DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230302

干细胞在肺损伤修复中的研究进展及转化研究

蒙国华，洪玥*

（海南大学，海南 海口 570228）

【摘要】肺泡是呼吸系统的重要组成部分，其功能是从血液中交换氧气和二氧化碳。维持肺泡的完整性和屏障功能需要多种细胞系的相互作用。因此，全面了解肺泡干细胞的生物学特性可为改善急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化疾病和癌症等肺部疾病患者的治疗提供理论依据。本文侧重于哺乳动物肺泡干细胞亚群和多能干细胞衍生的肺部模型，探讨了肺泡干细胞特异性再生的最新研究进展，并提出了未来的研究方向，以加深对肺损伤后修复过程和肺部疾病的理解。

【关键词】肺泡干细胞；肺泡损伤；肺泡再生

中图分类号：R364.3+3，R563　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）03-0006-08

Research progress and translational medicine on stem cell in alveolar regeneration

Meng Guohua, Hong Yue*

(Hainan University, Haikou 570228, Hainan, China)

【**Abstract**】Alveoli are an important part of the respiratory system whose function is to exchange oxygen and carbon dioxide molecules from the bloodstream. Maintaining the integrity and barrier function of the alveoli requires complex interactions of multiple cell lineages. Hence, comprehensive understanding of the biology of lung stem cells could improve the treatment of patients with lung disorders such as acute respiratory distress syndrome, fibrotic lung disease and cancer. This review focuses on recent progresses on mammalian alveolar stem cell subpopulations and PSC-derived lung models and discusses insights about the regeneration-specific cell status of alveolar stem cells. We also provide future directions for an improved understanding of post-injury lung repair processes and lung diseases.

【**Keywords**】Stem cell; Lung injury; Alveolar regeneration

截至2023年，全球约有五分之一（21%）的癌症患者死于肺部疾病[1]。新型冠状病毒感染的发生也让呼吸系统疾病的病变原因、恢复规律以及相关治疗方案，成为了最新的关注点。干细胞是一类具有自我更新能力的原始细胞群体，具有分化再生和组织修复的能力，被认为是当代再生医学的核心。干细胞有望实现创伤和病理组织的修复、解决各种疑难杂症，为医学界带来颠覆性改变。因此，深入解析人肺组织中的干细胞类型及功能，将为肺部疾病的发病机理、诊断和个性化治疗提供理论支

收稿日期：2023-08-10；**修回日期**：2023-09-03

基金项目：国家自然科学基金委员会面上资助项目（82270002）；海南大学成体干细胞与器官修复团队建设项目（RZ2300002764）

通信作者：洪　玥（1983-），女，浙江人，研究员，主要从事疾病相关成体干细胞功能、致病机制与细胞治疗策略开发方向的研究。

E-mail: hongyue2009@hotmail.com

撑。本文将围绕肺泡干细胞的类型、来源、功能、临床转化研究等方面作简要综述。

1 成体肺泡干细胞类型与肺泡再生

肺泡是由多种上皮细胞、内皮细胞和间质细胞组成的精密组织单元。除了这些结构细胞类型外，肺泡中也存在多种免疫细胞，包括肺泡巨噬细胞、间质巨噬细胞和树突状细胞。新的研究数据表明，这些细胞之间存在一定程度的细胞通信，但现阶段，学界对在动态平衡或肺泡再生过程中的这种细胞交流活动认知仍待积累。在未受损状态下，肺泡腔保持生理静止，大多数细胞更新缓慢。近十年来，陆续有研究发现，在肺损伤后，多类型细胞可被有效激活，相互协调共同参与肺上皮组织的自我更新和分化[2-7]，包括邻近的上皮细胞、间充质细胞、气道平滑肌细胞、神经元和神经内分泌细胞、内皮细胞和各种白细胞群（见图1）。

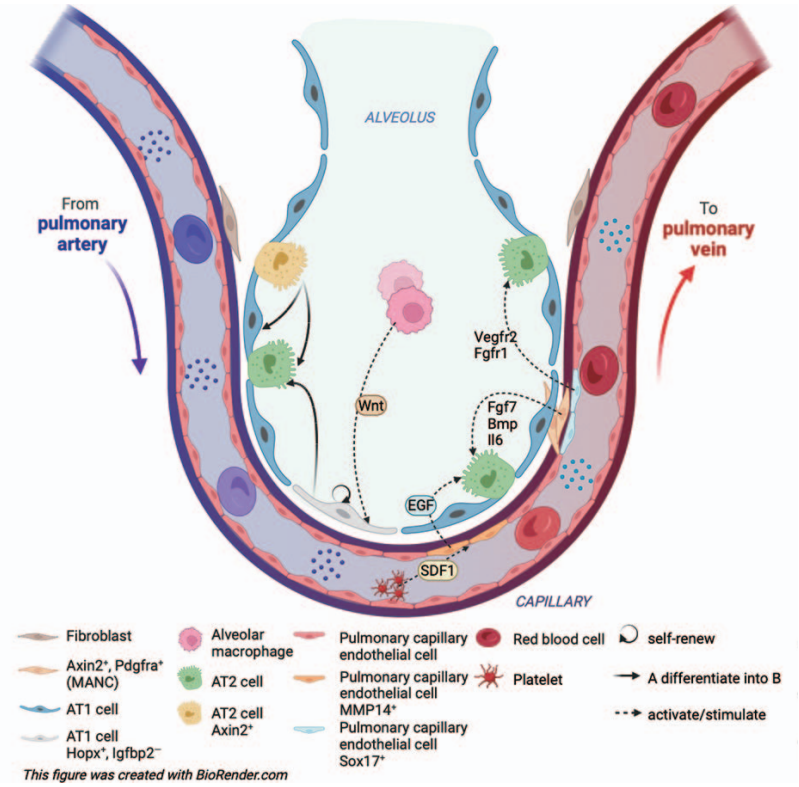


图1 肺泡组织维稳-修复过程中的响应细胞类型与互作概况

1.1 肺泡上皮细胞对损伤的反应

肺泡上皮细胞主要有两种细胞类型：肺泡上皮1型（Alveolar Type 1，AT1）细胞和肺泡上皮2型（Alveolar Type 2，AT2）细胞。AT1细胞覆盖了95 %的肺泡表面积，并与毛细血管丛紧密排列。AT2细胞负责产生肺表面活性物质，这对于降低肺泡表面张力以防止呼吸周期中的肺泡萎缩至关重要。在肺发育的早期阶段，这两种细胞的功能就已经被明确划分。在成年小鼠中，肺组织中的AT2细胞具有自我更新能力，并且会在肺损伤之后再生出AT1细胞[2]。同时，有研究表明[8,9]，Axin2$^+$ AT2细胞在急性损伤后的肺泡修复过程中发挥关键作用，这类细胞被命名为肺泡上皮祖细胞（Alveolar Epithelial Progenitors，AEPs），能够在损伤之后重新启动细胞周期，自我更新并生成AT1和AT2细胞。人肺中鉴定出来的AEPs已被证明可以在人肺泡类器官中产生大部分AT2细胞[9]。与AT2s和AEPs相比，AT1细胞对肺泡上皮再生的贡献被认为非常有限。然而，在部分肺切除术后的小鼠模型中，发现少量表达Hopx$^+$（AT1谱系标志物）的细胞既能够正常增殖，又在极少数情况下产生Sftpc$^+$ AT2细胞[10]。2018年，Wang等[11]揭示了AT1细胞群内的异质性，其中Igfbp2$^-$AT1亚群展示出一定的可塑性，可进一步分化为成熟的Hopx$^+$Igfbp2$^+$ AT1细胞或转为AT2细胞命运。虽然表达AT1细胞标志物的细胞在部分肺切除术后能够继续增殖，但是真正的AT1细胞是否能够促进急性肺损伤后的修复未可知。

1.2 肺泡内皮细胞对损伤的反应

有效的气体交换取决于AT1细胞和肺毛细血管内皮细胞（Pulmonary Capillary Endothelial Cell，PCEC）的接近程度，成功的肺泡再生需要重新建立这种空间关系。啮齿动物肺损伤后，微脉管系统

迅速增殖，伴随微血管内皮祖细胞的扩张[12]。这些细胞由CD34和CD309标记，并且在类器官培养中表现出显著的血管生成能力。虽然PCEC再生机制和细胞身份尚不完全清楚，但是表达Sox17的内皮细胞最近已被证明在内毒素诱导的血管损伤后的内皮再生中发挥作用[13]。此外，PCEC增强了损伤后的肺泡生成，促进PCEC衍生的Vegfr2的升高和Fgfr1介导的上皮增殖[14]。这种信号被认为是通过MMP14传导，并且可能通过内皮SDF-1受体的血小板激活共同介导[15]。远端肺内皮细胞存在显著的异质性，具有不同的血管生成能力和与上皮细胞之间的细胞通信[16,17]。未来的工作需要确定这些内皮细胞亚群在正常肺泡稳态和损伤反应中的功能作用。

1.3 肺泡间充质细胞对损伤的反应

肺间质细胞在肺发育过程中起着决策性作用，是肺泡上皮细胞再生的必要因素[18,19]。Sirianni和Walker等[20,21]利用电子显微镜技术观察到肺成纤维细胞与AT2细胞之间存在直接和广泛的接触，表达血小板衍生生长因子α（Platelet-derived growth factor receptor alpha，Pdgfrα）的间充质细胞与AT2细胞密切相关[2,7,22]。近年来，基于肺泡类器官的相关研究证明起源于Pdgfrα$^+$细胞的Fgf7、Bmp和IL6信号通路会影响AT2细胞的自我更新，并促进体外三维培养系统向AT1细胞分化[7,22,23]。Zepp等[7]通过单细胞转录组-空间组学研究配合体外类器官验证，对肺间质细胞亚型进行了更细致地分类，结果表明，Axin2和Pdgfrα共表达的成纤维细胞亚群特异性定位于肺泡区域并与AT2细胞相邻，体外AT2类器官与之共培养显现出显著的促肺泡化效应，这类细胞群被命名为间充质肺泡壁龛细胞（Mesenchymal Alveolar Niche Cell，MANC）。与相对应的分布于气管和血管外周的Axin2$^+$Pdgfrα$^-$肌成纤维祖细胞亚群不同，MANC细胞没有明显的成肌纤维细胞或平滑肌细胞分化特性，因此，推测是损伤后肺泡再生中的正向效应群体。

1.4 肺泡损伤的免疫应答

白细胞在肺泡修复和再生中也起着关键作用，大量研究表明，炎症细胞因子能够直接影响气道和肺泡上皮细胞的增殖与分化。然而，目前关于肺泡上皮细胞与白细胞之间相互作用的研究仍处在萌芽期。巨噬细胞是肺泡的主要常驻免疫细胞，在胚胎肺发育期间开始出现[24]。最近的研究表明，白细胞在成人肺泡再生中起重要作用，例如，在化学或感染性肺损伤后，常驻肺泡巨噬细胞可以通过产生Wnt配体刺激上皮细胞增殖[25]。另一部分肺泡巨噬细胞也可以作为记忆巨噬细胞，引导多种趋化因子的快速激活，包括刺激中性粒细胞的趋化因子[26]。部分肺切除术后的代偿性肺生长为研究促再生上皮与免疫的相互作用提供了一个相对简单的模型，主要是由于其可以规避感染和炎症的混杂效应。Rafii等[15]利用该模型证明在肺切除术后血小板通过分泌SDF1启动再生级联反应，刺激毛细血管内皮细胞表达MMP14，从细胞外基质释放EGF配体，并随后促进AT2细胞增殖和分化。在感染和更严重的肺损伤模型中，则很难区分白细胞的炎症作用和再生作用。然而，越来越多的研究表明，常驻和募集的免疫细胞对于肺损伤修复至关重要。例如，在博来霉素诱导肺损伤模型的成纤维化阶段，Ym1$^+$巨噬细胞活化明显促进纤维化，而在随后的消退阶段，巨噬细胞缺失则会延长组织纤维化反应，不利于消退[27]。这种双向效应归因于积累的细胞外基质清除率的降低，但也同时涉及与上皮祖细胞或其他细胞群体的相互作用。炎症细胞多样性和细胞间通讯决定了肺损伤反应后的正常与异常肺再生。了解这种多样性并改进研究模型，包括更精确的动物模型以及包含免疫细胞的类器官和芯片上的肺模型，将有助于我们继续研究驱动肺修复的免疫细胞通讯的机制[28]。

1.5 其它肺泡干细胞类型与新假说

上皮AT2细胞是肺泡修复再生的一线反应力量，但在严重损伤后AT2细胞匮乏甚至缺失的组织中，何种细胞作为驱动群体辅助或主导肺组织修复长久以来存在争议，有多种假说。

位于支气管肺泡管交界处的Sftpc$^+$/Scgb1a1$^+$支气管肺泡干细胞[29,30]、以CC10$^-$/Foxj1$^-$/EpCAM$^+$/Sox2$^+$/ITGB4$^+$/Krt5$^-$为标志的LNEP上皮祖细胞[31,32]、Sox2$^+$/Scgb1a1$^-$/Krt5$^-$祖细胞[33]、p63$^+$/Krt5$^+$远端气道基底细胞[34]、ΔNp63$^+$/TTF-1$^+$外周气道上皮细胞[35]、Scgb3a2$^+$呼吸性支气管分泌细胞[36]以及H2-K1^{high} Club细胞亚型[37]均被报道参与肺泡功能细胞再生。

尽管百家争鸣，现阶段肺干细胞研究领域仍面临着多重挑战：（1）缺乏统一性分析和系统性比较，各团队的观察结论相对独立，彼此之间的关联难以判断。这些不同的细胞是天然肺内存在的独立细胞类型，亦或是代表分化祖细胞的中间细胞“状态”，尚待释疑。（2）种属之间的组织结构差异，比如在人肺中一直延续分布至小气道的基底细胞在鼠肺中局限于肺外气道，而小鼠支气管肺泡管交界处在人肺中并不存在[38]，支气管肺泡干细胞在人肺中是否存在对应群体尚不明晰。（3）实验模型多元化，损伤程度和微环境状态的差异，可能调动不同的响应群体[39]。另外，损伤模型对于疾病模拟的相

似性有限[40]。例如，经典的博来霉素肺损伤模型于小鼠通常引发急性损伤、可逆性肺纤维化并伴随自体修复，却很难再现真实世界中患者无功能再生的纤维化进行性积聚特征。倚重传统小鼠模型研究人体再生机制或治疗效果难免出现偏颇，建立并拓展更贴近于人体肺组织结构和状态的实验对象对于下一阶段研究尤为重要。

2 多能干细胞诱导肺泡再生的应用潜能

大多数原代肺上皮细胞在体外细胞培养过程中难以维持稳定的表型，不具备量化扩增能力，这一事实制约了进一步探究人类肺谱系分化的机制。随着多能干细胞（Pluripotent Stem Cells，PSCs）肺向谱系分化技术的涌现，应对这些挑战的潜在解决方案也随之而来。

2.1 多能干细胞肺向谱系分化

胚胎干细胞（Embryonic Stem Cells，ESCs）或诱导多能干细胞（induced Pluripotent Stem Cells，iPSCs）体外分化为特定的组织谱系主要通过在培养过程中的特定时间向培养基中添加生长因子或小分子组合物来实现，以重现调节体内器官发育的信号通路[41]。该过程被称为“定向分化”，并已成功应用于肺上皮细胞[42]。研究人员经过多年尝试，由前部和腹侧内胚层最终诱导分化出Nkx2-1$^+$呼吸祖细胞群[43-47]。目前，新的培养系统可以在不依赖肺成纤维细胞饲养层的情况下，在基质胶中实现球状体增殖[47-49]。基质胶3D培养技术的运用更好地诱导出SFTPC表达和生成成熟的AT2细胞，其中包括表面活性蛋白和磷脂的产生。将分化早期出现的具有多系潜能的芽尖类器官移植到免疫缺陷小鼠的萘损伤肺部后仅能产生一部分纤毛细胞，相比之下，将进一步诱导的肺类器官进行小鼠移植可见气道结构产生[50,51]。尽管进展令人欣喜，这些PSCs肺类器官中的大多数细胞类型已被证明是由胎儿阶段的细胞组成，具有未成熟的表型，如何获得更复杂且完全成熟的肺类器官仍旧是一个很大的挑战[52]。同时，这些PSCs肺类器官培养物中与内胚层共同发育的间充质细胞的起源尚不清楚。鉴于安全性、分化成熟度和制备效率等限制，诱导型肺类器官尚不具备临床应用的条件。

2.2 通过多能干细胞进行肺部疾病建模

体外诱导肺上皮细胞谱系可作为研究人类肺部疾病的模型。早期的研究试图使用iPSCs模拟囊性纤维化（Cystic Fibrosis，CF），CF是一种由阴离子通道蛋白（Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator，CFTR）囊性纤维化跨膜传导调节因子突变引起的疾病，由于黏液纤毛清除功能受损、炎症和呼吸道反复感染，导致进行性肺损伤。Wong等[53]使用2D培养系统开发了第一个iPSCs衍生的CF模型，其中CF-iPSCs衍生的上皮细胞中CFTR表达水平较低，同时阴离子转运减少，以响应腺苷酸环化酶激活剂佛司可林（Forskolin）。iPSCs衍生的肺模型也逐渐应用于遗传性肺部疾病，肺癌或病毒性呼吸道感染等相关研究。例如，研究人员对hPSCs来源的肺祖细胞进行分化，作为研究流感易感性的模型。其研究结果表明，不仅免疫细胞产生的干扰素与患者对致命流感感染的易感性增加有关，而且远端肺上皮细胞内干扰素的产生也可能参与其中[54,55]。为了模拟影响远端肺的遗传疾病，在3D培养系统中的AT2细胞的产生可以进行SFTPB缺陷的建模，并且可以通过CRISPR/Cas9介导的基因编辑进行修复[48]。Korogi等[56]使用由患者特异性iPSCs生成的AT2细胞为研究模型，系统分析了由HPS1突变引起的AT2细胞功能障碍。

3 肺泡再生的临床转化前景

肺作为呼吸系统中的重要器官，主要承担气体交换的生理功能。在呼吸过程中与吸入性有害颗粒和微生物长时间接触，极易造成肺部损伤，乃至引发各类呼吸系统疾病，如慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、急性呼吸窘迫综合征、肺炎等。肺泡作为肺部气体交换的主要部位，肺泡干细胞与肺泡再生成为了肺再生医学关注的重点内容。Kathiriya等[57]发现严重的肺损伤可以触发肺泡干细胞发生异常分化，并利用肺泡干细胞类器官模型揭示了一种新的干细胞分化途径，并在COVID-19严重损伤的肺和特发性肺纤维化患者中发现该分化途径。该研究为理解严重损伤的肺如何重塑提供了一个路线图，并提供了一种潜在的介入途径，即通过靶向异常干细胞分化来逆转重塑。

另一方面，干细胞移植辅助肺再生也是值得探索的路径。尽管已提出的假说细胞类型众多，大部分基于谱系追踪实验观察所得，具体的细胞分布、属性与应用转化潜力并未清晰。气道来源p63$^+$/Krt5$^+$细胞是目前可实现体外分离后规模化扩增的细胞类型。然而，后续研究发现这类细胞尽管在体外类器官实验中显示出类肺泡样细胞分化潜能，但体内模型中罕见AT2谱系倾向[58,59]。其次，细胞移植是否增加肺组织重塑风险也是临床转化环节常有的顾虑。以特发性纤维化患者典型特征蜂窝肺为例，肺损伤区Krt5$^+$pod的出现被认为与损伤后结构

修复正向相关，但也有观点认为这种异位细胞结构是类气管化蜂窝区的成因[32-34,59]。究竟Krt5⁺pod的细胞起源为何，其与蜂窝肺形成和Krt5⁺气道基底细胞迁移三者关系如何值得深入解析。Yee等[60]发现在SP-C⁺肺泡细胞缺失模型中，先天存在的Krt5⁺细胞能够形成表达RAGE、AQP5和T1a的鳞状AT1样细胞，但未观察到形成AT2样细胞也并不参与肺泡区Krt5⁺pod结构，由此推测Krt5⁺pod可能起源于一类Krt5⁻群体。随后，Yang等[61]通过对p63⁺细胞发育进程和成体基底细胞亚型进行研究，所观察到的现象一定程度上呼应了此发现。此外，与以往小鼠研究所得不同，近期关于特发性肺纤维化（Idiopathic Pulmonary Fibrosis，IPF）的研究显示，人肺AT2细胞响应于间质纤维化环境，可能向基底细胞谱系转分化，从而导致AT2功能性耗竭及肺泡区化生[57]。与之平行，Strunz与Murthy团队[62,63]通过对肺泡分化进程进行深入剖析，发现AT2至AT1进程存在中间态群体，即小鼠K8⁺ AT2和人肺AT0细胞。病理状态下中间态细胞的异常阻滞或分化有可能导致肺泡区化生，这一过程增加了AT2细胞作为异位细支气管结构细胞起源的可能性。这是对蜂窝肺形成机制提出的全新认知。另外，基于显微CT与三维成像技术，Ikezoe等[64]发现肺纤维化患者蜂窝区并非一定源于肺泡区化生，而更显著地是细支气管结构扭曲和扩张。至此，对于一直以来有关气道来源p63⁺/Krt5⁺细胞参与肺再生亦或肺重塑的疑问有了更为辩证的认知。对于致病机制的深入理解为细胞治疗手段的选择提供了指引也释放了空间。近期，Kim等[65]观察到一个有趣的现象，通过抑制K5⁺基底细胞的鞭毛内运输蛋白（Ift88）表达，能够减少小鼠肺内Sonic Hedgehog（SHH）信号介导的Krt5⁺pod形成及纤维化现象。

除了以基底细胞为基础的临床转化策略，肺泡AT2细胞移植曾于2016年被应用于治疗肺纤维化的临床试验[66]。这类细胞处于谱系下游，自我更新能力相对有限，虽然类器官培养技术能够支撑其体外扩增并保持AT2属性，但对比于原代细胞，培养后AT2经小鼠移植表现出一定程度的发育异常[19]，因此临床应用大多采用来源于组织供体的异体原代形式。在12个月的随访期内，试验结果显示异体AT2移植具备良好的安全性与患者耐受性，并且对疾病进展起到控制作用。但制备效率一定程度上制约了AT2细胞应用。近十年来，胎盘间充质干细胞和脂肪来源间充质干细胞也多次被用于治疗肺纤维化的临床试验[67-70]，表现出良好的安全性并能稳定肺功能。作为非上皮结构细胞，间充质干细胞移植在行使调控功能的基础上，如何赋能内源性肺泡干细胞群、促进组织修复的互作机制尚待阐释。

综合以上，目前针对肺泡再生尚无最优方案和确证性转化数据。以多能干细胞模型驱动新型成体干细胞技术发展，建立一种高安全性、可稳定制备且同步靶向细支气管和功能性肺泡重建的细胞工具将是未来研究的一个方向。探明影响肺再生的内源性因素、人肺干细胞群体在空间和时间上的精确定义，开发肺内干细胞调控手段等方面也需要取得更多的进展。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.

[2] BARKAUSKAS C E, CRONCE M J, RACKLEY C R, et al. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung[J]. J Clin Invest, 2013, 123: 3025-3036.

[3] CAO Z, YE T, SUN Y, et al. Targeting the vascular and perivascular niches as a regenerative therapy for lung and liver fibrosis[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(405): eaai8710.

[4] LECHNER A J, DRIVER I H, LEE J, et al. Recruited monocytes and type 2 immunity promote lung regeneration following pneumonectomy[J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(1): 120-134.e7.

[5] LEE J H, 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.

[6] RAFII S, CAO Z, LIS R, et al. Platelet-derived SDF-1 primes the pulmonary capillary vascular niche to drive lung alveolar regeneration[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(2): 123-136.

[7] ZEPP J A, ZACHARIAS W J, FRANK D B, et al. Distinct mesenchymal lineages and niches promote epithelial self-renewal and myofibrogenesis in the lung[J]. Cell, 2017, 170(6): 1134-1148.e10.

[8] NABHAN A N, BROWNFIELD D G, HARBURY P B, et al. Single-cell Wnt signaling niches maintain stemness of alveolar type 2 cells[J]. Science, 2018, 359(6380): 1118-1123.

[9] ZACHARIAS W J, FRANK D B, ZEPP J A, et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionarily conserved epithelial progenitor[J]. Nature, 2018, 555(7695): 251-255.

[10] JAIN R, BARKAUSKAS C E, 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.

[11] WANG Y, TANG Z, HUANG H, et al. Pulmonary alveolar type I cell population consists of two distinct

subtypes that differ in cell fate[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(10): 2407-2412.

[12] ALVAREZ D F, HUANG L, KING J A, et al. Lung microvascular endothelium is enriched with progenitor cells that exhibit vasculogenic capacity[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(3): L419-L430.

[13] LIU M, ZHANG L, MARSBOOM G, et al. Sox17 is required for endothelial regeneration following inflammation-induced vascular injury[J]. Nat Commun, 2019, 10 (1): 2126.

[14] DING B S, NOLAN D J, GUO P, et al. Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization[J]. Cell, 2011, 147(3): 539-553.

[15] RAFII S, CAO Z, LIS R, et al. Platelet-derived SDF-1 primes the pulmonary capillary vascular niche to drive lung alveolar regeneration[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(2): 123-136.

[16] STEVENS T, PHAN S, FRID M G, et al. Lung vascular cell heterogeneity: endothelium, smooth muscle, and fibroblasts[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(7): 783-791.

[17] NIETHAMER T K, STABLER C T, LEACH J P, et al. Defining the role of pulmonary endothelial cell heterogeneity in the response to acute lung injury[J]. Elife, 2020, 9: e53072.

[18] MCCULLEY D, WIENHOLD M, SUN X. The pulmonary mesenchyme directs lung development[J]. Curr Opin Genet Dev, 2015, 32: 98-105.

[19] WEINER A I, JACKSON S R, ZHAO G, et al. Mesenchyme-free expansion and transplantation of adult alveolar progenitor cells: steps toward cell-based regenerative therapies[J]. NPJ Regen Med, 2019, 4: 17.

[20] SIRIANNI F E, CHU F S, WALKER D C. Human alveolar wall fibroblasts directly link epithelial type 2 cells to capillary endothelium[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(12): 1532-1537.

[21] WALKER D C, BEHZAD A R, CHU F. Neutrophil migration through preexisting holes in the basal laminae of alveolar capillaries and epithelium during streptococcal pneumonia[J]. Microvasc Res, 1995, 50(3): 397-416.

[22] GREEN J, ENDALE M, AUER H, et al. Diversity of interstitial lung fibroblasts is regulated by platelet-derived growth factor receptor α kinase activity[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54(4): 532-545.

[23] CHUNG M I, BUJNIS M, BARKAUSKAS C E, et al. Niche-mediated BMP / SMAD signaling regulates lung alveolar stem cell proliferation and differentiation[J]. Development, 2018, 145(9): dev163014.

[24] TAN S Y, KRASNOW M A. Developmental origin of lung macrophage diversity[J]. Development, 2016, 143 (8): 1318-1327.

[25] HUNG L Y, SEN D, ONISKEY T K, et al. Macrophages promote epithelial proliferation following infectious and non - infectious lung injury through a Trefoil factor 2-dependent mechanism[J]. Mucosal Immunol, 2019, 12 (1): 64-76.

[26] YAO Y, JEYANATHAN M, HADDADI S, et al. Induction of autonomous memory alveolar macrophages requires T cell help and is critical to trained immunity[J]. Cell, 2018, 175(6): 1634-1650.e17.

[27] GIBBONS M A, MACKINNON A C, RAMACHANDRAN P, et al. Ly6Chi monocytes direct alternatively activated profibrotic macrophage regulation of lung fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(5): 569-581.

[28] GKATZIS K, TAGHIZADEH S, HUH D, et al. Use of three-dimensional organoids and lung-on-a-chip methods to study lung development, regeneration and disease[J]. Eur Respir J, 2018, 52(5): 1800876.

[29] GIANGRECO A, REYNOLDS S D, STRIPP B R. Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localizes to the bronchoalveolar duct junction[J]. Am J Pathol, 2002, 161(1): 173-182.

[30] KIM C F, JACKSON E L, WOOLFENDEN A E, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. Cell, 2005, 121(6): 823-835.

[31] VAUGHAN A E, BRUMWELL A N, XI Y, et al. Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury[J]. Nature, 2015, 517(7536): 621-625.

[32] XI Y, KIM T, BRUMWELL A N, et al. Local lung hypoxia determines epithelial fate decisions during alveolar regeneration[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(8): 904-914.

[33] RAY S, CHIBA N, YAO C, et al. Rare $SOX2^{+}$ airway progenitor cells generate $KRT5^{+}$ cells that repopulate damaged alveolar parenchyma following influenza virus infection[J]. Stem Cell Reports, 2016, 7(5): 817-825.

[34] KUMAR P A, HU Y, YAMAMOTO Y, et al. Distal airway stem cells render alveoli in vitro and during lung regeneration following H1N1 influenza infection[J]. Cell, 2011, 147(3): 525-538.

[35] TANAKA Y, YAMAGUCHI M, HIRAI S, et al. Characterization of distal airway stem-like cells expressing N-terminally truncated p63 and thyroid transcription factor-1 in the human lung[J]. Exp Cell Res, 2018, 372 (2): 141-149.

[36] BASIL M C, CARDENAS-DIAZ F L, KATHIRIYA J J, et al. Human distal airways contain a multipotent secretory cell that can regenerate alveoli[J]. Nature, 2022, 604(7904): 120-126.

[37] KATHIRIYA J J, BRUMWELL A N, JACKSON J R, et al. Distinct airway epithelial stem cells hide among club cells but mobilize to promote alveolar regeneration[J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(3): 346-358.e4.

[38] BASIL M C, KATZEN J, ENGLER A E, et al. The cellular and physiological basis for lung repair and regeneration: past, present, and future[J]. Cell Stem Cell, 2020, 26(4): 482-502.

[39] KONKIMALLA A, TATA A, TATA P R. Lung regeneration: cells, models, and mechanisms[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2022, 14(10): a040873.

[40] BASIL M C, MORRISEY E E. Lung regeneration: a tale of mice and men[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 100: 88-100.

[41] MURRY C E, KELLER G. Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development[J]. Cell, 2008, 132(4): 661-680.

[42] HUANG S X, GREEN M D, DE CARVALHO A T, et al. The in vitro generation of lung and airway progenitor cells from human pluripotent stem cells[J]. Nat Protoc, 2015, 10(3): 413-425.

[43] GREEN M D, CHEN A, NOSTRO M C, et al. Generation of anterior foregut endoderm from human embryonic and induced pluripotent stem cells[J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(3): 267-272.

[44] LONGMIRE T A, IKONOMOU L, HAWKINS F, et al. Efficient derivation of purified lung and thyroid progenitors from embryonic stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(4): 398-411.

[45] MOU H, ZHAO R, SHERWOOD R, et al. Generation of multipotent lung and airway progenitors from mouse ESCs and patient-specific cystic fibrosis iPSCs[J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(4): 385-397.

[46] RANKIN S A, HAN L, MCCRACKEN K W, et al. A retinoic acid-hedgehog cascade coordinates mesoderm-inducing signals and endoderm competence during lung specification[J]. Cell Rep, 2016, 16(1): 66-78.

[47] GOTOH S, ITO I, NAGASAKI T, et al. Generation of alveolar epithelial spheroids via isolated progenitor cells from human pluripotent stem cells[J]. Stem Cell Reports, 2014, 3(3): 394-403.

[48] JACOB A, MORLEY M, HAWKINS F, et al. Differentiation of human pluripotent stem cells into functional lung alveolar epithelial cells[J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(4): 472-488.e10.

[49] YAMAMOTO Y, GOTOH S, KOROGI Y, et al. Long-term expansion of alveolar stem cells derived from human iPS cells in organoids[J]. Nat Methods, 2017, 14 (11): 1097-1106.

[50] DYE B R, DEDHIA P H, MILLER A J, et al. A bioengineered niche promotes in vivo engraftment and maturation of pluripotent stem cell derived human lung organoids[J]. Elife, 2016, 5: e19732.

[51] MILLER A J, DYE B R, FERRER-TORRES D, et al. Generation of lung organoids from human pluripotent stem cells in vitro[J]. Nat Protoc, 2019, 14(2): 518-540.

[52] CHEN Y W, HUANG S X, DE CARVALHO A L R T, et al. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(5): 542-549.

[53] WONG A P, BEAR C E, CHIN S, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into mature airway epithelia expressing functional CFTR protein[J]. Nat Biotechnol, 2012, 30(9): 876-882.

[54] CIANCANELLI M J, HUANG S X, LUTHRA P, et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency[J]. Science, 2015, 348(6233): 448-453.

[55] LIM H K, HUANG S X L, CHEN J, et al. Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency[J]. J Exp Med, 2019, 216(9): 2038-2056.

[56] KOROGI Y, GOTOH S, IKEO S, et al. In vitro disease modeling of Hermansky-Pudlak Syndrome type 2 using human induced pluripotent stem cell-derived alveolar organoids[J]. Stem Cell Reports, 2019, 12(3): 431-440.

[57] KATHIRIYA J J, WANG C, ZHOU M, et al. Human alveolar type 2 epithelium transdifferentiates into metaplastic KRT5^{+} basal cells[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24 (1): 10-23.

[58] ONG J W J, TAN K S, LER S G, et al. Insights into early recovery from influenza pneumonia by spatial and temporal quantification of putative lung regenerating cells and by lung proteomics[J]. Cells, 2019, 8(9): 975.

[59] FERNANDA DE MELLO COSTA M, WEINER A I, VAUGHAN A E. Basal-like progenitor cells: a review of dysplastic alveolar regeneration and remodeling in lung repair[J]. Stem Cell Reports, 2020, 15(5): 1015-1025.

[60] YEE M, DOMM W, GELEIN R, et al. Alternative progenitor lineages regenerate the adult lung depleted of alveolar epithelial type 2 cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(4): 453-464.

[61] YANG Y, RICCIO P, SCHOTSAERT M, et al. Spatial-temporal lineage restrictions of embryonic p63^{+} progenitors establish distinct stem cell pools in adult airways[J]. Dev Cell, 2018, 44(6): 752-761.e4.

[62] STRUNZ M, SIMON L M, ANSARI M, et al. Alveolar regeneration through a Krt8^{+} transitional stem cell state that persists in human lung fibrosis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3559.

[63] KADUR LAKSHMINARASIMHA MURTHY P, SONTAKE V, TATA A, et al. Human distal lung maps and lineage hierarchies reveal a bipotent progenitor[J]. Nature, 2022, 604(7904): 111-119.

[64] IKEZOE K, HACKETT T, PETERSON S, et al. Small airway reduction and fibrosis is an early pathologic feature of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir

Crit Care Med, 2021, 204(9): 1048-1059.
[65] KIM E, MATHAI S K, STANCIL I T, et al. Aberrant multiciliogenesis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2022, 67(2): 188-200.
[66] SERRANO-MOLLAR A, GAY-JORDI G, GUILLAMAT-PRATS R, et al. Safety and tolerability of alveolar type Ⅱ cell transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chest, 2016, 150: 533-543.
[67] CHAMBERS D C, ENEVER D, ILIC N, et al. A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respirology, 2014, 19: 1013-1018.
[68] GLASSBERG M K, MINKIEWICZ J, TOONKEL R L, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis via intravenous delivery (AETHER): a phase I safety clinical trial[J]. Chest, 2017, 151: 971-981.
[69] NTOLIOS P, MANOLOUDI E, TZOUVELEKIS A, et al. Longitudinal outcomes of patients enrolled in a phase Ib clinical trial of the adipose-derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Clin Respir J, 2018, 12: 2084-2089.
[70] TZOUVELEKIS A, PASPALIARIS V, KOLIAKOS G, et al. A prospective, non-randomized, no placebo-controlled, phase Ib clinical trial to study the safety of the adipose derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Transl Med, 2013, 11: 171.

（上接第5页）

J Respir Crit Care Med, 2023, 207(9):1171-1182.
[15] ZEPP J A, MORRISEY E E. Cellular crosstalk in the development and regeneration of the respiratory system [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(9): 551-566.
[16] VOLCKAERT T, YUAN T, CHAO C M, et al. Fgf10-hippo epithelial-mesenchymal crosstalk maintains and recruits lung basal stem cells[J]. Dev Cell, 2017, 43(1): 48-59.
[17] JONSDOTTIR H R, ARASON A J, 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.
[18] PARDO-SAGANTA A, LAW B M, TATA P R, et al. Parent stem cells can serve as niches for their daughter cells[J]. Nature, 2015, 523(7562): 597-601.
[19] GHOSH M, MILLER YE, NAKACHI I, et al. Exhaustion of airway basal progenitor cells in early and established chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(7): 885-896.
[20] IKEZOE K, HACKETT TL, PETERSON S, et al. Small airway reduction and fibrosis is an early pathologic feature of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(9): 1048-1059.
[21] YAO C F, GUAN X, CARRARO G, et al. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(6): 707-717.
[22] SWATEK A M, LYNCH T J, CROOKE A K, et al. Depletion of airway submucosal glands and $TP63^{+}KRT5^{+}$ basal cells in obliterative bronchiolitis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(8):1045-1057.
[23] WANG Y J, LU Y, WU Y C, et al. Alveolar differentiation potency of human distal airway stem cells is associated with pulmonary pathological conditions[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 7123078.
[24] HONG Y, SHAN S, GU Y, et al. Malfunction of airway basal stem cells plays a crucial role in pathophysiology of tracheobronchopathia osteoplastica[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):1309.
[25] DAI H T, ZHENG Q, SHAN S, et al. A novel type of serum-free medium for culturing human airway epithelium cells[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(5): 239.
[26] MA Q W, MA Y, DAI X T, et al. Regeneration of functional alveoli by adult human $SOX9^{+}$ airway basal cell transplantation[J]. Protein Cell, 2018, 9(3): 267-282.
[27] SUN F J, CHENG L, GUO H Q, et al. Application of autologous $SOX9^{+}$ airway basal cells in patients with bronchiectasis[J]. Clin Respir J, 2020, 14(9): 839-848.
[28] CARRARO G, MULAY A, YAO C, et al. Single-cell reconstruction of human basal cell diversity in normal and idiopathic pulmonary fibrosis lungs[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(11): 1540-1550.
[29] RAO W, WANG S, DULEBA M, et al. Regenerative metaplastic clones in COPD lung drive inflammation and fibrosis[J]. Cell, 2020, 181(4): 848-864.
[30] WANG S, RAO W, HOFFMAN A, et al. Cloning a profibrotic stem cell variant in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Sci Transl Med, 2023, 15(693): eabp9528.