

慢性阻塞性肺疾病中程序性细胞死亡的研究进展

杨 柳¹, 郝 璐^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院呼吸内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2026年3月13日; 录用日期: 2026年4月6日; 发布日期: 2026年4月14日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限为特征的进行性肺部疾病,其发病机制复杂,涉及多种细胞和分子过程。程序性细胞死亡(PCD),包括细胞凋亡、铁死亡、细胞焦亡、自噬、铜死亡、泛凋亡、失巢凋亡和坏死性凋亡等,在COPD的发生发展中扮演着关键角色。香烟烟雾等有害刺激因素可诱导肺部结构细胞(如肺泡上皮细胞和内皮细胞)发生PCD,导致肺实质破坏和气道重塑,最终引起气流受限。深入理解COPD中不同PCD的机制,以及它们与炎症、氧化应激和纤维化等其他病理过程的相互作用,对于开发新的诊断和治疗策略至关重要。目前,针对PCD通路中关键分子和信号通路的调控已成为COPD治疗研究的热点,一些潜在的生物标志物和治疗靶点也逐渐被发现。靶向干预氧化应激和表观遗传调控通路可能成为潜在治疗策略,故本综述对近年来关于COPD中PCD的作用机制、潜在治疗靶点进行讨论。

关键词

慢性阻塞性肺病, 程序性细胞死亡, 细胞凋亡

Research Progress on Programmed Cell Death in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Liu Yang¹, Lu Hao^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Respiratory Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: March 13, 2026; accepted: April 6, 2026; published: April 14, 2026

*通讯作者。

文章引用: 杨柳, 郝璐. 慢性阻塞性肺疾病中程序性细胞死亡的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2805-2815.
DOI: 10.12677/acm.2026.1641535

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive lung disorder characterized by airflow limitation, with a complex pathogenesis involving multiple cellular and molecular processes. Programmed cell death (PCD), including apoptosis, ferroptosis, pyroptosis, autophagy, cuproptosis, panoptosis, anoikis, and necroptosis, plays a critical role in the onset and progression of COPD. Harmful stimuli such as cigarette smoke can induce PCD in structural lung cells—including alveolar epithelial cells and endothelial cells—leading to parenchymal destruction and airway remodeling, ultimately resulting in airflow limitation. A deeper understanding of the distinct mechanisms underlying each form of PCD in COPD, as well as their interactions with other pathological processes—including inflammation, oxidative stress, and fibrosis—is essential for developing novel diagnostic and therapeutic strategies. Currently, modulation of key molecules and signaling pathways within programmed cell death (PCD) pathways has become a major focus in COPD therapeutic research, and several potential biomarkers and therapeutic targets have been progressively identified. Targeted interventions against oxidative stress and epigenetic regulatory pathways represent promising therapeutic strategies; therefore, this review discusses recent advances in the mechanistic roles of PCD in COPD and its potential therapeutic targets.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Programmed Cell Death, Apoptosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺是由多种细胞类型组成的重要器官,持续暴露于有害吸入物中,如空气污染物、颗粒物、感染因子和香烟烟雾(cigarette smoke, CS) [1]。肺稳态的慢性和持续性破坏可导致不可逆的形态和功能病理学改变,进而引发慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 简称“慢阻肺”)[2]。COPD的特征是小气道气流阻力增加,同时伴随组织实质破坏,最终导致肺气肿[3]。2021年COPD是全球第四大死亡原因,造成350万人死亡,约占全球死亡总数的5% [4]。由于程序性或偶然性细胞死亡介导的炎症机制的激活[5],这些病理特征继续进行性恶化。目前可用的治疗方法,如支气管扩张剂和类固醇,仅能通过支气管平滑肌松弛和抑制炎症提供症状缓解[6]。因此,尚需寻找能阻止结构性肺气肿和气流阻塞的进行性炎症机制的有希望的治疗靶点,以满足当前的医疗需求。

程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)是细胞按照特定的遗传程序和信号途径主动死亡的一种过程,是机体协调、清除不再需要的细胞的主要方式[7]。PCD是一种独特的遗传和生化途径,几乎对所有的生命体都是必不可少的。它不仅参与多细胞生物的发育过程,而且对各种疾病的免疫反应,如感染和细胞功能障碍也至关重要。近年来,各种形式的细胞死亡模式,如失巢凋亡[8]、细胞凋亡[9]、铁死亡[10]、自噬[11]、焦亡[12]、坏死性凋亡[13]、铜死亡[14]和泛凋亡[15]已被详细描述。PCD通过调控肺组织破坏和炎症反应,导致COPD的特征性改变,如肺气肿和小气道重塑,这表明其在COPD的发生和发展中起核心作用。细胞凋亡在COPD的研究较为广泛。近年研究表明,铁死亡和铜死亡等新型PCD形式与COPD的氧化应激和代谢紊乱密切相关。越来越多的研究表明,PCD与慢阻肺的发生发展密切相关,

本综述对常见的几种 PCD 在 COPD 中作用机制、相关信号通路和分子调控因子以及潜在的治疗方法的研究进展进行汇总及讨论, 以期 COPD 的临床防治提供理论支撑。

2. PCD 在 COPD 中的作用机制

COPD 是一种以气流受限为特征的进展性肺部疾病, 伴随呼吸困难、慢性咳嗽和痰液产生。肺实质破坏和气道重塑是其主要病理特征, PCD 在其中发挥重要作用。PCD 导致肺弹性丧失和气道阻力增加, 引发特征性气流受限。炎症、氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失衡及宿主防御受损进一步加剧疾病进程。

2.1. 细胞凋亡和铁死亡

细胞凋亡是一种由氧化应激和炎症触发的 PCD 形式, 以细胞收缩和 DNA 片段化为特征, 导致上皮和内皮细胞丢失, 破坏肺组织功能[16]。异常凋亡调控加剧 COPD 的气道炎症、肺泡破坏及肺功能下降。铁死亡通过铁稳态失衡和脂质过氧化加重细胞损伤, 影响气道上皮损伤和炎症反应[17]。p53 作为肿瘤抑制蛋白, 在 CS 诱导的 COPD 中通过 p53-PAI-1 信号轴促进肺上皮细胞(alveolar epithelial cells, AECs)凋亡, COPD 患者肺组织中 p53 和 PAI-1 表达升高, SP-C 水平降低, 肺泡间隔完整性受损[18]。CS 诱导的氧化应激通过 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)介导 B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)启动子高甲基化, 降低 Bcl-2 表达, 加剧肺细胞凋亡。抗氧化剂或 DNMT1 阻断可改善肺功能, 减轻肺气肿[19]。CS 诱导的铁死亡通过谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione Peroxidase 4, GPX4)和核受体共激活因子 4(Nuclear Receptor Coactivator 4, NCOA4)调控。COPD 样本显示 GPX4 减少、NCOA4 增加, 增强铁死亡[17]。Nrf2 通过抗氧化应激保护 COPD, 但在 COPD 患者中表达下调, 启动子甲基化抑制 Nrf2/GPX4 通路, 促进铁死亡[20]。靶向 Nrf2/GPX4 通路可能为 COPD 治疗提供新策略。脂质运载蛋白 2(LCN2)在 COPD 中上调, 抑制 LCN2 可逆转 CS 诱导的凋亡和铁死亡, 提示其为潜在治疗靶点[21]。

2.2. 细胞焦亡

细胞焦亡是一种炎症性程序性细胞死亡, 由 caspase-1/4/5/11 激活, 特征为细胞肿胀、质膜裂解和促炎物质(如 IL-1 β 、IL-18)释放, 放大 COPD 的炎症反应[22]。CS 诱导的活性氧(ROS)通过激活 NOD 样受体蛋白-3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体触发细胞焦亡, 加剧气道炎症和肺组织损伤[23]。

研究表明, COPD 患者肺组织中 NLRP3 炎症小体相关蛋白(如 caspase-1、IL-1 β)表达显著上调, 而在 CS 暴露的 COPD 小鼠模型中, 抑制 NLRP3 可显著降低促炎因子水平, 改善肺组织炎症和气道重塑[24]。髓样细胞触发受体-1(Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1, TREM-1)通过诱导 NLRP3 炎症小体激活促进巨噬细胞焦亡, 抑制 TREM-1 可减少 COPD 小鼠肺组织中促炎因子(如 TNF- α 、IL-6)表达, 降低细胞焦亡水平, 从而减轻炎症反应[25]。此外, 核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)在调控细胞焦亡中具有重要作用。研究发现, 激活 Nrf2/HO-1 通路通过抑制 NLRP3 介导的焦亡显著缓解 COPD 炎症反应[26]。在生物信息学分析中, 基于 FDR < 0.05 的差异表达分析, 鉴定出 8 个上调基因(CASP4, CASP5, CHMP7, GZMB, IL1B, AIM2, CASP6, GSDMC)和 1 个下调基因(PLCG1)与 COPD 相关。这些基因与炎症小体激活和免疫细胞浸润密切相关, 为 COPD 的精准治疗提供了潜在靶点[27]。未来研究需深入探索 NLRP3 炎症小体与 TREM-1、Nrf2 等信号通路的交互作用, 以开发靶向细胞焦亡的治疗策略。

2.3. 自噬

自噬是一种进化上高度保守的细胞过程, 通过溶酶体途径降解受损细胞器及异常蛋白质以维持细胞稳态[28], 在 COPD 中, 自噬通过调控细胞稳态与炎症反应发挥双向调节作用[29]。磷脂酰肌醇 3-激酶

(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是自噬的关键调节途径。在 PM2.5 诱导的 COPD 小鼠模型中, PI3K 抑制剂 PF-04979064 通过下调 PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 表达, 增加肺泡上皮细胞凋亡, 同时减少自噬水平。相反, 体外实验表明, 激活 PI3K/AKT/mTOR 通路可通过促进自噬减轻肺泡上皮细胞凋亡, 改善 COPD 模型的病理特征[30]。三结构域蛋白 13 (tripartite motif-containing protein 13, TRIM13)作为新型调控因子在 COPD 中受到关注。研究发现, COPD 患者和小鼠肺组织中 TRIM13 表达显著下调, 与内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和内质网自噬(ER-phagy)水平升高相关。机制研究表明, TRIM13 通过调控 ERS 和 ER-phagy 减轻肺泡上皮细胞损伤, 提示其为潜在治疗靶点[31]。此外, 香烟烟雾提取物(CSE)通过溶酶体降解溶酶体降解溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosomal-associated membrane protein 2, LAMP-2A)抑制分子伴侣介导的自噬, 加速肺上皮细胞衰老和凋亡。实验证实, 阻断 LAMP-2A 降解或上调其表达可恢复自噬水平, 缓解 COPD 病理进程[32]。自噬在 COPD 中的作用因环境刺激和细胞类型而异。未来研究需进一步阐明 PI3K/AKT/mTOR 通路与 TRIM13、LAMP-2A 等分子在自噬调控中的交互机制, 以及自噬与凋亡、细胞衰老的交叉调控, 为 COPD 治疗提供新视角。

2.4. 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种遗传编程的 PCD 形式, 以受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)/受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)/混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)信号通路为核心, 在 COPD 中驱动气道炎症和肺组织重塑[33]。COPD 患者肺组织中 MLKL、pRIPK3 和 pMLKL 表达显著升高, 基因敲除实验证实 RIPK3 或 MLKL 缺失可减轻气道炎症, MLKL 缺失更能阻断肺气肿病理[33]。在 COPD 患者多种肺细胞中表达上调, 其激酶抑制可改善气道重塑和肺气肿[34]。此外, miR-21/TNFR1 轴促进坏死性凋亡和 COPD 炎症, miR-21 抑制剂可逆转这些效应[35]。靶向 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路或 miR-21/TNFR1 轴有望成为 COPD 治疗新策略。

2.5. 铜死亡

铜死亡是一种新型 PCD 形式, 与铜离子蓄积和代谢紊乱相关, 在 COPD 中主要影响肺泡巨噬细胞功能[36], COPD 患者及 CS 暴露小鼠的肺泡巨噬细胞中, 谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)表达显著下调, 导致三羧酸循环(TCA)异常, 铜离子蓄积, 诱导铜死亡。GLS 表达水平与肺功能指标(如 FEV1)显著相关, 提示其作为 COPD 诊断标志物和治疗靶点的潜力[36]。此外, 二氢硫辛酰胺脱氢酶(dihydroliipoamide dehydrogenase, DLD)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)在 COPD 气道上皮细胞中异常表达, 作为促凋亡介质参与铜死亡调控。CS 暴露进一步上调 DLD 和 CDKN2A 表达, COPD 模型大鼠中也观察到类似现象。铜调节基因的异常相互作用可能驱动 COPD 病理进程, 但其具体调控机制仍需深入研究[37]。铜死亡的发现为 COPD 发病机制提供了新视角, 靶向 GLS 或铜离子代谢可能成为新型治疗策略。

2.6. 泛凋亡

泛凋亡是一种整合焦亡、凋亡和坏死性凋亡的炎症性 PCD 形式, 通过信号通路协同放大免疫炎症反应, 在 COPD 中发挥重要作用[38]。生物信息学分析鉴定出 PYCARD (PYD and CARD domain containing, ASC 蛋白编码基因)为 COPD 中泛凋亡的关键基因。PYCARD 与 NOD 样受体信号通路正相关, 促进免疫细胞(如 T 细胞、巨噬细胞)浸润。COPD 小鼠模型中, PYCARD 显著激活, 主要通过靶向泛凋亡驱动炎症和肺组织损伤[39]。研究表明, PYCARD 通过调控 NLRP3 炎症小体、caspase-8 和 RIPK3 等分子整

合多种 PCD 途径, 在 COPD 中形成炎症级联效应[39]。CTD 数据库分析进一步验证了 PYCARD 在呼吸道疾病中的作用, 提示其作为 COPD 生物标志物的潜力。然而, PYCARD 与铜死亡等其他 PCD 形式的交互作用及其在 COPD 中的精确调控网络仍需进一步探索。

2.7. 失巢凋亡

失巢凋亡是由细胞与细胞外基质脱离诱导的 PCD 形式, 在 COPD 中小气道上皮细胞中具有重要作用[40]。研究通过生物信息学筛选发现, 腱调蛋白(tenomodulin, TNMD)和长链非编码 RNA 00656 (long intergenic non-coding RNA 00656, LINC00656)与 COPD 失巢凋亡抵抗相关。TNMD 与免疫细胞浸润(活化 CD4+记忆 T 细胞、M1 型巨噬细胞、NK 细胞)显著相关, 通过诱导小气道上皮细胞失巢凋亡抵抗促进 COPD 进展, TNMD 调控炎症和凋亡信号通路, 影响气道微环境稳态[40]。LINC00656 的作用尚不完全明确, 但其表达异常可能与 TNMD 协同调控失巢凋亡抵抗。COPD 患者肺组织中, TNMD 表达上调与气道重塑和炎症反应加剧相关。未来研究需进一步阐明 TNMD 和 LINC00656 的分子机制, 验证其在 COPD 不同阶段的作用及作为治疗靶点的潜力。

2.8. COPD 程序性细胞死亡网络的整合机制与治疗策略

COPD 中程序性细胞死亡网络呈现五大核心特征: 其一, 高度互联性——香烟烟雾通过 ROS 和 DNMT1 同时激活凋亡、铁死亡、焦亡及坏死性凋亡等多条通路, 形成并行而非串行的协同激活模式[17]; 其二, 双向调控节点——Nrf2/p53 分子开关、自噬及 TRIM13 等关键节点兼具保护性与损伤性双重角色, 其效应取决于应激时相与强度[20]; 其三, 代谢-死亡耦合——铁死亡与铜死亡的发现揭示代谢重编程是 PCD 调控的底层逻辑[17], GLS 表达下调导致 TCA 循环障碍和铜离子蓄积, 间接促进铜死亡并影响细胞能量供应[36]; 其四, 表观遗传锁定——DNMT1 介导的 Bcl-2 和 Nrf2 启动子甲基化形成“病理记忆”, 即使烟雾暴露终止仍持续驱动 PCD 网络失衡, 解释 COPD 的不可逆进展; 其五, 炎症放大循环——坏死性凋亡与焦亡通过 DAMPs 释放和 NLRP3 激活形成正反馈, 经 PYCARD 整合为泛凋亡(PANoptosis), 驱动急性加重期的炎症风暴。这一整合分析提示, COPD 的治疗策略需从单一通路阻断转向网络整体重塑, 核心在于恢复 Nrf2/p53 稳态、修复自噬流、阻断泛凋亡炎症放大效应, 并针对疾病不同阶段实施精准干预。

3. COPD 治疗中程序性细胞死亡途径的潜在治疗靶点

3.1. 细胞凋亡

3.1.1. Cullin-1 和 p53 途径

Cullin-1 (CUL1)是泛素-蛋白酶体系统的关键组分, 参与蛋白质降解调控。在 COPD 患者肺组织及 CS 诱导的体内外模型中, CUL1 表达显著下调。研究表明, CUL1 过表达可增强支气管上皮细胞活力, 抑制 CS 诱导的细胞凋亡, 并减少炎症因子(如 IL-6、TNF- α)和氧化应激标记物(如 ROS)的表达。这些保护效应通过抑制 p53 信号通路实现, 而 p53 激动剂 nutlin-3 可逆转 CUL1 的抗凋亡作用, 提示 CUL1-p53 轴在 COPD 病理中的关键作用[41]。然而, CUL1 调控 COPD 炎症和细胞死亡的具体分子机制尚未完全阐明, 未来需探索其与其他 PCD 途径的交互作用以评估其治疗潜力。

3.1.2. BMP7 和 MKK7/JNK2 信号通路

骨形态发生蛋白 7 (Bone Morphogenetic Protein 7, BMP7)是转化生长因子- β (TGF- β)超家族成员, 调控细胞增殖、分化和凋亡。在 COPD 患者气道上皮细胞中, BMP7 表达显著上调。研究发现, BMP7 过表达通过激活 MKK7/JNK2 信号通路, 诱导钙蛋白酶 I 表达, 促进支气管上皮细胞凋亡, 加剧气道损伤。

BMP7 的促炎和抗炎作用因微环境而异,其在 COPD 中的双重功能需进一步研究以明确其治疗潜力[42]。此外, Smad5 作为 BMP 信号通路的关键效应因子,可能通过调控肺组织重塑和炎症在 COPD 病理中发挥作用,提示 BMP 通路与其他信号网络的交互是未来研究的重点[43]。

3.1.3. HMGB1 和 NF- κ B 信号通路

高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)是一种损伤相关分子模式(DAMP)分子,在 COPD 中通过激活 NF- κ B 信号通路和趋化因子(如 CXCL8)信号放大炎症反应[44]。HMGB1 在 CS 暴露的巨噬细胞和肺上皮细胞中表达上调,促进巨噬细胞向促炎表型(M1)极化,释放 IL-1 β 和 TNF- α , 加剧气道炎症。研究表明,抑制 HMGB1 可显著降低 NF- κ B 活性,减少炎症因子表达,改善 COPD 小鼠模型的肺功能,提示 HMGB1-NF- κ B 轴为潜在治疗靶点[45]。未来需开发特异性 HMGB1 抑制剂并验证其在 COPD 临床治疗中的安全性和疗效。

3.2. 细胞焦亡

细胞焦亡是一种炎症性 PCD,由 NLRP3 炎症小体激活介导,导致 caspase-1 依赖性 IL-1 β 和 IL-18 成熟与释放,伴随细胞膜破裂和促炎物质溢出[46]。在 COPD 患者肺组织和 CS 暴露模型中,NLRP3 炎症小体相关蛋白(如 ASC、caspase-1)表达显著上调,提示 NLRP3 作为诊断标志物和治疗靶点的潜力[46]。研究发现,核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)通过上调血红素加氧酶-1 (HO-1)表达抑制 NLRP3 炎症小体活性,显著缓解 CS 诱导的细胞焦亡和肺部炎症。Nrf2/HO-1 通路的激活在 COPD 小鼠模型中改善肺功能,减少气道重塑,提示其为有前景的治疗策略[26]。未来研究应聚焦于开发 Nrf2 激动剂,优化其靶向肺组织的特异性和生物利用度。

3.3. 自噬

自噬是一种通过溶酶体降解细胞质成分的保守过程,在 COPD 中通过维持细胞稳态和调控炎症发挥保护作用[47] [48]。激活自噬可增强肺上皮细胞抗 CS 诱导的凋亡能力,减少组织损伤,改善肺功能,提示自噬为 COPD 潜在治疗靶点[62]。生物信息学分析鉴定出 40 个 COPD 相关自噬基因,包括 HIF1A、CDKN1A、BAG3、ERBB2 和 ATG16L1,这些基因通过调控自噬-凋亡平衡影响 COPD 进展[49]。此外,FUN14 结构域含蛋白 1 (FUNDC1)通过与动力相关蛋白 1 (DRP1)相互作用调控线粒体自噬。在 CS 暴露的支气管上皮细胞和 COPD 小鼠模型中,FUNDC1 沉默抑制线粒体自噬和细胞凋亡,显著减缓疾病进展,提示 FUNDC1 为新型治疗靶点[50]。未来需进一步阐明自噬基因网络的调控机制,开发靶向自噬的药物以优化 COPD 治疗效果。

3.4. 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种遗传编程的 PCD 形式,通过 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路驱动 COPD 中的气道炎症和肺泡破坏。研究表明,CS 暴露前使用坏死性凋亡抑制剂可降低肺弦长和肺泡面积,减缓 COPD 小鼠肺气肿恶化[51]。线粒体自噬蛋白 PINK1、坏死性凋亡调节因子 RIP3 和分裂调节因子 Drp1 在 COPD 肺组织中表达上调,CS 通过激活线粒体自噬和坏死性凋亡加剧细胞死亡。靶向 Drp1 的抑制剂 Mdivi-1 显著减轻 CS 诱导的肺损伤,提示其治疗潜力[52]。褪黑素和茶黄素-3,3'-双没食子酸(Theaflavin-3,3'-digallate, TF3)通过抑制 RIPK3/MLKL 通路减少 CS 或 LPS 诱导的肺部炎症和肺气肿,改善肺功能[53] [54]。miR-21 在 COPD 患者肺组织和 CS 暴露的支气管上皮细胞中表达显著升高,通过靶向 TNFR1 激活 p-MLKL 和钙蛋白酶 I,促进程序性坏死和凋亡。敲除 miR-21 降低炎症因子(TNF- α , IL-1 β , IL-6)和 DAMP 分子(如 HMGB1)水平,改善 COPD 小鼠模型的症状,提示 miR-21 为关键治疗靶点[35]。此外,脂肪甘油三酯

酶(ATGL)与 CD36 形成正反馈环路,通过 ZBP1 诱导坏死性凋亡抑制肺再生[55]。靶向 ATGL-CD36-ZBP1 轴可显著改善 COPD 病理,提示其为新型治疗策略。

3.5. 铜死亡

铜死亡是一种与线粒体代谢紊乱相关的 PCD 形式,涉及铜离子(Cu^{2+})蓄积。 Cu^{2+} 通过 Parkin/PINK1 途径诱导线粒体自噬,增加活性氧、乳酸脱氢酶和促凋亡因子(如 Bax、caspase3、Cyt C)表达,降低谷胱甘肽和线粒体膜电位,呈剂量依赖性促进细胞死亡[56]。在 COPD 中,铜调节基因(CRGs)如 DLST、GLS、LIPT1、MTF1 和 PDHB 表达异常,显示出较高的诊断价值,提示其为候选治疗靶点[57]。铜依赖性酶 LOX 家族(LOX, LOXL1-4)通过促进胶原蛋白和弹性蛋白交联,加剧肺组织重塑。 Cu^{2+} 通过 LOXL2 激活 TGF- β /Smad 通路,促进肺成纤维细胞活化,导致肺纤维化并加重 COPD [58]。DLD 和 CDKN2A 在 COPD 气道上皮细胞中异常表达,受 CS 诱导进一步上调,与肺衰老相关,CDKN2A 作为铜死亡调节因子在 COPD 中尤为关键[37]。靶向铜代谢基因的干预可能为 COPD 治疗开辟新途径,但其具体调控机制和交互作用需进一步研究。

3.6. 泛凋亡

泛凋亡是一种整合细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡的炎症性 PCD 形式,在 COPD 中通过放大免疫炎症反应驱动疾病进展。研究通过生物信息学分析发现, PYCARD (ASC 蛋白编码基因)是 COPD 中泛凋亡的关键调节因子,与 C 型凝集素受体信号通路、炎症和代谢通路显著相关。PYCARD 在 COPD 患者肺组织和 CS 暴露小鼠模型中表达上调,促进免疫细胞(如 T 细胞、巨噬细胞)浸润,提示其作为诊断标志物和治疗靶点的潜力[39]。PYCARD 通过调控 NLRP3 炎症小体和 RIPK3 等分子整合多种 PCD 信号,未来需进一步探索其与其他 PCD 形式的交互网络以优化靶向治疗策略。

3.7. 临床转化面临的挑战: 靶向递送与安全风险

尽管靶向 PCD 途径在 COPD 治疗中展现出巨大潜力,但其临床转化仍面临两大核心挑战:实现肺部特异性递送以规避全身性副作用,以及评估药物的长期安全性与脱靶风险。吸入给药(如雾化、干粉吸入)是实现肺部靶向的最直接策略,结合脂质体、聚合物纳米颗粒或外泌体等载体系统,可进一步提高药物在气道上皮细胞、肺泡巨噬细胞或肺成纤维细胞中的特异性分布[3] [59] [60]。研究表明,具有纳米-微米复合结构的吸入式颗粒可实现约 2.5 μm 的质量中值空气动力学直径,细颗粒分数高达 58%,显著提高药物在肺部的滞留时间并降低全身暴露量[3]。此外,仿生纳米载体(如中性粒细胞膜包被纳米颗粒)可保留膜蛋白功能,实现黏液穿透和炎症因子中和,进一步提高递送效率[59]。然而,PCD 相关靶点(如 NLRP3、p53、Nrf2、RIPK3、PYCARD 等)在正常生理过程中参与宿主防御、组织修复和细胞稳态维持,系统性或长期抑制可能增加感染易感性、肿瘤风险或影响组织修复能力[61]。临床实践中,生物制剂如度普利尤单抗(dupilumab)的应用已证实,仅在严格筛选的 2 型炎症型 COPD 患者(嗜酸性粒细胞 ≥ 300 个/ μL)中使用,可在减少急性加重的同时控制感染风险[62]。因此,未来的研究需聚焦于开发肺特异性递送系统(如表面活性蛋白或整合素靶向修饰)、优化给药方案(如间歇给药或低剂量联合治疗),并结合生物标志物驱动的分层治疗策略,以实现精准干预。通过上述综合策略,有望在最大化抗炎和抗重塑效果的同时,最小化潜在不良反应,推动 PCD 靶向治疗在 COPD 临床实践中的转化应用。

4. 小结与展望

综上所述,慢性阻塞性肺疾病(COPD)中的程序性细胞死亡(PCD)并非孤立事件,而是通过共享调控节点(如 Nrf2/p53、DNMT1)、交叉信号通路(如 RIPK3、NLRP3)及代谢-死亡耦合机制(如铁死亡、铜死

亡)形成高度互联的网络,其中 DNMT1 介导的表观遗传“病理记忆”为疾病的不可逆进展提供了分子解释。细胞凋亡、焦亡、自噬、坏死性凋亡、铜死亡、泛凋亡及失巢凋亡等多种 PCD 形式均在 COPD 病理进程中发挥重要作用,其关键调控分子(如 CUL1、FUNDC1、NLRP3、RIPK3、GLS、PYCARD 等)显示出作为诊断标志物和治疗靶点的潜力。然而,临床转化仍面临肺部特异性递送、长期安全性及脱靶风险等核心挑战。未来研究应聚焦于:① 结合单细胞多组学技术解析 PCD 网络的时空动态与交互机制;② 开发智能吸入递送平台及仿生纳米载体实现细胞特异性靶向;③ 探索基于分子分型的联合治疗与阶段特异性干预策略;④ 推进生物标志物驱动精准治疗以应对 COPD 的高度异质性;⑤ 建立系统性的安全性评估体系,优化给药方案以平衡疗效与风险。通过上述综合策略,有望实现从“单一通路阻断”向“网络整体重塑”的转变,推动 PCD 靶向治疗从基础研究向临床应用的转化,为 COPD 患者提供更为精准、有效的疾病修饰治疗方案。

致谢

感谢郝璐教授在综述撰写过程中给予的悉心指导与宝贵建议。感谢所有为本综述所引用研究成果做出贡献的研究者,正是他们的工作为本综述提供了坚实的理论基础。同时,向长期致力于 COPD 发病机制与治疗研究的科研工作者致以诚挚的敬意。

基金项目

内蒙古医科大学“科技百万工程”项目(YKD2020KJBW(LH)041)。

利益声明

作者声明,本文的撰写未受到任何商业或财务关系的影响,不存在潜在的利益冲突。本文所引用的研究成果均来自自己发表的学术文献,作者未接受任何可能影响研究客观性的资助或报酬。

参考文献

- [1] Yan, L., Guo, H., Fu, J. and Zhou, T. (2025) Overlapping Exposure to Cigarette Smoke and Particulate Matter Does Not Have a Direct Additive Effect on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*, **3**, 60-62. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2025.02.006>
- [2] MacNee, W. (2005) Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **2**, 258-266. <https://doi.org/10.1513/pats.200504-045sr>
- [3] Li, N., Li, X., Tan, S., Hao, D., Wang, Z., Fang, S., et al. (2025) An Inhalable Composite Particulate System for Targeted Delivery of Therapeutics Deep into Small Airways: *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, **683**, Article 126053. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.126053>
- [4] WHO (2026) Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- [5] Xue, J., Wang, C. and Fan, H. (2026) The Role of Programmed Cell Death in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From Pathogenesis to Treatment. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article ID: 1715665. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1715665>
- [6] Bakakos, A., Sotiropoulou, Z., Anagnostopoulos, N., Vontetsianos, A., Cholidou, K., Papaioannou, A.I., et al. (2025) Anti-Inflammatory Agents for the Management of COPD-Quo Vadis? *Respiratory Medicine*, **248**, Article 108396. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108396>
- [7] Qian, S., Long, Y., Tan, G., Li, X., Xiang, B., Tao, Y., et al. (2024) Programmed Cell Death: Molecular Mechanisms, Biological Functions, Diseases, and Therapeutic Targets. *MedComm*, **5**, e70024. <https://doi.org/10.1002/mco2.70024>
- [8] Zhou, N., Peng, L., Luo, Q., Yin, T., Sun, H., Zhang, Y., et al. (2025) FerrDb V3: Expanding the Manually Curated Resource for Regulators and Disease Associations from Ferroptosis to Regulated Cell Death. *Nucleic Acids Research*, **54**, D572-D582. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1119>
- [9] Elmore, S. (2007) Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, **35**, 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>

- [10] Yu, S., Jia, J., Zheng, J., Zhou, Y., Jia, D. and Wang, J. (2021) Recent Progress of Ferroptosis in Lung Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, D572-D582. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.789517>
- [11] Mizushima, N. (2007) Autophagy: Process and Function. *Genes & Development*, **21**, 2861-2873. <https://doi.org/10.1101/gad.1599207>
- [12] Bergsbaken, T., Fink, S.L. and Cookson, B.T. (2009) Pyroptosis: Host Cell Death and Inflammation. *Nature Reviews Microbiology*, **7**, 99-109. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2070>
- [13] Pasparakis, M. and Vandenabeele, P. (2015) Necroptosis and Its Role in Inflammation. *Nature*, **517**, 311-320. <https://doi.org/10.1038/nature14191>
- [14] Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., Dreishpoon, M., Verma, A., Abdusamad, M., et al. (2022) Copper Induces Cell Death by Targeting Lipoylated TCA Cycle Proteins. *Science*, **375**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>
- [15] Malireddi, R.K.S., Kesavardhana, S. and Kanneganti, T. (2019) ZBP1 and TAK1: Master Regulators of NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis (PAN-Optosis). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article ID: 406. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00406>
- [16] Demedts, I.K., Demoor, T., Bracke, K.R., Joos, G.F. and Brusselle, G.G. (2006) Role of Apoptosis in the Pathogenesis of COPD and Pulmonary Emphysema. *Respiratory Research*, **7**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-53>
- [17] Yoshida, M., Minagawa, S., Araya, J., Sakamoto, T., Hara, H., Tsubouchi, K., et al. (2019) Involvement of Cigarette Smoke-Induced Epithelial Cell Ferroptosis in COPD Pathogenesis. *Nature Communications*, **10**, Article No. 3145. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10991-7>
- [18] Shetty, S.K., Bhandary, Y.P., Marudamuthu, A.S., Abernathy, D., Velusamy, T., Starcher, B., et al. (2012) Regulation of Airway and Alveolar Epithelial Cell Apoptosis by P53-Induced Plasminogen Activator Inhibitor-1 during Cigarette Smoke Exposure Injury. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **47**, 474-483. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0390oc>
- [19] Zeng, H., Li, T., He, X., Cai, S., Luo, H., Chen, P., et al. (2020) Oxidative Stress Mediates the Apoptosis and Epigenetic Modification of the BCL-2 Promoter via DNMT1 in a Cigarette Smoke-Induced Emphysema Model. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 229. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01495-w>
- [20] Zhang, Z., Fu, C., Liu, J., Sai, X., Qin, C., Di, T., et al. (2021) Hypermethylation of the NRF2 Promoter Induces Ferroptosis by Inhibiting the NRF2-GPX4 Axis in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 3347-3362. <https://doi.org/10.2147/copd.s340113>
- [21] Wang, R., Xu, J., Wei, S. and Liu, X. (2024) Increased Lipocalin 2 Detected by RNA Sequencing Regulates Apoptosis and Ferroptosis in COPD. *BMC Pulmonary Medicine*, **24**, Article No. 535. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03357-3>
- [22] Feng, Y., Li, M., Yangzhong, X., Zhang, X., Zu, A., Hou, Y., et al. (2022) Pyroptosis in Inflammation-Related Respiratory Disease. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **78**, 721-737. <https://doi.org/10.1007/s13105-022-00909-1>
- [23] Zhang, M., Jiang, Y., Yang, Y., Liu, J., Huo, C., Ji, X., et al. (2021) Cigarette Smoke Extract Induces Pyroptosis in Human Bronchial Epithelial Cells through the ROS/NLRP3/Caspase-1 Pathway. *Life Sciences*, **269**, Article 119090. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119090>
- [24] Markelić, I., Hlapčić, I., Čeri, A., Radić Antolic, M., Samaržija, M., Popović-Grle, S., et al. (2022) Activation of NLRP3 Inflammasome in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 7544. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11164-1>
- [25] Wang, L., Chen, Q., Yu, Q., Xiao, J. and Zhao, H. (2021) TREM-1 Aggravates Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development via Activation NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis. *Inflammation Research*, **70**, 971-980. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01490-x>
- [26] Zhang, Y., Wang, J., Wang, Y. and Lei, K. (2024) NRF2/HO-1 Signaling Activation Alleviates Cigarette Smoke-Induced Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Suppressing NLRP3-Mediated Pyroptosis. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **19**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02530-3>
- [27] Liu, X., Huang, X. and Xu, F. (2023) The Influence of Pyroptosis-Related Genes on the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 167. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02408-5>
- [28] Zhu, J., Lv, L., Yan, Y., Wang, S., Lu, X., Ma, X., et al. (2026) Role of Autophagy in Tumorigenesis and Drug Resistance: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Molecular Biomedicine*, **7**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s43556-026-00430-7>
- [29] Kim, H., Wang, W., Dobrescu, I., Lee, J., Martorelli, J., Wang, S., et al. (2025) Autophagy in the Lung: Guardian of Homeostasis or Driver of Disease. *Autophagy Reports*, **4**, Article 2568537. <https://doi.org/10.1080/27694127.2025.2568537>
- [30] Zhang, F., Ma, H., Wang, Z.L., Li, W.H., Liu, H. and Zhao, Y.X. (2020) The PI3K/AKT/mTOR Pathway Regulates

- Autophagy to Induce Apoptosis of Alveolar Epithelial Cells in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Caused by PM_{2.5} Particulate Matter. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/0300060520927919>
- [31] Xiang, Y., Li, C., Wang, Z., Feng, J., Zhang, J., Yang, Y., *et al.* (2024) TRIM13 Reduces Damage to Alveolar Epithelial Cells in COPD by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress-Induced ER-Phagy. *Lung*, **202**, 821-830. <https://doi.org/10.1007/s00408-024-00753-8>
- [32] Jeong, Y., Lee, K., Woo, J., Kim, J.Y., Lee, C. and Yoo, C. (2023) Downregulation of Lysosome-Associated Membrane Protein-2A Contributes to the Pathogenesis of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 289-303. <https://doi.org/10.2147/copd.s378386>
- [33] Lu, Z., Van Eeckhoutte, H.P., Liu, G., Nair, P.M., Jones, B., Gillis, C.M., *et al.* (2021) Necroptosis Signaling Promotes Inflammation, Airway Remodeling, and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **204**, 667-681. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3442oc>
- [34] Van Eeckhoutte, H.P., Donovan, C., Kim, R.Y., Conlon, T.M., Ansari, M., Khan, H., *et al.* (2023) RIPK1 Kinase-Dependent Inflammation and Cell Death Contribute to the Pathogenesis of COPD. *European Respiratory Journal*, **61**, Article 2201506. <https://doi.org/10.1183/13993003.01506-2022>
- [35] Zeng, Z., Liu, X., Xiang, F., He, X., Li, J., Liu, H., *et al.* (2025) Microna-21 Plays a Role in Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Regulating Necroptosis and Apoptosis in Bronchial Epithelial Cells. *Tobacco Induced Diseases*, **23**, 1-9. <https://doi.org/10.18332/tid/202182>
- [36] Han, L., Zhu, W., Qi, H., He, L., Wang, Q., Shen, J., *et al.* (2024) The Cuproptosis-Related Gene Glutaminase Promotes Alveolar Macrophage Copper Ion Accumulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Immunopharmacology*, **129**, Article 111585. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111585>
- [37] Qi, W., Liu, L., Zeng, Q., Zhou, Z., Chen, D., He, B., *et al.* (2023) Contribution of Cuproptosis and Cu Metabolism-associated Genes to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **27**, 4034-4044. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17985>
- [38] Chen, S., Jiang, J., Li, T. and Huang, L. (2023) Panoptosis: Mechanism and Role in Pulmonary Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 15343. <https://doi.org/10.3390/ijms242015343>
- [39] Shi, R., Liang, R., Wang, F., Wang, L., Zidai, W., Zhang, J., *et al.* (2024) Identification and Experimental Validation of PYCARD as a Crucial Panoptosis-Related Gene for Immune Response and Inflammation in COPD. *Apoptosis*, **29**, 2091-2107. <https://doi.org/10.1007/s10495-024-01961-6>
- [40] Chen, D., Yi, R., Hong, W., Wang, K. and Chen, Y. (2023) Anoikis Resistance of Small Airway Epithelium Is Involved in the Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1155478. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155478>
- [41] Hao, W., Lin, F., Kong, W., Shi, H., Dong, H., Guan, Z., *et al.* (2024) Significant Role and the Underly Mechanism of Cullin-1 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Open Medicine*, **19**, Article 20241070. <https://doi.org/10.1515/med-2024-1070>
- [42] Dong, W., Xie, M., Ming, C., Li, H., Xu, X., Cui, L., *et al.* (2025) High BMP7 Expression May Worsen Airway Disease in COPD by Altering Epithelial Cell Behavior. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 107-124. <https://doi.org/10.2147/copd.s490537>
- [43] Lin, Z., Zhuang, J., He, L., Zhu, S., Kong, W., Lu, W., *et al.* (2024) Exploring Smad5: A Review to Pave the Way for a Deeper Understanding of the Pathobiology of Common Respiratory Diseases. *Molecular Medicine*, **30**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00961-1>
- [44] Boytard, L., Hadi, T., Silvestro, M., Qu, H., Kumpfbeck, A., Sleiman, R., *et al.* (2020) Lung-Derived HMGB1 Is Detrimental for Vascular Remodeling of Metabolically Imbalanced Arterial Macrophages. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4311. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18088-2>
- [45] Mu, Q., Wang, Q., Yang, Y., Wei, G., Wang, H., Liao, J., *et al.* (2024) HMGB1 Promotes M1 Polarization of Macrophages and Induces COPD Inflammation. *Cell Biology International*, **49**, 79-91. <https://doi.org/10.1002/cbin.12252>
- [46] Nachmias, N., Langier, S., Brzezinski, R.Y., Siterman, M., Stark, M., Etkin, S., *et al.* (2019) NLRP3 Inflammasome Activity Is Upregulated in an *In-Vitro* Model of COPD Exacerbation. *PLOS ONE*, **14**, e0214622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214622>
- [47] Lin, L., Lin, Y., Han, Z., Wang, K., Zhou, S., Wang, Z., *et al.* (2024) Understanding the Molecular Regulatory Mechanisms of Autophagy in Lung Disease Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1460023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1460023>
- [48] Wang, L., Jia, J., Yu, X., Luo, M., Li, J., Khan, G.J., *et al.* (2025) Molecular Mechanism of Rapamycin-Induced Autophagy Activation to Attenuate Smoking-Induced COPD. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **764**, Article 151819. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151819>
- [49] Sun, S., Shen, Y., Wang, J., Li, J., Cao, J. and Zhang, J. (2021) Identification and Validation of Autophagy-Related

- Genes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 67-78. <https://doi.org/10.2147/copd.s288428>
- [50] Wen, W., Yu, G., Liu, W., Gu, L., Chu, J., Zhou, X., *et al.* (2019) Silencing FUNDC1 Alleviates Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Inhibiting Mitochondrial Autophagy and Bronchial Epithelium Cell Apoptosis under Hypoxic Environment. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 17602-17615. <https://doi.org/10.1002/jcb.29028>
- [51] Chen, D., Gregory, A.D., Li, X., Wei, J., Burton, C.L., Gibson, G., *et al.* (2021) RIP3-Dependent Necroptosis Contributes to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JCI Insight*, **6**, e144689. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.144689>
- [52] Mizumura, K., Cloonan, S.M., Nakahira, K., Bhashyam, A.R., Cervo, M., Kitada, T., *et al.* (2014) Mitophagy-Dependent Necroptosis Contributes to the Pathogenesis of COPD. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 3987-4003. <https://doi.org/10.1172/jci74985>
- [53] Luan, G., Zhu, Z., Wu, K. and Yin, S. (2022) Theaflavin-3,3'-Digallate Attenuates Cigarette Smoke Extract-Induced Pulmonary Emphysema in Mice by Suppressing Necroptosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **23**, Article No. 11. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10933>
- [54] Mao, K., Luo, P., Geng, W., Xu, J., Liao, Y., Zhong, H., *et al.* (2021) An Integrative Transcriptomic and Metabolomic Study Revealed That Melatonin Plays a Protective Role in Chronic Lung Inflammation by Reducing Necroptosis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 668002. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.668002>
- [55] Wang, J., Wang, R., Li, Y., Huang, J., Liu, Y., Wang, J., *et al.* (2024) Lipolysis Engages CD36 to Promote Zbp1-Mediated Necroptosis-Impairing Lung Regeneration in COPD. *Cell Reports Medicine*, **5**, Article 101732. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101732>
- [56] Yang, F., Liao, J., Yu, W., Qiao, N., Guo, J., Han, Q., *et al.* (2021) Exposure to Copper Induces Mitochondria-Mediated Apoptosis by Inhibiting Mitophagy and the Pink1/Parkin Pathway in Chicken (*Gallus Gallus*) Livers. *Journal of Hazardous Materials*, **408**, Article 124888. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124888>
- [57] Shen, Q., Huang, J., Zhu, M., Ji, D., Huang, S. and Li, J. (2025) Identification of Cuproptosis-Related Genes and Their Potential Role in COPD Pathogenesis: A Bioinformatics Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 1083-1096. <https://doi.org/10.2147/copd.s497473>
- [58] Fei, Q., Weng, X., Liu, K., Liu, S., Chen, J., Guo, X., *et al.* (2022) The Relationship between Metal Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the General US Population: NHANES 2015-2016. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 2085. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042085>
- [59] Yu, Q., Zhang, Q., Zhu, J., Pan, F., Zhang, H., Chen, L., *et al.* (2025) Inhalable Neutrophil-Mimicking Nanoparticles for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. *Journal of Controlled Release*, **381**, Article 113648. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113648>
- [60] Mansour, H.M., Muralidharan, P. and Hayes, D. (2024) Inhaled Nanoparticulate Systems: Composition, Manufacture and Aerosol Delivery. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, **37**, 202-218. <https://doi.org/10.1089/jamp.2024.29117.mk>
- [61] Xin, P., Yunhui, L.I., Lei, L., *et al.* (2026) Molecular Mechanism of Programmed Cell Death in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Traditional Chinese Medicine Intervention: A Review. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, **32**, 304-313.
- [62] Bhatt, S.P., Rabe, K.F., Hanania, N.A., Vogelmeier, C.F., Bafadhel, M., Christenson, S.A., *et al.* (2024) Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *New England Journal of Medicine*, **390**, 2274-2283. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2401304>