·综 述·

# 氧化应激与表观遗传修饰在慢性阻塞性肺疾病中的作用机制和研究进展

万 琼，江泽波（综述），胡 杰，黄东晖*（审校）
（广东省珠海市中西医结合医院呼吸与危重医学科，广东 珠海 519000）

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种全球范围内高发且致命的呼吸系统疾病，其病理生理机制复杂，涉及多种因素的相互作用。氧化应激与表观遗传修饰被认为在 COPD 的发病与进展中起着关键作用。氧化应激通过影响 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及非编码 RNA 的表达，显著调控了与 COPD 相关的基因表达和细胞功能。这些表观遗传改变不仅在 COPD 早期阶段发挥作用，还与疾病的异质性和不同表型密切相关。吸烟作为 COPD 的主要危险因素，不仅通过外源性氧化剂引发氧化应激，还导致了广泛的表观遗传变化，进一步加剧了疾病的进展。基于此，靶向氧化应激和表观遗传修饰的联合治疗策略被认为具有显著的临床潜力。尽管目前在临床上的应用仍处于探索阶段，但抗氧化剂和表观遗传调控剂在缓解 COPD 症状和延缓疾病进展方面展现了积极的效果。

[关键词] 肺疾病，慢性阻塞性；氧化应激；组蛋白修饰 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2025.09.017
[中图分类号] R563.9 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2025)09-1097-06

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种以持续性气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病，全球致死率居第三位[1-2]。其病理机制复杂，涉及吸烟、环境污染和遗传易感性等多因素相互作用[3]。近年来，氧化应激和表观遗传修饰在 COPD 进展中的关键作用逐渐受到关注。氧化应激是由于活性氧类（reactive oxygen species，ROS）与抗氧化防御系统失衡，导致生物大分子如蛋白质、脂质和 DNA 受损，进而引发气道炎症、结构损伤及疾病加重[3-4]。此外，氧化应激的累积还可能通过调控表观遗传修饰来进一步加剧 COPD 的病理过程，表观遗传修饰包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 的调控等，这些修饰能在不改变 DNA 序列的前提下调控基因表达[5]。研究[6]表明，COPD 患者中 DNA 甲基化的异常和组蛋白修饰的改变在疾病的发展中起重要作用，如 DNA 甲基转移酶 1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）表达升高导致关键抗凋亡基因 Bcl-2 表达抑制，促进肺组织的损伤和细胞凋亡。氧化应激与表观遗传修饰之间的相互作用加剧了 COPD 的病理变化，为疾病的早期诊断和靶向治疗提供新的研究方向[7]。因此，深入研究氧化应激与表观遗传修饰在 COPD 中的作用机制，有助于揭示 COPD 的发病机制，并为防治提供新的潜在靶点。

## 1 COPD 的病理生理机制概述

COPD 是一种具有高度异质性的进展性疾病，其病理生理机制复杂多样，涉及多种细胞类型、分子通路和生理过程的相互作用。COPD 的病理生理机制主要包括以下几个方面：气道炎症与重塑、肺泡破坏（即肺气肿）、黏液高分泌、小气道病变。

1.1 气道炎症与重塑 COPD 患者的气道中存在显著的慢性炎症反应，这一炎症主要由吸烟和空气污染等外界因素所引发。吸入的有害颗粒物通过模式识别受体激活肺上皮细胞和巨噬细胞，导致炎症因子的释放，如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 8。这些炎症因子进一步吸引中性粒细胞和单核细胞进入气道，加剧了局部炎症反应。随着炎症的持续存在，气道壁逐渐增厚，平滑肌和结缔组织的沉积导致了气道的结构性重塑和不可逆的气流受限[8]。

1.2 肺泡破坏与肺气肿 肺气肿是 COPD 的另一

[收稿日期]2024－09－13
[基金项目]中国博士后基金（2022M713650）；广东省－省级中医药建设专项资金名中医传承工作室建设项目｛粤中医办函[2023]108 号｝；广东省基础与应用基础研究基金（2024A1515012478；2022A1515110790）
[作者简介]万琼（1990－），女，湖北荆州人，广东省珠海市中西医结合医院主管护师，理学学士，主要从事呼吸疾病临床护理研究。
* 通信作者。E-mail：13600001163@139.com

主要病理特征，表现为肺泡的破坏和气体交换表面积的减少。蛋白酶－抗蛋白酶失衡被认为是导致肺气肿的核心机制。在COPD患者中，中性粒细胞和巨噬细胞的过度激活导致了蛋白酶（如弹性蛋白酶）的过度释放，而抗蛋白酶（如α1-抗胰蛋白酶）的活性则不足，最终导致肺泡结构的破坏和气体潴留[9]。

1.3 黏液高分泌 慢性支气管炎的典型特征之一是气道内的黏液分泌过多。这种现象与杯状细胞的增生和黏液分泌细胞的过度活化密切相关。黏液高分泌不仅加重了气道阻塞，还为细菌感染提供了有利环境，从而加速了COPD的病程进展[10]。

1.4 小气道病变 小气道病变是COPD早期的重要病理特征，也是气流受限的主要原因之一。随着疾病的进展，小气道内壁的炎症和纤维化逐渐加重，导致气道变窄和塌陷，从而显著影响了气体的正常流动。这种病变的累积效应最终导致了严重的呼吸功能障碍和慢性呼吸衰竭[11]。

## 2 氧化应激在COPD中的作用

在COPD中，氧化应激不仅源自吸烟等外源性因素，还包括炎症细胞和结构细胞释放的内源性氧化剂。这种持续性的氧化应激状态会导致肺部组织的损伤、炎症反应的加剧以及疾病的进展。

2.1 氧化应激的来源 COPD患者的氧化应激主要来源于两方面：一是外源性的吸烟和空气污染物，它们是ROS的重要来源[12]；二是内源性的氧化剂，主要由炎症细胞（如中性粒细胞和巨噬细胞）在气道中释放[13]。这些细胞在被激活后，会产生大量的ROS、超氧阴离子和过氧化氢，这些活性氧物质能够通过直接或间接的方式损伤肺部结构[14]。

2.2 氧化应激对COPD的影响 在COPD的发病过程中，氧化应激通过多种机制对肺组织产生损伤。首先，ROS能够直接损伤肺泡细胞膜，导致细胞凋亡和坏死[15]。其次，氧化应激会激活细胞内促炎转录因子核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）和信号分子，如p38丝裂原活化蛋白激酶、Jun-N末端激酶、磷脂酰肌醇3激酶和蛋白酪氨酸磷酸酶等信号通路，促进炎症介质的合成和释放。在COPD中，尤其是在气道上皮细胞和巨噬细胞中，NF-κB的表达和活化会增加，并被ROS激活进一步加剧炎症反应[16]。此外，氧化应激还能激活转化生长因子β（transforming growth factor beta，TGF-β）信号，而TGF-β信号本身可诱导氧化应激，这会导致小气道纤维化，而小气道纤维化被认为是COPD的初始病变[17]。氧化应激还能导致羰基应激，从而产生新抗原，而自身抗体可能会针对这些新抗原产生。在COPD患者中检测到了针对羰基修饰蛋白的自身抗体，由于这些抗体可能具有补体固定作用，因此，可能导致肺实质损伤氧化应激还可以通过诱导蛋白酶的释放，加速细胞外基质的降解，最终导致肺泡结构的破坏和气流受限[18]。

2.3 抗氧化治疗 基于氧化应激在COPD中的重要作用，抗氧化治疗被视为一种潜在的治疗策略。尽管目前的抗氧化剂（如N-乙酰半胱氨酸）的临床应用效果尚不完全明确，但仍有大量研究致力于开发新型抗氧化剂，以期通过抑制氧化应激来减缓COPD的进展并改善患者的生活质量。Barnes[19]研究了COPD患者和COPD小鼠模型的气道平滑肌细胞，通过过氧化氢引入氧化应激会在健康抗平滑肌抗体中诱发线粒体功能障碍，但不会加重COPD功能障碍，针对线粒体的抗氧化剂治疗可抑制健康患者的线粒体功能障碍，并减少从中度至重度COPD患者中分离的ASM细胞的过度增殖和细胞因子产生。

## 3 表观遗传修饰在COPD中的作用

表观遗传修饰是指在不改变DNA序列的前提下，通过DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA的调控来调节基因表达的机制。这些修饰能够影响细胞的功能状态，并在COPD的发生发展中扮演重要角色。

3.1 DNA甲基化 DNA甲基化是COPD研究中最为广泛的表观遗传修饰之一。在COPD患者的肺泡巨噬细胞和上皮细胞中，均促炎基因启动子的DNA甲基化[20]。巨噬细胞是先天免疫细胞的成员，肺巨噬细胞在先天和适应性免疫的极化以及细菌的识别和消除中起重要作用[21－22]。线粒体转录因子A（mitochondrial transcription factor A，mtTFA）在线粒体运作和病理生理条件（如坏死、免疫反应和炎症）中起着核心作用[23]。COPD患者骨骼肌中mtTFA的表达显著降低。mtTFA通过结合mtDNA重链启动子1和轻链启动子的上游，调节线粒体DNA拷贝数和线粒体转录起始[24]。He等[25]也已证明香烟烟雾可诱导mtTFA启动子的高甲基化并引发COPD。此外，其他参与炎症反应和氧化应激的基因也显示出异常的甲基化模式，这些变化进一步加剧了COPD的病理过程。

3.2 组蛋白修饰 组蛋白修饰包括乙酰化、甲基

化、磷酸化等，在调控基因表达和细胞功能中发挥关键作用。COPD患者的肺组织中，组蛋白修饰异常被认为是导致基因表达失调的重要因素[26]。在特定的赖氨酸残基上，组蛋白H3和H4[27]被乙酰化。研究证明了COPD患者及其所导致的炎症中乙酰化/去乙酰化平衡向乙酰化方向的变化，香烟烟雾可诱导肺部和巨噬细胞中组蛋白H3的乙酰化[28]。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase，HDAC)通过调节组蛋白乙酰化水平来调控蛋白质的运作和基因的转录。Zheng等[29]研究显示，HDAC抑制剂TMP269可通过抑制HDAC9，最终抑制COPD小鼠的骨骼肌萎缩、成肌能力和组织形态学改变。

第2个重要的组蛋白修饰是通过组蛋白和非组蛋白中的蛋白质精氨酸甲基转移酶将甲基添加到精氨酸残基上[30]。辅激活因子相关精氨酸甲基转移酶1(coactivator associated arginine methyltransferase 1，CARM1)通过组蛋白H3和其他非组蛋白的去甲基化酶精氨酸残基参与转录调控[31-32]。CARM1表达在COPD上皮细胞损伤过程中下调，但在正常上皮细胞中上调[33]。因此，CARM1通过调节细胞衰老对COPD气道上皮细胞的再生和修复至关重要。

3.3　非编码RNA　非编码RNA特别是微小RNA(microRNA，miRNA)和长链非编码RNA(long noncoding RNA，lncRNA)，在COPD的表观遗传调控中也起到重要作用[34]。miRNA通过与mRNA结合抑制其翻译或促进其降解，而lncRNA则通过多种机制调控基因表达。COPD患者中，特定miRNA的表达异常与炎症反应和细胞凋亡的调控密切相关。目前miR-21已被证明在调控炎症因子表达和纤维化过程中发挥重要作用，其在COPD患者中的表达上调可能与疾病的慢性进展有关[35]。

## 4　氧化应激与表观遗传修饰的相互作用

在COPD的病理生理机制中，氧化应激与表观遗传修饰之间的相互作用被认为是驱动疾病进展的关键因素。这两者的协同作用不仅加剧了炎症反应和组织损伤，还通过复杂的分子网络调控基因表达，进而影响疾病的发生与发展。

4.1　氧化应激诱导的表观遗传修饰　氧化应激是COPD患者中常见的病理状态，当氧化应激水平超出抗氧化系统的调节能力时，ROS等氧化剂会对DNA、蛋白质和脂质造成损伤，从而引发多种表观遗传修饰的改变。具体而言，ROS能够直接影响DNA甲基化的水平和模式。研究[36]表明，氧化应激通过促进DNMT的表达，导致DNA甲基化的增加，这可能会抑制某些关键基因的表达，如抗凋亡基因，从而加剧细胞凋亡和组织损伤。此外，氧化应激还可影响组蛋白修饰，如HDAC的酶活性，从而改变染色质结构和基因表达的可及性。

4.2　表观遗传修饰对氧化应激反应的调控　表观遗传修饰不仅受氧化应激的调控，同时也反过来影响氧化应激反应的程度和效果。DNA甲基化和组蛋白修饰可以调控与抗氧化防御相关基因的表达水平，影响细胞应对氧化应激的能力。在COPD患者中，某些基因的异常甲基化导致抗氧化酶的表达下调，如谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶，从而降低了细胞清除ROS的能力，进一步加剧了氧化应激的损伤效应[37]。

4.3　氧化应激与表观遗传修饰的反馈循环　氧化应激与表观遗传修饰之间存在着复杂的反馈循环，这种循环不仅推动了COPD的病理进展，还导致了疾病的持续性和难以逆转性。具体来说，氧化应激可通过表观遗传修饰改变细胞的基因表达谱，促进炎症因子和蛋白酶的分泌，这些分子反过来加剧了组织损伤和氧化应激水平，形成了一个自我放大的恶性循环。在慢性炎症状态下，ROS的产生不仅直接损伤组织，还通过表观遗传机制放大炎症反应，进一步推动疾病的进展[38]。

## 5　结论与展望

COPD的病理生理机制复杂且多维度，涉及氧化应激及表观遗传修饰的综合作用。通过文献综述，系统地阐述了氧化应激与表观遗传修饰在COPD发展中的核心作用，以及两者之间的相互作用如何推动了疾病的进展。研究表明，氧化应激不仅直接损伤肺组织，还通过诱导DNA甲基化、组蛋白修饰及非编码RNA的异常表达，进一步影响基因的调控。这些表观遗传修饰反过来调节氧化应激反应的强度与持续性，形成一个复杂的反馈循环，加剧了COPD的慢性进程。

在COPD的临床管理中，靶向氧化应激和表观遗传修饰的治疗策略显示出广阔的应用前景(表1)。例如，使用抗氧化剂来降低氧化应激水平，结合表观遗传修饰调控剂，如组蛋白脱乙酰酶抑制剂，可能有助于减缓COPD的病理进展并改善患者的预后。这些策略不仅有助于恢复基因表达的正常调控，还可能通过打破氧化应激与表观遗传修饰之间

的反馈循环，抑制疾病的进一步恶化。尽管目前的抗氧化治疗和表观遗传调控剂已初步显示出潜在的治疗效果，但其临床应用仍面临诸多挑战。例如，不同患者的基因与表观遗传背景的异质性，以及氧化应激水平和表观遗传状态的动态变化，增加了个体化治疗方案设计的复杂性。

**表1 COPD的潜在干预治疗靶点**

| 干预靶点 | 药物或化合物 | 作用机制 | 相关研究或临床试验 |
|---|---|---|---|
| 氧化应激 | | | |
| kelch样环氧氯丙烷相关蛋-1-核因子相关因子2 | 硫氢酸乙酯[39] | 提高抗氧化酶的表达，减少ROS的产生，保护肺组织免受氧化应激损伤 | 已有多项临床研究显示其在COPD中的保护作用 |
| SOD | SOD模拟物（如MnTBAP）[40] | 中和自由基，减少氧化应激造成的组织损伤 | 动物模型研究显示其对COPD的潜在治疗效果 |
| 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase，NOX）（NOX2，NOX4） | NOX抑制剂（如GKT137831）[41] | 抑制NOX的活性，减少ROS生成，减轻氧化应激 | 处于临床前研究阶段，尚需更多临床试验数据支持 |
| 表观遗传调控 | | | |
| DNMT | 5-氮杂-2′-脱氧胞苷（5-Aza）[42] | 抑制DNMTs活性，降低DNA甲基化水平，恢复抗氧化基因的表达 | 已有初步研究表明其在COPD中具有潜在的治疗作用 |
| HDACs | HDAC抑制剂（如ACY-1083）[43] | 调控组蛋白乙酰化，促进抗氧化和抗炎基因的表达 | 处于临床前研究阶段，部分研究表明其可能改善COPD症状 |
| 微小RNAs | 右美托咪定[44] | 通过靶向特定基因调控炎症反应和氧化应激 | 初步研究显示miR-146a在COPD中具有调控氧化应激的潜力 |
| 联合干预 | | | |
| Nrf2激活剂＋HDAC抑制剂 | 硫氢酸乙酯＋HDAC抑制剂[45] | 通过协同调控氧化应激和表观遗传修饰，增强抗氧化应激和抗炎反应 | 尚需进一步研究以评估其临床应用的可行性 |
| 其他新兴靶点 | | | |
| Sirtuins(SIRT1) | Resveratrol[46] | 通过去乙酰化组蛋白及非组蛋白，调控抗氧化酶的表达，抑制炎症反应，保护肺组织 | 已有多项研究表明其在COPD中具有潜在保护作用 |
| 缺氧诱导因子1α | 缺氧诱导因子1α稳定剂[47] | 增加缺氧条件下抗氧化酶的表达，减轻组织损伤 | 处于临床前研究阶段，需进一步探索其在COPD中的应用潜力 |
| 白细胞介素6/酪氨酸蛋白激酶/信号转录因子和转录激活因子3通路 | 酪氨酸蛋白激酶抑制剂[48] | 抑制炎症信号传导，减轻氧化应激相关的炎症反应 | 临床研究显示其可能对控制COPD中的氧化应激和炎症反应有益 |

未来的研究应进一步聚焦于以下几个方面：首先，深入解析氧化应激与表观遗传修饰的分子机制，揭示其在COPD各个阶段中的具体作用；其次，发展高精度的生物标志物，以便在早期诊断和个体化治疗中更有效地监测氧化应激和表观遗传修饰的状态；最后，探索联合靶向氧化应激与表观遗传修饰的治疗策略，通过多层次的调控机制干预COPD的病理进程，从而提高患者的生活质量并延缓疾病的进展。

综上所述，氧化应激与表观遗传修饰在COPD的发生发展中扮演了不可或缺的角色，深入理解这两者的相互作用不仅有助于揭示COPD的分子基础，还为未来个体化治疗方案的开发提供了理论依据。未来研究的方向应着眼于这些机制的进一步解析，并推动新型治疗策略的临床转化，以更好地应对这一全球性健康挑战。

**[参考文献]**


[1] Adeloye D，Song P，Zhu Y，et al. Global，regional，and national prevalence of，and risk factors for，chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019：A systematic review and modelling analysis[J]. Lancet Respir Med，2022，10(5)：447-458.

[2] Venkatesan P. GOLD COPD report：2024 update[J]. Lancet Respir Med，2024，12(1)：15-16.

[3] Agustí A，Melén E，DeMeo DL，et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease：Understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan[J]. Lancet Respir Med，2022，10(5)：512-524.

[4] Dailah HG. Therapeutic potential of small molecules targeting oxidative stress in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)：A comprehensive review[J]. Molecules，2022，27(17)：5542.

[5] Cho MH，Hobbs BD，Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease：Understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder[J]. Lancet Respir Med，2022，10(5)：485-496.

[6] Dai Z，Liu X，Zeng H，et al. Long noncoding RNA HOTAIR facilitates pulmonary vascular endothelial cell apoptosis via DNMT1 mediated hypermethylation of Bcl-2 promoter in COPD[J]. Respir Res，2022，23(1)：356.

[7] Zeng H，Li T，He X，et al. Oxidative stress mediates the

apoptosis and epigenetic modification of the Bcl-2 promoter via DNMT1 in a cigarette smoke-induced emphysema model [J]. Respir Res,2020,21(1):229.

[8] 范素芳,吕侯强.血糖、炎症指标与COPD气流受限、治疗预后关联性及临床意义[J].河北医科大学学报,2023,44(12):1436-1441.

[9] Lackey L, Coria A, Ghosh AJ, et al. Alternative polyadenylation modulates α1-antitrypsin expression in chronic obstructive pulmonary disease [J]. PLoS Genet, 2021, 17(11):e1009912.

[10] Shah BK, Singh B, Wang Y, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment[J]. Mediators Inflamm,2023,2023(1):8840594.

[11] 卢意,熊简,李雪寒.慢性阻塞性肺疾病中小气道病变的研究进展[J].徐州医科大学学报,2023,43(5):385-390.

[12] Garcia CR, Ruano-Ravina A, Rios MP, et al. Clinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: A systematic review[J]. Respir Med, 2023, 214:107284.

[13] Ryu MH, Afshar T, Li H, et al. Impact of exposure to diesel exhaust on inflammation markers and proteases in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blinded, crossover study[J]. Am J Respir Crit Care Med,2022,205(9):1046-1052.

[14] Nucera F, Mumby S, Paudel KR, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD[J]. Minerva Med,2022,113(3):370-404.

[15] Parimon T, Hohmann MS, Yao C. Cellular senescence: Pathogenic mechanisms in lung fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(12):6214.

[16] Chen J, Wang T, Li X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promote NF-κB-dependent autoimmunity via cGAS/TLR9 in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):163.

[17] Li LF, Yu CC, Huang CY, et al. Attenuation of ventilation-enhanced epithelial-mesenchymal transition through the phosphoinositide 3-Kinase-γ in a murine bleomycin-induced acute lung injury model[J]. Int J Mol Sci,2023,24(6):5538.

[18] Barnes PJ. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Antioxidants(Basel),2022,11(5):965.

[19] Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J]. Redox Biol,2020,33:101544.

[20] Li CL, Liu SF. Exploring molecular mechanisms and biomarkers in COPD: An overview of current advancements and perspectives[J]. Int J Mol Sci,2024,25(13):7347.

[21] Gu Y, Lawrence T, Mohamed R, et al. The emerging roles of interstitial macrophages in pulmonary fibrosis: A perspective from scRNA-seq analyses [J]. Front Immunol, 2022, 13:923235.

[22] McErlean P, Bell CG, Hewitt RJ, et al. DNA methylome alterations are associated with airway macrophage differentiation and phenotype during lung fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2021,204(8):954-966.

[23] Lyu Y, Wang T, Huang S, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and metabolism in the regulation of innate immunity[J]. J Innate Immun,2023,15(1):665-679.

[24] Zhang L, Li C, Xiong J, et al. Dysregulated myokines and signaling pathways in skeletal muscle dysfunction in a cigarette smoke-induced model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Fronti Physiol,2022,13:929926.

[25] He B, Wu Y, Hu W, et al. ROS induced the Rab26 promoter hypermethylation to promote cigarette smoking-induced airway epithelial inflammation of COPD through activation of MAPK signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 195: 359-370.

[26] Ahmad S, Zhang XL, Ahmad A. Epigenetic regulation of pulmonary inflammation[J]. Semin Cell Dev Biol,2024,154(Pt C):346-354.

[27] Aloufi N, Alluli A, Eidelman DH, et al. Aberrant post-transcriptional regulation of protein expression in the development of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Mol Sci,2021,22(21):11963.

[28] Chen YC, Chang YP, Huang KT, et al. Unraveling the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: Focusing on epigenetic mechanisms [J]. Cells,2022,11(11):1728.

[29] Zheng G, Li C, Chen X, et al. HDAC9 inhibition reduces skeletal muscle atrophy and enhances regeneration in mice with cigarette smoke-induced COPD [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2024,1870(3):167023.

[30] Wu Q, Schapira M, Arrowsmith CH, et al. Protein arginine methylation: From enigmatic functions to therapeutic targeting[J]. Nat Rev Drug Discov,2021,20(7):509-530.

[31] Wang S, Li H, Yuan M, et al. Role of AMPK in autophagy [J]. Front Physiol,2022,13:1015500.

[32] Saber J, Rudnicki MA. Carm1 and the epigenetic control of stem cell function[J]. Stem Cells Transl Med,2022,11(11):1143-1150.

[33] Piao Y, Yun SY, Fu Z, et al. Recombinant human hapln1 mitigates pulmonary emphysema by increasing TGF-β receptor i and sirtuins levels in human alveolar epithelial cells [J]. Mol Cells,2023,46(9):558-572.

[34] Wu Y, Zhang J, Li G, et al. Exosomal miR-320d promotes angiogenesis and colorectal cancer metastasis via targeting GNAI1 to affect the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Cell Deat Dis,2024,15(12):913.

[35] Kim RY, Sunkara KP, Bracke KR, et al. A microRNA-21-mediated SATB1/S100A9/NF-κB axis promotes chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis[J]. Sci Transl Med,2021,13(621):eaav7223.

[36] Azzouz D, Khan MA, Palaniyar N. ROS induces NETosis by oxidizing DNA and initiating DNA repair [J]. Cell Death Discov,2021,7(1):113.

[37] Esther Jr CR, O'Neal WK, Anderson WH, et al. Identification of sputum biomarkers predictive of pulmonary exacerbations in COPD[J]. Chest, 2022, 161(5): 1239-1249.

[38] Dailah HG. Therapeutic potential of small molecules targeting oxidative stress in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A comprehensive review[J]. Molecules, 2022, 27(17): 5542.

[39] Zhou Y, Wu F, Shi Z, et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on exacerbations and lung function in patients with mild-to-moderate COPD: A double-blind, parallel group, multicentre randomised clinical trial[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8468.

[40] Fairley LH, Das S, Dharwal V, et al. Mitochondria-targeted antioxidants as a therapeutic strategy for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(4): 973.

[41] McCarty MF, DiNicolantonio JJ, Lerner A. Review-nutraceuticals can target asthmatic bronchoconstriction: NADPH oxidase-dependent oxidative stress, RhoA and calcium dynamics[J]. J Asthma Allergy, 2021, 14: 685-701.

[42] Lin L, Song Q, Cheng W, et al. MiR-216a reduces apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells in COPD by targeting DNMT1[J]. Tob Induc Dis, 2023, 21: 130.

[43] Horndahl J, Svärd R, Berntsson P, et al. HDAC6 inhibitor ACY-1083 shows lung epithelial protective features in COPD [J]. PLoS One, 2022, 17(10): e0266310.

[44] Li N, Li S, Wu Y, et al. Dexmedetomidine targets miR-146a and participates in the progress of chronic obstructive pulmonary disease in vivo and in vitro[J]. Genes Genomics, 2021, 43(12): 1371-1379.

[45] Vaidya GN, Rana P, Venkatesh A, et al. Paradigm shift of "classical" HDAC inhibitors to "hybrid" HDAC inhibitors in therapeutic interventions[J]. Eur J Med Chem, 2021, 209: 112844.

[46] Brown K, Theofanous D, Britton RG, et al. Resveratrol for the management of human health: How far have we come? A systematic review of resveratrol clinical trials to highlight gaps and opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 747.

[47] 杨学钰，郭文帆，郑雪君，等.HIF-1α 通过炎性小体 ASC 结构域调控膝骨关节炎的分子机制研究[J].河北医科大学学报，2023，44(6)：692-696，706.

[48] 刘苔，黄海霞，杜卫祺，等.噻托溴铵辅助治疗对 COPD 急性加重期患者 JAK/STAT 通路蛋白及血气指标的影响[J].中南医学科学杂志，2021，49(4)：464-467.

（本文编辑：何祯）