

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-006

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## IL-17/NF- $\kappa$ B p65 通路促进 COPD 小鼠气道发生上皮间质转化

杨静欢<sup>a</sup>, 李林峭<sup>a</sup>, 覃麒桦<sup>ab</sup>, 褚淑媛<sup>b</sup>

(桂林医学院附属医院 a.呼吸与危重症医学科, b.呼吸疾病实验室, 桂林 541001)

**摘要** 目的 探究白细胞介素 17(IL-17)/核因子  $\kappa$ B 亚基 p65 亲和肽(NF- $\kappa$ B p65)通路在慢性阻塞性肺疾病(COPD)气道发生上皮间质转化中的作用。方法 将小鼠随机分为对照组和 COPD 组,每组 8 只。采用香烟诱导的方法建立小鼠 COPD 模型。取小鼠支气管肺组织制作石蜡切片,通过苏木素-伊红(HE)染色后观察支气管肺组织的病理改变,并分析肺泡破坏指数和肺平均内衬间隔。采用免疫荧光染色法观察 E-cadherin 和 Vimentin 的表达情况。采用免疫组织化学染色法观察 IL-17 和 NF- $\kappa$ B p65 的表达情况。结果 COPD 组小鼠肺泡破坏指数和肺平均内衬间隔均较对照组明显增大,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示病理组织学符合 COPD 的改变。与对照组相比,COPD 组小鼠支气管肺组织中 E-cadherin 表达明显减少,而 Vimentin 表达明显增强( $P < 0.05$ ),提示 COPD 组小鼠支气管肺组织存在上皮间质转化增强的现象。COPD 组小鼠支气管肺组织中 IL-17 和 NF- $\kappa$ B p65 的表达均增强( $P < 0.05$ ),并且分别与 E-cadherin 的表达水平呈负相关,与 Vimentin 的表达水平呈正相关。结论 COPD 小鼠气道 IL-17/NF- $\kappa$ B p65 通路促进气道上皮发生上皮间质转化。本研究结果有助于进一步认识 COPD 气道重构的机制,为改善 COPD 炎症治疗的困境以及预防 COPD 患者合并发生肺癌,均可提供新的思路。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病;白细胞介素 17;核因子  $\kappa$ B 亚基 p65 亲和肽;上皮间质转化

中图分类号:R563.3

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)04-0041-07

## IL-17/NF- $\kappa$ B p65 promotes the bronchial epithelial-mesenchymal transition of COPD mice

YANG Jinghuan<sup>a</sup>, LI linqiao<sup>a</sup>, QIN Qihua<sup>ab</sup>, CHU Shuyuan<sup>b</sup>

(a. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, b. Laboratory of Respiratory Disease, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

**Abstract Objective** To explore the role of interleukin 17(IL-17)/nuclear factor- $\kappa$ B p65(NF- $\kappa$ B p65) pathway in bronchial epithelial-mesenchymal transition (EMT) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 8 mice were respectively in the control group and COPD group. COPD mice model was induced by

基金项目:广西自然科学基金课题(2017GXNSFBA198069)。

第一作者:杨静欢,硕士,副主任医师,研究方向为呼吸慢病。

通信作者:褚淑媛,emilyyuanchu@163.com。

cigarette smoking. The lung tissues from mice were paraffin embedded and sliced. The slides were stained with HE to observe the pathologic change in bronchi and pulmonary, and then analyzed the destructive index and mean linear intercept (MLI). The expressions of E-cadherin and Vimentin were assessed using double immunofluorescence staining. The expressions of IL-17 and NF- $\kappa$ B p65 were measured by immunohistochemistry. **Results** The destructive index and MLI in the COPD group were significantly larger than that in control group, showing a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ), and indicating that the pathological histology is consistent with the changes in COPD. Compared with the control group, in bronchi and pulmonary from COPD group, the expression of E-cadherin was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), indicating an enhanced epithelial mesenchymal transition in the bronchopulmonary tissue of COPD group mice. The expressions of IL-17 and NF- $\kappa$ B p65 were significantly higher in COPD group than the control group ( $P < 0.05$ ). Moreover, the expression of IL-17 and NF- $\kappa$ B p65 were negatively correlated with the E-cadherin expression, but positively correlated with the Vimentin expression. **Conclusion** IL-17/NF- $\kappa$ B p65 pathway may promote bronchial EMT of COPD mice. That finding could contribute to understanding the pathogenesis of airway remodeling in COPD, provide novel strategy in treatment for COPD inflammation and prevent COPD patients from lung cancer.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; interleukin 17; nuclear factor- $\kappa$ B p65; epithelial-mesenchymal transition

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全世界高发的慢性呼吸系统疾病。在我国 COPD 的患病率是 8.6%, 40 岁及以上人群的患病率更是高达 13.7%, 总体患病人群约 1 亿人<sup>[1]</sup>。COPD 的主要特征是不完全可逆的气流受限, 与气道重构有关。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是气道重构的重要病理改变之一, 而 COPD 发生气道上皮间质转化的原因之一是吸烟<sup>[2]</sup>。因此, 本研究通过香烟烟熏制作小鼠 COPD 模型, 对 COPD 发病机制中气道上皮发生上皮间质转化的相关分子机制进行分析。

白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17)是气道免疫微环境中的重要组成部分, 参与气道免疫相关的慢性炎症反应, 并且可以促进气道上皮细胞发生上皮间质转化<sup>[3]</sup>。气道局部的 IL-17 参与 COPD 的发病<sup>[4]</sup>, 既往的研究<sup>[5]</sup>发现, COPD 患者气道分泌物中的 IL-17 水平增高, 并且随着疾病严重程度的加重而增加。靶向 IL-17 的单克隆抗体治疗是 COPD 治疗的新趋势之一。由此可见, 气道局部的 IL-17 在促进 COPD 的发生、发展中有重要作用。值得注意的是,

核因子  $\kappa$ B 亚基 p65 亲和肽(nuclear factor- $\kappa$ B p65, NF- $\kappa$ B p65)活化与 COPD 的发生有关<sup>[6]</sup>。在 COPD 的发病机制中, NF- $\kappa$ B p65 是多个重要的气道慢性炎症通路中的关键因子<sup>[7-11]</sup>。在 COPD 动物模型中, 通过阻断 NF- $\kappa$ B p65 信号可以缓解气道炎症反应<sup>[12]</sup>。因此, NF- $\kappa$ B p65 也是 COPD 发病机制中的关键因子。在前期研究<sup>[13]</sup>中发现, IL-17 和香烟提取物可以通过激活 IL-17/NF- $\kappa$ B p65 通路, 诱导小鼠原代支气管上皮细胞发生上皮间质转化, 并且 IL-17 和香烟提取物对于激活 NF- $\kappa$ B p65 信号有协同作用。因此, 本研究通过小鼠 COPD 模型, 进一步探索 IL-17/NF- $\kappa$ B p65 通路在 COPD 气道发生上皮间质转化中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

苏木素-伊红(HE)染色液、DAB 试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 大鼠抗小鼠 IL-17 抗体、兔抗小鼠 NF- $\kappa$ B p65 抗体、小鼠抗小鼠 E-cadherin 抗体、兔抗小鼠 Vimentin 抗体、山羊抗大

鼠 IgG 抗体、山羊抗兔 IgG 抗体均购自英国 Abcam 公司, Alexa Fluor594-耦联山羊抗小鼠 IgG (H+L) 抗体、Alexa Fluor594-耦联山羊抗兔 IgG (H+L) 抗体均购自美国 Proteintech 公司。香烟为广西甲天下烟用辅料公司出品。切片机为浙江金华益迪医疗设备厂制造,包埋机为常州中威电子仪器公司制造,电子显微镜及荧光显微镜均为厦门 Motic 公司出品。

## 1.2 实验动物

雄性 C57BL/6 小鼠购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,实验动物生产许可证:SCXK(沪)2017-0005。适应性喂养至 8~9 周龄,实验动物使用合格证:SYXK(桂)2020-0005。小鼠饲养环境为 12 h 昼夜交替,室温  $23\pm 2$  °C,相对湿度 50%~70%。本研究经桂林医学院附属医院医学伦理委员会审批。

## 1.3 动物分组及造模

将小鼠随机分为对照组和 COPD 组,每组 8 只。COPD 造模方法参照文献<sup>[14]</sup>所述进行,即 COPD 组小鼠置于约  $0.75\text{ m}^3$  的空间内,给予 5 支/次香烟进行烟熏,4 次/日,每周烟熏 5 d,造模总耗时 16 周。对照组小鼠暴露于空气中。造模完成后取材进行实验。

## 1.4 肺部病理组织学

取小鼠肺组织在 4%多聚甲醛中 4 °C 固定,石蜡包埋切片(3  $\mu\text{m}$ ),脱蜡后行 HE 染色,通过显微镜观察小鼠肺部病理组织学改变。石蜡切片经脱蜡后进行热修复抗原,再加入抗 IL-17 抗体或抗 NF- $\kappa$ B p65 抗体在 4 °C 条件下过夜进行孵育,PBS 清洗后分别加入山羊抗大鼠 IgG 抗体、山羊抗兔 IgG 抗体,在 37 °C 下孵育 30 min,PBS 清洗后加入 DAB 工作液显色,最后在显微镜下观察 IL-17+细胞和 NF- $\kappa$ B p65+细胞的表达情况。在显微镜视野下观察阳性表达的细胞核个数和细胞核总数的比值。

石蜡切片经脱蜡后进行热修复抗原,再加入抗 E-cadherin 抗体或抗 Vimentin 抗体,在 4 °C 条件下过夜进行孵育,PBS 清洗后分别加入山羊抗小鼠 IgG 抗体、山羊抗兔 IgG 抗体,在 37 °C 下孵育 90 min,

PBS 清洗后加入 DAB 工作液显色,最后在荧光显微镜下观察 E-cadherin+细胞和 Vimentin+细胞,采用图像分析软件 Image-Pro-Plus 分析视野下的阳性表达部位的累积光密度和样品面积的比值(IOD)。

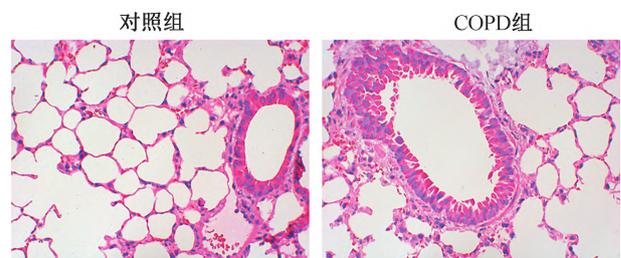
## 1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计数资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 *t* 检验。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肺部病理证实 COPD 小鼠造模成功

小鼠支气管肺组织切片经 HE 染色后,与对照组相比,COPD 组的小气道管壁明显增厚,基底膜下间质增多;COPD 组出现肺泡扩大、肺泡壁断裂等肺泡破坏现象,肺泡破坏指数和肺平均内衬间隔均比对照组明显增大,差异均有统计学意义(肺泡破坏指数: $41.1\pm 5.5$  vs  $30.9\pm 3.3$ , $P<0.05$ ;肺平均内衬间隔: $77.4\pm 5.9$  vs  $66.5\pm 5.5$ , $P<0.05$ ),结果如图 1 所示。由此可见,COPD 组小鼠造模成功。

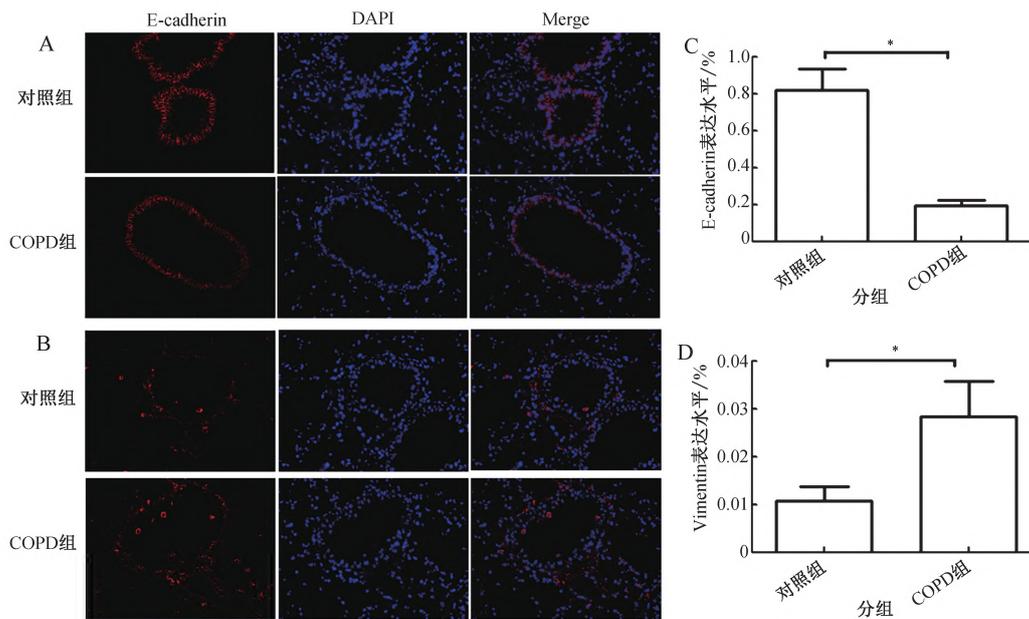


注:与对照组比较,COPD 组肺泡破坏指数和肺平均内衬间隔明显增大( $P<0.05$ )。

图 1 显微镜下气道形态(400 $\times$ )

### 2.2 COPD 小鼠气道上皮间质转化

小鼠气道组织切片经免疫荧光染色后,与对照组相比,COPD 组 E-cadherin+细胞减少,并且 Vimentin+细胞增多,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),结果如图 2 所示。说明 COPD 组气道出现了上皮间质转化的改变。



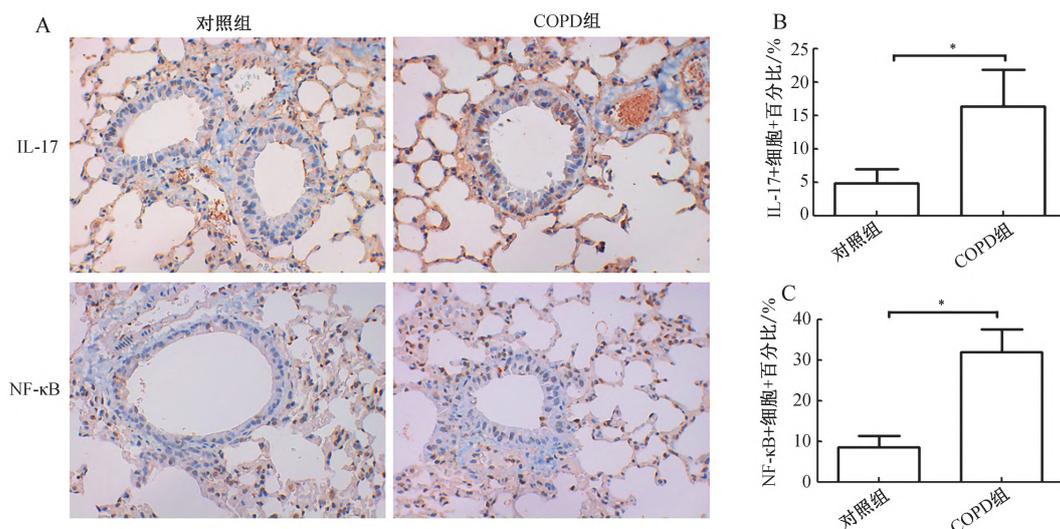
注:A. E-cadherin+细胞在气道的表达;B. Vimentin+细胞在气道的表达; C. E-cadherin 在气道表达的 IOD 值;D. Vimentin 在气道表达的 IOD 值。IOD: 累积光密度和视野下样品面积的比值。\*表示  $P<0.05$ 。

图 2 E-cadherin 和 Vimentin 在气道的表达 (400×)

### 2.3 COPD 小鼠气道 IL-17 和 NF-κB p65 表达增强

小鼠气道组织切片经免疫组织化学染色后, COPD 组气道 IL-17+细胞和 NF-κB p65+细胞均比对照明显增加, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 结果如图 3 所示。并且, 相关性分析结果显示, 小鼠气道 IL-17+细胞的表达与 NF-κB p65+细胞呈正相关 ( $r =$

$0.805, P<0.05$ )。此外, 小鼠气道 IL-17+细胞的表达与气道 E-cadherin+细胞呈负相关 ( $r = -0.802, P<0.05$ ), 但是与气道 Vimentin+细胞呈正相关 ( $r = 0.757, P<0.05$ )。与此相似, 小鼠气道 NF-κB p65+细胞的表达与气道 E-cadherin+细胞呈负相关 ( $r = -0.876, P<0.05$ ), 但是与气道 Vimentin+细胞呈正相关 ( $r = 0.818, P<0.05$ )。



注:A. IL-17 和 NF-κB 在气道的表达;B. IL-17+细胞数在气道的百分比;C. NF-κB+细胞在气道的百分比。\*表示  $P<0.05$ 。

图 3 IL-17 和 NF-κB 在气道的表达 (400×)

### 3 讨论

本研究发现,香烟诱导的 COPD 小鼠气道上皮发生明显的上皮间质转化改变,并且气道中 IL-17 和 NF-κB p65 的表达也同步增强;上皮间质转化与 IL-17、NF-κB p65 的表达呈正相关。以上结果提示,在香烟刺激发生的 COPD 中,气道 IL-17/NF-κB p65 通路可能促进气道上皮间质转化的发生。

本研究中,经香烟刺激后的小鼠肺部病理学检测结果显示,肺泡破坏指数和肺平均内衬间隔均比对照组明显增大,提示气道肺组织出现明显的破坏。肺泡破坏指数和肺平均内衬间隔增大,均为 COPD 气道肺组织的特征性的病理改变,说明小气道和肺泡组织发生明显的病理破坏,是 COPD 动物模型的重要病理特征<sup>[15]</sup>。因此,本研究的结果从病理组织学的角度证实了 COPD 小鼠造模成功。

上皮型钙黏蛋白 E-cadherin 是一种跨膜蛋白,主要在上皮细胞膜上表达,在黏附连接处将上皮细胞连接在一起,维持细胞的正常形态和细胞极性。在正常的上皮组织中,E-cadherin 是高表达的。上皮细胞中 E-cadherin 的下调会导致它介导的细胞黏附性降低,迁移和侵袭特性增加。因此,上皮细胞中 E-cadherin 表达降低是刺激启动上皮细胞向间质转化的活性信号,在上皮间质转化过程中的一个关键步骤,在这个过程中,接触抑制的丧失与促进细胞增殖与侵袭有关<sup>[16]</sup>。此外,波形蛋白 Vimentin 是一种 III 型中间丝蛋白。Vimentin 锚定和支撑间充质细胞质内的细胞器。在上皮间质转化中,Vimentin 的表达是上调的,通过改变细胞的形状和运动来促成上皮间质转化<sup>[17]</sup>。因此,E-cadherin 表达降低,同时 Vimentin 表达增强是支气管肺组织发生上皮间质转化的标志<sup>[18]</sup>。因此,本研究采用检测气道中 E-cadherin 和 Vimentin 的表达反映气道上皮是否发生上皮间质转化的情况。

本研究结果显示,COPD 小鼠气道中 E-cadherin+ 细胞表达明显减少,并且 Vimentin+ 细胞表达明显增多,说明在香烟刺激下,COPD 小鼠的气道发生明显的上皮间质转化。本研究重复了先前细胞体外实验<sup>[14]</sup>,结果与前人的研究<sup>[19-21]</sup>相似。上皮间质转化是肺癌早期发生时的重要病理改变之一<sup>[22]</sup>,在气道

上皮中,E-cadherin 表达下调,以及 Vimentin 表达上调,均与肺癌的发生密切相关<sup>[23-24]</sup>。值得注意的是,COPD 是发生肺癌的危险因素之一,COPD 患者发生肺癌的风险高于非 COPD 患者,并且 COPD 患者的肺功能越差越容易患肺癌<sup>[25-26]</sup>。但是,COPD 和肺癌之间直接的分子生物机制尚不明确。上皮间质转化是 COPD 患者易于发生肺癌的重要机制之一<sup>[26]</sup>。肺癌和 COPD 二者具有共同的致病因素——吸烟。香烟烟雾可以导致肺部屏障功能受损,并发生异常的慢性炎症反应。这种慢性炎症在肺部启动异常的组织修复过程,促使气道上皮细胞转化为具有侵袭性和转移癌症特性的间质表型,即上皮间质转化,从而使 COPD 具备发展为肺癌的潜在可能性<sup>[26]</sup>。由此可见,本研究结果为进一步研究 COPD 患者易感肺癌的分子生物机制提供了科学依据,有助于防治 COPD 患者发生肺癌,改善 COPD 患者预后。

本研究发现,COPD 小鼠气道 IL-17 和 NF-κB p65 的表达均增强,并且与上皮间质转化呈正相关。该结果提示,在 COPD 中气道 IL-17 和 NF-κB p65 的表达增高与气道发生上皮间质转化有关。先前的体外细胞实验<sup>[13]</sup>结果证实,IL-17 和香烟提取物可以通过活化 IL-17/NF-κB p65 通路,诱导小鼠原代支气管上皮细胞发生上皮间质转化。因此,本研究通过小鼠模型在体实验进一步证实,香烟刺激 COPD 小鼠,可能通过 IL-17/NF-κB p65 通路促进气道上皮间质转化的改变。既往的研究<sup>[4,27]</sup>发现,IL-17 与 COPD 和肺癌两种疾病的发病机制均有关系,可以促进这两种疾病的发生。另一方面,NF-κB p65 信号的活化,不仅可以促进 COPD 的发生<sup>[6]</sup>,而且也是肺癌发生和转移的关键节点<sup>[28-29]</sup>。如前所述,由于气道上皮发生上皮间质转化是 COPD 并发肺癌的潜在机制之一,本研究结果进一步提示,IL-17/NF-κB p65 通路活化可能是未来研究 COPD 并发肺癌的细胞内信号机制的方向之一。

### 4 结论

COPD 小鼠气道 IL-17/NF-κB p65 通路促进气道上皮发生上皮间质转化。本发现有助于进一步认识 COPD 气道重构的机制,为改善 COPD 炎症治疗

的困境以及预防 COPD 患者合并发生肺癌均可提供新的思路。

## 参考文献

- [1] WANG C, XU J Y, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706–1717.
- [2] SU X S, WU W J, ZHU Z X, et al. The effects of epithelial-mesenchymal transitions in COPD induced by cigarette smoke: an update [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 225.
- [3] SALAZAR Y, ZHENG X, BRUNN D, et al. Microenvironmental Th9 and Th17 lymphocytes induce metastatic spreading in lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3560–3575.
- [4] HENEN C, JOHNSONE A, WIESEL S. Unleashing the power of IL-17: a promising frontier in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment [J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e41977.
- [5] MA R, SU H L, JIAO K P, et al. Association between IL-17 and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 1681–1690.
- [6] BARANASIC J, NIAZI Y, CHATTOPADHYAY S, et al. Germline variants of the genes involved in NF- $\kappa$ B activation are associated with the risk of COPD and lung cancer development [J]. *Acta Pharm*, 2023, 73(2): 243–256.
- [7] ZHAO Z J, TONG Y Q, KANG Y T, et al. Sodium butyrate (SB) ameliorated inflammation of COPD induced by cigarette smoke through activating the GPR43 to inhibit NF- $\kappa$ B/ MAPKs signaling pathways [J]. *Mol Immunol*, 2023, 163: 224–234.
- [8] ZHAO K S, DONG R, YU Y F, et al. Cigarette smoke-induced lung inflammation in COPD mediated via CCR1/ JAK/STAT/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Aging*, 2020, 12 (10): 9125–9138.
- [9] MA C H, LIAO K X, WANG J, et al. L-arginine, as an essential amino acid, is a potential substitute for treating COPD via regulation of ROS/NLRP3/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 152.
- [10] TUY H, GUO Y, JI S, et al. The influenza A virus H3N2 triggers the hypersusceptibility of airway inflammatory response via activating the lncRNA TUG1/miR-145-5p/NF- $\kappa$ B pathway in COPD [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 604590.
- [11] YUAN J Q, LI X Y, FANG N, et al. Perillaleaf extract (PLE) attenuates COPD airway inflammation via the TLR4/syk/PKC/NF- $\kappa$ B pathway in vivo and in vitro [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 763624.
- [12] WANG X T, HUANG L L, JIANG S, et al. Testosterone attenuates pulmonary epithelial inflammation in male rats of COPD model through preventing NRF1-derived NF- $\kappa$ B signaling [J]. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13(2): 128–140.
- [13] MA L B, JIANG M, ZHAO X L, et al. Cigarette and IL-17A synergistically induce bronchial epithelial-mesenchymal transition via activating IL-17R/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 26.
- [14] CHU S Y, MA L B, WU Y S, et al. C-EBP $\beta$  mediates in cigarette/IL-17A-induced bronchial epithelial-mesenchymal transition in COPD mice [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 376.
- [15] SERBANK A, PETRACHE I. Mouse models of COPD [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1809: 379–394.
- [16] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178–96.
- [17] OHARA M, OHARA K, KUMAI T, et al. Phosphorylated vimentin as an immunotherapeutic target against metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(6): 989–999.
- [18] ZHOU H, ZHANG Q, LIU C, et al. NLRP3 inflammasome mediates abnormal epithelial regeneration and distal lung remodeling in silica-induced lung fibrosis. *Int J Mol Med*. 2024; 53(3): 25.
- [19] SU X S, WU W J, ZHU Z X, et al. The effects of epithelial-mesenchymal transitions in COPD induced by cigarette smoke: an update [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 225.
- [20] MILARA J, PEIRÓ T, SERRANO A, et al. Epithelial to mesenchymal transition is increased in patients with COPD and induced by cigarette smoke [J]. *Thorax*, 2013, 68(5): 410–420.
- [21] MILARA J, PEIRÓ T, SERRANO A, et al. Roflumilast N-oxide inhibits bronchial epithelial to mesenchymal transition induced by cigarette smoke in smokers with COPD [J].

- Pulm Pharmacol Ther, 2014, 28(2):138-148.
- [22] LUO T, WANG L, WU P, et al. Downregulated vimentin and upregulated E-cadherin in T1 stage non-small-cell lung cancer; does it suggest a mesenchymal-epithelial transition? [J]. Neoplasia, 2017, 64(5):693-699.
- [23] GOTOH-SAITO S, SADATO D, SHIBASAKI F. INT6/eIF3e represses E-cadherin expression through HIF2 $\alpha$  in lung carcinoma A549 cells [J]. Genes Cells, 2022, 27(12):689-705.
- [24] CHIOU W C, HUANG C, LIN Z J, et al.  $\alpha$ -viniferin and  $\epsilon$ -viniferin inhibited TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion in lung cancer cells through downregulation of vimentin expression [J]. Nutrients, 2022, 14(11):2294.
- [25] CARR L L, JACOBSON S, LYNCH D A, et al. Features of COPD as predictors of lung cancer [J]. Chest, 2018, 153(6):1326-1335.
- [26] QI C, SUN S W, XIONG X Z. From COPD to lung cancer; mechanisms linking, diagnosis, treatment, and prognosis [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17:2603-2621.
- [27] LIU L, LIU R, WEI C, et al. The role of IL-17 in lung cancer growth [J]. Cytokine, 2023, 169:156265.
- [28] LIU X, LIU X, ZHUO C, et al. NAT10 promotes malignant progression of lung cancer via the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Discov Med, 2023, 35(179):936-945.
- [29] SHI G, HU Y. TNFR1 and TNFR2, Which link NF- $\kappa$ B activation, drive lung cancer progression, cell dedifferentiation, and metastasis [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(17):4299.

[收稿日期:2023-12-25]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:李佳睿]