实现；同时保护纤毛细胞结构，抑制炎症介质 IL-6、TNF-α 的释放，减轻炎症和氧化应激对纤毛的损伤，维持其正常形态及功能[45]。此外，它还能提高抗生素在黏液中的渗透性，增强抗感染效果，间接减少病原体对纤毛的破坏。盐酸氨溴索的核心价值在于打破“黏液滞留-感染-炎症-纤毛损伤”的恶性循环，是治疗支气管扩张、慢性支气管炎等疾病的重要药物之一[46]。

4.2　抗氧化剂　乙酰半胱氨酸是一种多效药物，兼具黏液溶解、抗氧化及抗炎作用。作为谷胱甘肽（glutathione, GSH）前体，其通过中和 ROS，减轻氧化应激引起的纤毛细胞损伤，同时抑制炎症介质 IL-6、IL-8、TNF-α 的释放，保护纤毛功能。其核心机制包括可以通过减少 MUC4AC 表达以抑制黏液分泌；能够水解和破坏黏蛋白中的二硫键，降低痰液的黏滞性，同时易导致脓性痰液的 DNA 纤维断裂，溶解脓性痰降低痰液黏稠度，使黏液更易被纤毛推动；并破坏病原微生物铜绿假单胞菌生

物膜的形成，降低其对纤毛的黏附[47]。

临床研究表明，乙酰半胱氨酸可增强纤毛清除功能，促进肺泡表面活性物质生成；长期应用该药物可减少 COPD 和支气管扩张症患者急性加重的频率，联合其他黏液活性药物可增强黏液清除效果，对于囊性纤维化患者尤为有效，该药耐受性良好。其核心价值在于打破“黏液滞留-氧化应激-炎症-纤毛损伤”的恶性循环，是慢性呼吸道疾病管理的重要策略。

4.3　支气管扩张剂　沙丁胺醇是经典的短效 β_2 肾上腺素受体激动剂（short-acting beta$_2$-adrenergic agonist, SABA），通过多靶点作用机制来改善呼吸道纤毛细胞功能。它通过特异性结合纤毛细胞膜表面 β_2 受体，激活 β_2 受体-cAMP-PKA 信号通路，直接提升纤毛摆动频率，可在吸入 5 ~ 10 min 内起效，持续 2 ~ 4 h；还可促进浆液性腺体分泌，稀释痰液，加速黏液向咽喉运输，增强 MCC 清除效率；并间接通过支气管扩张作用改善黏液动力学[48]。研究显示，沙丁胺醇能快速逆转支气管痉挛导致的纤毛运动抑制，同时抑制肥大细胞释放组胺等炎性介质，减少炎症对纤毛上皮的损伤[49]。临床证据表明，沙丁胺醇对急性气道阻塞时的纤毛功能恢复具有关键价值，在 COPD 急性加重期，其联合黏液溶解剂可降低痰栓风险，在哮喘发作时能预防小气道黏液阻塞相关的肺不张，手术后应用可协同胸部物理治疗提升排痰效率。值得注意的是过量使用（＞800 μg/d）可能导致的 β_2 受体脱敏，甚至反向抑制纤毛功能。

沙丁胺醇的独特优势在于快速建立“支气管扩张-纤毛激活-黏液调节”作用机制，尤其适合作为急性气道疾病的一线选择。长期管理建议与吸入激素联用以增强纤毛保护作用，但需注意与抗胆碱药合用时可能产生拮抗效应。

4.4　大环内酯类　阿奇霉素作为大环内酯类抗生素，具有显著的免疫调节功能，对纤毛细胞的作用远超其抗菌效果[50]。该药通过抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路，有效抑制 IL-8、TNF-α 等炎症因子的产生，减轻纤毛上皮损伤，其独特机制包括：通过 ERK1/2 通路调控纤毛摆动频率，提高黏液传输速度；下调 MUC5AC 基因表达，减少病理性黏液的过度分泌，从而优化黏液纤毛系统清除率。临床研究证实，阿奇霉素能够显著改善慢性气道疾病患者的黏液纤毛清除功能，促进气道防御功能恢复；长期低剂量应用可降低 COPD 和支气管扩张患者的急性加重频率，对 PCD 患者尤为有益[51]，得益于其长半衰期的特性，药效可持续至停药后 4 ~ 8 周，且耐受性良好[52]。

其核心价值在于打破“感染-炎症-纤毛损伤-黏液滞留”的恶性循环，直接增强纤毛运动，成为慢性气道疾病管理的基石性药物，推荐采用间歇性给药方案，在保证疗效的同时又能降低耐药风险。

4.5　中医药　在传统中草药中，也研究发现对纤毛细胞有影响的中药，中药对纤毛细胞的作用机制多样，包括直接促进纤毛运动、抗炎修复、调节黏液分泌等。临床应用时需结合具体病症选择单药或复方，并注意剂量与配伍。

甘草具有抗炎和抗氧化的作用，可以保护纤毛细胞免受氧化应激的损伤，维持纤毛功能的正常运作，其提取物甘草次酸钠可调节大鼠鼻黏膜纤毛上皮细胞的生理功能，通过抗炎、调节免疫反应以及促进黏膜纤毛修复，改善纤毛功能障碍[53]。动物实验研究发现紫菀、款冬配伍可以促进家鸽气管纤毛运动，增强排痰能力[54]。临床观察研究发现黄芪与党参配伍也常用于治疗 PCD 等纤毛功能障碍疾病，黄芪大剂量使用可健脾益气，促进纤毛运动及黏膜修复，与党参配伍可增强补气效果，结合活血化瘀药改善肺部血液循环，进一步支持纤毛功能恢复[54]。复方千金苇茎汤和桔梗汤，通过宣肺化痰、调节黏液分泌，改善纤毛周围环境，促进其正常摆动[55]。传统针刺也可以通过刺激特定穴位调节炎症反应来缓解呼吸系统疾病的症状，减少黏液的产生，缓解纤毛运动阻力，促进纤毛再生[56]。

5　结语与展望

纤毛细胞作为生物标记物在细胞功能、疾病状态以及药物反应等研究中具有重要应用价值。在数据分析方面，可运用统计学方法对纤毛细胞数量及其运动频率等参数进行定量分析，并借助生物信息学工具深入解析与纤毛功能相关的基因表达谱；在临床诊断方面，纤毛细胞的状态与特定疾病或治疗反应具有显著相关性，在呼吸系统疾病中展现出较高的敏感性和特异性，未来有望成

为临床诊断的重要生物标志物，也可通过纤毛细胞的数量和功能状态有效预测呼吸系统疾病的严重程度及预后转归；在药物研发方面，可通过支气管内注药、经气管导管局部注药及雾化吸入等给药方式，系统观察新型干预药物对纤毛细胞的影响，重点观察纤毛的脱落、倒伏、粘连等病理改变及其修复过程，从而评估药物对纤毛的损伤和修复作用。此外，网络药理学方法为探索纤毛细胞相关靶点与药物的相互作用提供了新的研究思路，可通过整合多个数据库资源，系统筛选药物活性成分并预测其作用靶点，并通过细胞实验观察不同药物浓度对纤毛细胞的影响，从而确定最佳给药剂量。未来研究应着重加强这些方面的探索，以推动纤毛细胞在肺部疾病诊断、治疗、预后等方面更广泛应用。

参考文献

[1] Ruiz Garcia S, Deprez M, Lebrigand K, et al. Novel dynamics of human mucociliary differentiation revealed by single-cell RNA sequencing of nasal epithelial cultures [J]. Development, 2019, 146(20): dev177428.

[2] Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and mucociliary clearance [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(4): a028064.

[3] Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia [J]. Annu Rev Physiol, 2007, 69: 377-400.

[4] Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, et al. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory [J]. Science, 2009, 325(5944): 1131-1134.

[5] Shayan MV, Holmes D, Saha SC, et al. Mucociliary clearance: a review of modelling techniques [J]. J Biomech, 2020, 99: 109578.

[6] Brekman A, Walters MS, Tilley AE, et al. FOXJ1 prevents cilia growth inhibition by cigarette smoke in human airway epithelium in vitro [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 51(5): 688-700.

[7] Rayamajhi D, Ege M, Ukhanov K, et al. The forkhead transcription factor Foxj1 controls vertebrate olfactory cilia biogenesis and sensory neuron differentiation [J]. PLoS Biol, 2024, 22(1): e3002468.

[8] Didon L, Zwick RK, Chao IW, et al. RFX3 modulation of FOXJ1 regulation of cilia genes in the human airway epithelium [J]. Respir Res, 2013, 14(1): 70.

[9] Tsao PN, Vasconcelos M, Izvolsky KI, et al. Notch signaling controls the balance of ciliated and secretory cell fates in developing airways [J]. Development, 2009, 136(13): 2297-2307.

[10] Gerovac BJ, Valencia M, Baumlin N, et al. Submersion and hypoxia inhibit ciliated cell differentiation in a notch-dependent manner [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 51(4): 516-525.

[11] Zhou Z, Liang S, Zhou Z, et al. Avasimibe alleviates disruption of the airway epithelial barrier by suppressing the Wnt/β-Catenin signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 795934.

[12] Mercey O, Popa A, Cavard A, et al. Characterizing isomiR variants within the microRNA-34/449 family [J]. FEBS Lett, 2017, 591(5): 693-705.

[13] Satarić MV, Nemeš T, Satarić B, et al. Calcium ions tune the beats of cilia and flagella [J]. Biosystems, 2020, 196: 104172.

[14] Satarić MV, Zdravković S, Nemeš T, et al. Calcium signaling modulates the dynamics of cilia and flagella [J]. Eur Biophys J, 2020, 49(7): 619-631.

[15] Bernstein ZJ, Shenoy A, Chen A, et al. Engineering the IL-4/IL-13 axis for targeted immune modulation [J]. Immunol Rev, 2023, 320(1): 29-57.

[16] Cho HY, Park S, Miller L, et al. Role for mucin-5AC in upper and lower airway pathogenesis in mice [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(5): 1077-1099.

[17] Hill DB, Button B, Rubinstein M, et al. Physiology and pathophysiology of human airway mucus [J]. Physiol Rev, 2022, 102(4): 1757-1836.

[18] Guo-Parke H, Linden D, Weldon S, et al. Deciphering respiratory-virus-associated interferon signaling in COPD airway epithelium [J]. Medicina, 2022, 58(1): 121.

[19] Raby KL, Michaeloudes C, Tonkin J, et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1201658.

[20] Ancel J, Belgacemi R, Diabasana Z, et al. Impaired ciliary beat frequency and ciliogenesis alteration during airway epithelial cell differentiation in COPD [J]. Diagnostics, 2021, 11(9): 1694.

[21] Petit LMG, Belgacemi R, Ancel J, et al. Airway ciliated cells in adult lung homeostasis and COPD [J]. Eur Respir Rev, 2023, 32(170): 230075.

[22] Laube BL, Afshar-Mohajer N, Koehler K, et al. Acute and chronic in vivo effects of exposure to nicotine and

propylene glycol from an e-cigarette on mucociliary clearance in a murine model [J]. Inhal Toxicol, 2017, 29(5): 197-205.

[23] Wang XQ, Hao YJ, Yin YJ, et al. Lianhua Qingke preserves mucociliary clearance in rat with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease by maintaining ciliated cells proportion and protecting structural integrity and beat function of cilia [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2024, 19: 403-418.

[24] Stoleriu MG, Ansari M, Strunz M, et al. COPD basal cells are primed towards secretory to multiciliated cell imbalance driving increased resilience to environmental stressors [J]. Thorax, 2024, 79(6): 524-537.

[25] Thomas B, Koh MS, O'Callaghan C, et al. Dysfunctional bronchial cilia are a feature of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. COPD, 2021, 18(6): 657-663.

[26] Maher TM. Interstitial lung disease: a review [J]. JAMA, 2024, 331(19): 1655-1665.

[27] Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases [J]. Lancet, 2022, 400(10354): 769-786.

[28] Lipinski JH, Moore BB, O'Dwyer DN. The evolving role of the lung microbiome in pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020, 319(4): L675-L682.

[29] Evans CM, Fingerlin TE, Schwarz MI, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways [J]. Physiol Rev, 2016, 96(4): 1567-1591.

[30] Otoupalova E, Smith S, Cheng G, et al. Oxidative stress in pulmonary fibrosis [J]. Compr Physiol, 2020, 10(2): 509-547.

[31] Hakeem A, Yang S. Regulation of INPP5E in ciliogenesis, development, and disease [J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(2): 579-594.

[32] Ni H, Chen M, Dong D, et al. CYLD/HDAC6 signaling regulates the interplay between epithelial-mesenchymal transition and ciliary homeostasis during pulmonary fibrosis [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(8): 581.

[33] Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing asthma in adolescents and adults: 2020 asthma guideline update from the National Asthma Education and Prevention Program [J]. JAMA, 2020, 324(22): 2301-2317.

[34] Gay ACA, Banchero M, Carpaij OB, et al. Airway epithelial cell response to RSV is mostly impaired in goblet and multiciliated cells in asthma [J]. Thorax, 2024, 79(9): 811-821.

[35] Oppova D, Bánovčin P, Ďurdík P, et al. Bronchial asthma and mucociliary clearance—a bidirectional relationship [J]. Curr Respir Med Rev, 2024, 20(4): 203-301.

[36] Boomer J, Choi J, Alsup A, et al. Increased Muc5AC and decreased ciliated cells in severe asthma partially restored by inhibition of IL-4Rα receptor [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 210(12): 1409-1420.

[37] Ren Y, Su X, Kong L, et al. Therapeutic effects of histone deacetylase inhibitors in a murine asthma model [J]. Inflamm Res, 2016, 65(12): 995-1008.

[38] Jesenak M, Durdik P, Oppova D, et al. Dysfunctional mucociliary clearance in asthma and airway remodeling—new insights into an old topic [J]. Respir Med, 2023, 218: 107372.

[39] Choi H, McShane PJ, Aliberti S, et al. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions [J]. Eur Respir J, 2024, 63(6): 2301846.

[40] Chen ZG, Li YY, Wang ZN, et al. Aberrant epithelial remodeling with impairment of cilia architecture in non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(3): 1753-1764.

[41] Martinez-Garcia MA, Sierra-Párraga JM, Quintana E, et al. CFTR dysfunction and targeted therapies: a vision from non-cystic fibrosis bronchiectasis and COPD [J]. J Cyst Fibros, 2022, 21(5): 741-744.

[42] Staar BO, Hegermann J, Auber B, et al. Ciliary ultrastructure assessed by transmission electron microscopy in adults with bronchiectasis and suspected primary ciliary dyskinesia but inconclusive genotype [J]. Cells, 2023, 12(22): 2628.

[43] Fernández-Barat L, Alcaraz-Serrano V, Amaro R, et al. Pseudomonas aeruginosa in bronchiectasis [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2021, 42(5): 587-594.

[44] Perea L, Faner R, Chalmers JD. Pathophysiology and genomics of bronchiectasis [J]. Eur Respir Rev, 2024, 33(173): 230185.

[45] Saito D, Suzuki C, Tanaka S, et al. Ambroxol-enhanced ciliary beating via voltage-gated Ca^{2+} channels in mouse airway ciliated cells [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 941: 175496.

[46] Li M, Bao JL, Yang L. The clinical efficacy of combining ambroxol hydrochloride with antibiotics for the treatment of chronic bronchitis [J]. Altern Ther Health Med, 2024, 31(1): 161-167.

[47] Mata M, Sarrion I, Armengot M, et al. Respiratory syn-

cytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-acetylcysteine [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48037.

[48] Frohock JI, Wijkstrom-Frei C, Salathe M. Effects of albuterol enantiomers on ciliary beat frequency in ovine tracheal epithelial cells [J]. J Appl Physiol, 2002, 92(6): 2396-2402.

[49] Escher A, Kieninger E, De Groof S, et al. In vitro effect of combined hypertonic saline and salbutamol on ciliary beating frequency and mucociliary transport in human nasal epithelial cells of healthy volunteers and patients with cystic fibrosis [J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2023, 36(4): 171-180.

[50] Varenyiova Z, Rojas-Hernandez LS, Spano J, et al. Azithromycin promotes proliferation, and inhibits inflammation in nasal epithelial cells in primary ciliary dyskinesia [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 14453.

[51] 张婷, 孙嵘, 杨涌, 等. 慢性阻塞性肺疾病的黏液高分泌机制及治疗 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(4): 383-391.

[52] Guan YH, Zhang X, Yang HM, et al. Long-term azithromycin treatment in pediatric primary ciliary dyskinesia: a retrospective study [J]. Front Pediatr, 2022, 10: 905253.

[53] 杨静, 席克虎, 桂岩. 18β-甘草酸单铵盐对过敏性鼻炎大鼠鼻黏膜上皮纤毛的影响 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 29(23): 2060-2064.

[54] 张建伟, 窦昌贵, 张勉, 等. 紫菀、款冬及其配伍的毒性及药效学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(4): 405-411.

[55] 班建平, 张川林, 卢峰. 严桂珍教授治疗原发性纤毛不动综合征经验 [J]. 福建中医药, 2021, 52(6): 50-51.

[56] 阚书慧, 李朋成, 孔连委, 等. 通调任督针刺法联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘 [J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(10): 1111-1115.

Research progress on ciliated cells and pulmonary diseases: from basic science to clinical applications

ZHANG Lele[1], ZANG Guodong[2], ZHANG Wei[2]

[1] Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China; [2] Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China

ABSTRACT Ciliated cells, as crucial structural and functional units in pulmonary tissue, are predominantly distributed in airway epithelium. They participate in maintaining normal respiratory system functions through their unique ultrastructure and play pivotal roles in preserving airway immune homeostasis and regulating local immune responses. Recent advancements in ciliated cell research have progressively elucidated their developmental processes, physiological functions, damage-repair mechanisms, and associations with various pulmonary and systemic diseases. This review comprehensively summarizes current research progress regarding the biological characteristics of ciliated cells, their functional roles in pulmonary pathophysiology, and therapeutic implications in respiratory disorders. Furthermore, we propose future research directions aiming to provide novel insights for disease prevention/treatment strategies and promote the translation of basic research findings into clinical applications.

KEYWORDS ciliated cells; pulmonary diseases; therapeutics; pharmacological interventions