

端粒功能障碍在间质性肺病中的研究进展¹

赵博宽¹，苏婉婷¹，陆晓玲²，李志军²

（1.浙江中医药大学第二临床医学院，浙江，杭州，310005;2.浙江医院呼吸内科，浙江，杭州，310030）

课题：国家中医药综合改革示范区科技共建项目（项目编号：[GZY-KJS-ZJ-2025-046](#)）

摘要：

间质性肺病（interstitial lung disease, ILD）是一组涉及肺泡炎症和肺间质纤维化的疾病。端粒是染色体末端的重复 DNA 序列，端粒酶可以维持端粒长度。端粒功能障碍，如相关基因突变，导致端粒酶活性降低和端粒缩短，与 ILD 的发生和发展有关。目前针对端粒异常的 ILD，靶向端粒的基因疗法显示出治疗潜力。本文详细阐述了近年来端粒功能障碍在 ILD 诊断、鉴别诊断和治疗方面的研究进展，并有助于临床诊断和治疗。

关键词：ILD、肺纤维化、端粒功能障碍、端粒缩短

[中图分类号] R563

前言

间质性肺病（interstitial lung disease, ILD）是一组以弥漫性肺实质病变、肺泡炎症和间质纤维化为特征的异质性疾病。临床上常表现为呼吸困难、运动耐力下降和生活质量受损，预后较差，目前缺乏根治性治疗手段^[1]。大多数 ILD 的发病机制复杂，涉及多种遗传、免疫和环境因素，如端粒功能障碍、线粒体功能障碍、表观遗传改变、炎症反应和蛋白质稳态失衡等^[2]。研究发现，端粒异常与 ILD 有关。端粒缩短发生在不同类型的 ILD 中，且与疾病进展和预后密切相关。研究证实，肺纤维化的发病机制与端粒缩短有关，可能与端粒诱导的肺泡上皮细胞衰老或凋亡有关^[3]。

1 端粒

1.1 端粒结构与功能维持及细胞衰老

端粒是位于真核染色体末端的核蛋白结构复合体，主要由 DNA 序列及其结合蛋白组成，通过保护染色体末端在复制过程中不被缩短来维持基因组稳定性。端粒长度的维持依赖于端粒酶的活性，端粒酶的主要成分是端粒酶逆转录酶（telomerase reverse tranase, TERT）和端粒酶 RNA 成分（telomerase RNA component, TERC）^[4]。端粒的功能维持和长度控制依赖端粒酶复合体、庇护蛋白和端粒相关 RNA 的功能^[5]。端粒相关基因参与了端粒的组成和编码了端粒酶复合物的组分，包括 TERT 和 TERC、聚腺苷酸特异性核糖核酸酶 [Poly

¹通信作者：李志军，电子信箱：lzj1357574849@sina.com

(A)-specific ribonuclease, PARN]、端粒延长解旋酶 1 调节因子 (Regulator of telomere elongation helicase 1, RTEL1) 和 TERF1 相互作用核因子 2 (TERF1 Interacting Nuclear Factor 2, TINF2)^[6]。当端粒长度变得极短时，细胞进入衰老或凋亡的阶段。端粒长度随年龄增长而逐渐缩短，因此端粒缩短被认为是衰老的关键机制之一^[7]。细胞衰老代表一种细胞周期稳定停滞的现象，其特征是一系列剧烈变化，包括细胞形态和代谢改变、表观基因组调控和基因表达等^[8]。细胞衰老可能由端粒异常、某些活性致癌基因诱导、氧化酶应激诱发和胚胎发育信号触发^[9]。在肺组织中，发现肺泡上皮细胞的衰老参与了 ILD 的形成^[3]。

1.2 端粒长度的测量

较为常用的检测端粒长度的方法是末端限制性片段(terminal restriction fragment, TRF)长度分析、实时定量 PCR(quantitative PCR, qPCR)和荧光原位杂交(quantitative fluorescence in situ hybridisation, FISH)等。TRF 基于限制性酶切、凝胶电泳和 Southern 印迹来鉴定端粒的重复序列从而确定端粒长度^[10]。qPCR 通过计算端粒与单拷贝基因的比值来确定端粒长度。由于其可以在高通量流程平台上以相对较少的样本量以及较低成本进行，因此在大规模流行病学和人群研究中广泛使用^[11]。TRF 和 qPCR 都只能提供平均端粒长度，因此研究者基于 qPCR 改良出单端粒长度分析(single telomere length analysis, STELA)，但该方法仅能测量部分染色体的端粒长度^[12]。端粒长度也可以通过 FISH 方法进行测量，将互补荧光探针与细胞核内的端粒末端杂交，后可使用荧光显微镜或流式细胞仪观察细胞，可直接可视化和定量细胞内的端粒^[13]。

2. ILD 中的端粒缩短

由于 ILD 的种类众多，临床表现相似，临床诊断和鉴别诊断困难。根据临床、影像学和组织病理学特征确定每位患者的 ILD 诊断对其治疗预后至关重要。多项临床研究表明，ILD 患者外周血细胞及肺组织中的端粒长度显著短于健康对照组，表明端粒缩短可能参与疾病的发生和发展（表 1）。Zhang 等^[14]在一项涵盖多种 ILD 亚型的研究中发现，约 46% 的 ILD 患者存在短端粒（定义为低于同年龄调整第 10 百分位），且在不同 ILD 诊断中均较为普遍。

2.1 IPF 中的端粒缩短

IPF 是最常见的一种 ILD，标志是进行性和不可逆的纤维化^[15]。与健康人群相比，IPF 患者无论是否存在端粒突变，约 50% 患者的白细胞端粒长度 (leukocyte telomere length, LTL) 均较短。一项对 IPF 患者的外周血进行了定量聚合酶链反应的研究，发现 IPF 组端粒缩短的速度和程度高于正常对照组^[16]。端粒缩短不仅存在于 LTL，还存在于肺组织的肺泡上皮细胞中。Alder 等^[17]

研究发现，与健康个体相比，端粒突变的 IPF 患者的肺泡上皮细胞端粒长度都较短。端粒缩短已成为 IPF 的明显危险因素，且与患者的生存率和疾病进展密切相关，在 IPF 的诊断和鉴别中具有价值^[15]。

2.2 其他 ILD 的端粒缩短

ILD 是类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）最常见的肺部表现。Zeng 等^[18]研究发现，RA 患者的 LTL 明显短于健康组。此外类风湿关节炎相关间质性肺病（rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD）患者的 LTL 明显短于 RA 无 ILD 患者，且短端粒与疾病严重程度相关^[19]。ILD 是系统性硬化症（systemic sclerosis, SSc）患者肺部受累的主要表现。Liu 等^[20]研究发现，与没有 ILD 的 SSc 患者相比，系统性硬化症相关间质性肺病（systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, SSc-ILD）患者的 LTL 也较短。

Lakota 等^[21]分别检查 SSc 患者的淋巴细胞和粒细胞端粒长度，结果显示患者的粒细胞端粒长度正常，而淋巴细胞端粒缩短。另外 Ley 等^[22]研究发现，过敏性肺炎（hypersensitivity pneumonitis, HP）患者纤维化的程度与端粒长度相关，且短端粒人群的生存率降低。

上述研究所示，端粒缩短存在于 ILD 中，相对于健康个体具有特异性。因此无论 ILD 表型如何，端粒长度有望成为不同类型 ILD 诊断和鉴别诊断的关键指标。

3 端粒功能障碍在 ILD 中的作用机制

3.1 端粒相关基因突变

端粒相关的基因突变与 ILD 的发展有关（表 2）。其中 IPF 分为散发性和家族性两种形式，TERT 和 TERC 突变存在于 8%–37% 的家族性 IPF 患者中，约 10% 的散发性 IPF 患者存在 TERT 突变。在具有端粒突变的家族性 IPF 患者中，一半携带 TERT 或 TERC 基因突变，另一半则可能携带其他端粒相关基因如 RTEL1 或 PARN 的突变^[23]。研究发现 TERT、TERC、PARN 和 RTEL1 的突变会损害端粒酶活性，加速端粒缩短，进而导致肺纤维化^[24]。RTEL1 突变目前已在 5%–9% 的家族性 IPF 中被证实，同时存在 RTEL1 突变的患者表现出肺部和肺外表型，包括结节病和类风湿关节炎^[25]。Juge 等^[26]研究发现，在 101 名 RA-ILD 患者中，12 人（11.9%）存在端粒维持基因的突变，具体发生在 TERT、RTEL1 和 PARN 中，但在 TERC 中未检测到突变。Ley 等^[27]研究发现，在两个 HP 队列中，11.1% 和 8.1% 的患者存在端粒相关突变。此外，核组装因子 1 核糖核蛋白（nuclear assembly factor 1 ribonucleoprotein, NAF1）、角蛋白假尿苷合酶 1（dyskerin dyskeratosis congenita 1, DKC1）以及 TIN2 等基因的突变也会导致端粒缩短和肺纤维化。

3.2 从端粒功能障碍到肺纤维化

尽管目前肺纤维化发病机制尚不完全清楚，但越来越多的证据表明，与加速衰老相关的过程有关，如端粒缩短和遗传不稳定（早期细胞衰老的标志），在肺上皮的破坏和随后的纤维化中起着致病作用^[28]。端粒缩短被认为是类似于双链 DNA 断裂，一旦这种缩短达到临界阈值，就会激活 DNA 损伤反应，导致细胞凋亡或衰老^[7]。尽管细胞衰老是增殖停滞状态，但衰老细胞仍具有代谢活性，产生含有多种细胞因子和趋化因子的独特分泌组，称为衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP），这可能在发病机制中发挥作用^[8]。研究发现肺泡上皮细胞与肺纤维化的组织重塑机制有关。其中肺泡 II 型上皮细胞（alveolar type II epithelial cells, AT2）被认为在肺纤维化的发生中起着基础性作用^[29]。AT2 细胞的端粒缩短会释放 SASP 及其他介质，并影响肺部微环境和细胞信号传导，同时释放多种具有炎症性和纤维化特性的因子，从而诱导促纤维化疾病^[30]。

此外端粒功能障碍会导致 AT2 细胞功能衰竭。在全敲除端粒酶（如 TERC）的小鼠中，肺组织呈现出 AT2 细胞减少、衰老标志物激增以及凋亡信号激活，表明 AT2 细胞在端粒缩短期间易发生衰老或凋亡^[31]。在端粒功能障碍（TRF1 缺失）小鼠的 AT2 细胞中可发生自发性肺纤维化，而成纤维细胞中 TRF1 的缺失未观察到肺纤维化^[32]。端粒功能障碍影响 AT2 细胞，导致端粒缩短、细胞衰老和肺纤维化。此外 Wu 等^[33]研究发现，细胞分裂周期蛋白 42（Cell Division Cycle 42）的缺失导致 AT2 细胞的分化能力受损，抑制新肺泡形成，增加肺部机械张力，从而激活 AT2 细胞或其他肺细胞中的转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）通路。这种机制会引发功能性 AT2 细胞的丧失，导致肺泡细胞的更新能力受损和促纤维化因子的产生，从而导致成纤维细胞的激活和细胞外基质沉积，最终导致肺纤维化^[34]。

综上，本研究提出了一个示意图，用于说明端粒功能障碍如何导致肺纤维化的发病机制（图 1）。端粒相关基因突变会导致端粒功能障碍，优先影响 AT2 细胞，导致其衰老或凋亡。这种细胞功能障碍可以通过两种途径产生肺纤维化。首先，衰老或凋亡的细胞通过分泌 SASP 及其他介质形成一个促纤维化的环境。其次，AT2 细胞的功能衰竭可能会破坏新肺泡的再生，导致机械张力增加，并激活肺组织细胞的 TGF- β 信号通路，从而导致肺泡再生修复能力严重受损。这两条通路可能显著增加肺组织中 TGF- β 、成纤维细胞分化和纤维化程度的局部水平，最终导致肺纤维化。

4. 靶向端粒的治疗

对于ILD的药物选择主要取决于其分型，目前抗纤维化药物是IPF的首选治疗方法，而免疫抑制剂一直是非IPF型ILD的主要治疗方法，但它们只能延缓肺泡的进行性破坏和组织纤维化的积累，不能逆转病情^[35]。靶向端粒功能修复可以抑制肺泡上皮细胞的衰老或凋亡，在治疗端粒异常相关肺纤维化方面具有广泛的治疗前景^[36]。

目前一种治疗途径是抑制多聚腺苷酸RNA聚合酶D5 [Poly(A) RNA Polymerase D5, PAPD5]可提高TERC稳定性，增加端粒酶活性和延长细胞端粒^[37]。目前已经发现两种PAPD5抑制剂，BCH001和RG7834。BCH001可延长PARN突变多能干细胞的端粒，还提高了DKC1突变多能干细胞的TERC水平和成熟度^[38]。RG7834是一种新型PAPD5抑制剂，可挽救DKC1中的TERC水平，还可以增强PARN敲除HeLa细胞中的端粒酶活性^[39]。

另外基因治疗作为一种有效的遗传治疗选项，逐渐显示出治疗潜力，通过利用工程化载体将遗传物质传递到宿主细胞，纠正缺陷突变。腺相关病毒

(Adeno-associated virus, AAV) 载体以其安全性、低免疫原性和持续转基因表达能力著称，已成为基因治疗中的关键工具^[40]。Povedano等^[41]使用TERT基因疗法和AAV作为载体治疗端粒缩短的小鼠肺纤维化，研究证明AAV-TERT基因疗法可以延缓肺上皮细胞端粒缩短和肺纤维化。同时研究发现AAV9-TERT基因治疗还减少了对照小鼠和TERT敲除小鼠的肺成纤维细胞，减缓两组小鼠肺部端粒损伤、细胞衰老和凋亡^[42]。

5.总结

ILD的病因和发展涉及多种因素的复杂相互作用。目前端粒缩短已成为ILD患者中的明显风险因素，并在多种ILD亚型中被发现。端粒缩短的程度可能是评估ILD患者诊断鉴别和进展预后的重要指标。端粒异常在ILD的肺纤维化的进展中起着重要作用。端粒功能障碍可能优先影响肺泡上皮细胞衰老或凋亡，与改变肺部细胞信号传导和微环境，并且可能是肺纤维化的主要驱动因素。ILD与端粒之间的联系为治疗提供了新思路。目前针对端粒酶和端粒功能修复的靶向基因治疗已显示出疗效。但还需要进一步探讨端粒长度和相关基因突变与ILD之间的关系，并且在疾病进展性变化、治疗建议以及预后风险方面仍有进一步潜力待探索。

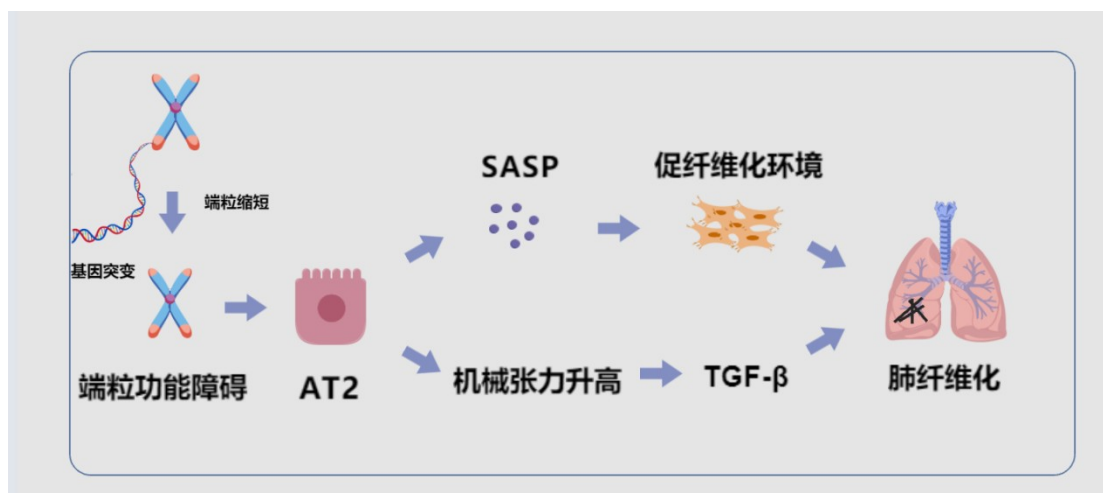


图 1 端粒功能障碍导致肺纤维化的示意图

表 1 细胞中的端粒缩短

间质性肺病	细胞	主要研究发现	检测方法	样本量（患者/对照）
IPF	白细胞 ^[16]	端粒异常涉及 IPF	TRF/qPCR	132/201
	粒细胞和淋巴细胞 ^[17]	IPF 的影响因素	Flow-FISH	64/400
IIP	肺泡上皮细胞 ^[15]	端粒缩短	qPCR	28/33
	白细胞 ^[17]	IIP 的风险因素	Flow-FISH	62/400
RA-ILD	白细胞 ^[19]	涉及 RA-ILD 的端粒缩短	qPCR	259/291
SSc-ILD	白细胞 ^[20]	与无 ILD 的 SSc 相比	qPCR	134/79
	淋巴细胞 ^[21]	在淋巴细胞中，而不在粒细胞中	Flow-FISH	-
HP	白细胞 ^[22]	与纤维化的程度相关	qPCR	189/503

缩写：IPF 特发性肺纤维化；IIP 特发性间质性肺炎；RA-ILD 类风湿关节炎相关间质性肺病；SSc-ILD 系统性硬化症相关的间质性肺病；HP 过敏性肺炎；TRF 末端限制性片段分析；qPCR 定量聚合酶链式反应；Flow-FISH 流式荧光原位杂交

表 2 与 ILD 相关的端粒突变

端粒相关突变	功能	间质性肺病	突变后果	引用
TERT	端粒酶的核心催化亚基	IPF、NSIP、PPFE、HP、RA-ILD	端粒酶活性降低	[24, 26, 43]
TERC	端粒酶 RNA 成分	IPF、NSIP、PPFE、HP		
PARN	参与端粒成熟	IPF、HP、RA-ILD	TERC 水平降低	[26, 43, 44]
RTEL1	维持端粒长度和功能	IPF、PPEF、HP、RA-ILD	影响功能和稳定	[25, 26, 43]
NAF1	稳定 TERC	IPF	TERC 水平降低	[45]
DKC1	维持端粒长度和功能	IPF、HP	TERC 水平降低	[27, 46]
TINF2	庇护蛋白的组成部分	IPF	TINF2 水平降低	[47]

缩写：IPF 特发性肺纤维化，NSIP 非特异性间质性肺炎，PPFE 胸膜肺弹力纤维增生症，RA-ILD 类风湿关节炎相关间质性肺病，HP 过敏性肺炎

参考文献

- [1] WIJSENBEEK M, SUZUKI A, MAHER T M. Interstitial lung diseases[J]. Lancet, 2022,400(10354): 769-786.
- [2] CERRI S, MANZINI E, NORI O, et al. Genetic risk factors in idiopathic and non-idiopathic interstitial lung disease: similarities and differences[J]. Medicina (Kaunas), 2024,60(12): 1967.
- [3] YAO C, 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.
- [4] SMITH E M, PENDLEBURY D F, NANDAKUMAR J. Structural biology of telomeres and telomerase[J]. Cell Mol Life Sci, 2020,77(1): 61-79.
- [5] ARISH N, PETUKHOV D, WALLACH-DAYAN S B. The role of telomerase and telomeres in interstitial lung diseases: from molecules to clinical implications[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(12): 2996.
- [6] MACNEIL D E, BENSOUSSAN H J, AUTEXIER C. Telomerase regulation from beginning to the end[J]. Genes, 2016,7(9): 64.
- [7] ARMANIOS M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms[J]. J Clin Invest, 2013,123(3): 996-1002.
- [8] PAWLIKOWSKI J S, ADAMS P D, NELSON D M. Senescence at a glance[J]. J Cell Sci, 2013,126(Pt 18): 4061-4067.
- [9] HONG X, WANG L, ZHANG K, et al. Molecular mechanisms of alveolar epithelial stem cell senescence and senescence-associated differentiation disorders in pulmonary fibrosis[J]. Cells, 2022,11(5): 877.
- [10] ABDULKINA L R, AGABEKIAN I A, VALEEVA L R, et al. Comparative application of terminal restriction fragment analysis tools to large-scale genomic assays[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(24): 17194.
- [11] JOGLEKAR M V, SATOOR S N, WONG W K M, et al. An Optimised Step-by-Step Protocol for Measuring Relative Telomere Length[J]. Methods and Protocols, 2020,3(2): 27.
- [12] LAI T P, WRIGHT W E, SHAY J W. Comparison of telomere length measurement methods[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018,373(1741): 20160451.
- [13] MONTPETIT A J, ALHAREERI A A, MONTPETIT M, et al. Telomere length: a review of methods for measurement[J]. Nurs Res, 2014,63(4): 289-299.
- [14] ZHANG D, ECKHARDT C M, MCGRODER C, et al. Clinical impact of telomere length testing for interstitial lung disease[J]. Chest, 2024,166(5): 1071-1081.
- [15] TESOLATO S, VICENTE-VALOR J, JARABO J R, et al. Role of telomere length in survival of

- patients with idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases[J]. *Biomedicines*, 2023,11(12): 3257.
- [16] CRONKHITE J T, XING C, RAGHU G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008,178(7): 729-737.
- [17] ALDER J K, CHEN J J, LANCASTER L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008,105(35): 13051-13056.
- [18] ZENG Z, ZHANG W, QIAN Y, et al. Association of telomere length with risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis and Mendelian randomization[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020,59(5): 940-947.
- [19] DOYLE T J, JUGE P A, PELJTO A L, et al. Short peripheral blood leukocyte telomere length in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease[J]. *Thorax*, 2024,79(2): 182-185.
- [20] LIU S, CHUNG M P, LEY B, et al. Peripheral blood leucocyte telomere length is associated with progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis[J]. *Thorax*, 2021,76(12): 1186-1192.
- [21] LAKOTA K, HANUMANTHU V S, AGRAWAL R, et al. Short lymphocyte, but not granulocyte, telomere length in a subset of patients with systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019,78(8): 1142-1144.
- [22] LEY B, NEWTON C A, ARNOULD I, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study[J]. *Lancet Respir Med*, 2017,5(8): 639-647.
- [23] ARMANIOS M Y, CHEN J J, COGAN J D, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2007,356(13): 1317-1326.
- [24] PETROVSKI S, TODD J L, DURHEIM M T, et al. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017,196(1): 82-93.
- [25] BORIE R, BOUVRY D, COTTIN V, et al. Regulator of telomere length 1 (RTEL1) mutations are associated with heterogeneous pulmonary and extra-pulmonary phenotypes[J]. *Eur Respir J*, 2019,53(2): 1800508.
- [26] JUGE P A, BORIE R, KANNENGIESSER C, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2017,49(5): 1602314.
- [27] LEY B, TORGERSON D G, OLDFHAM J M, et al. Rare protein-altering telomere-related gene variants in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019,200(9): 1154-1163.
- [28] van BATENBURG A A, KAZEMIER K M, van OOSTERHOUT M, et al. Telomere shortening and DNA damage in culprit cells of different types of progressive fibrosing interstitial lung disease[J]. *ERJ Open Res*, 2021,7(2):00691-2020.
- [29] ALDER J K, BARKAUSKAS C E, LIMJUNYAWONG N, et al. Telomere dysfunction causes alveolar stem cell failure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015,112(16): 5099-5104.
- [30] ZHANG K, XU L, CONG Y S. Telomere dysfunction in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021,8: 739810.
- [31] CHEN R, ZHANG K, CHEN H, et al. Telomerase deficiency causes alveolar stem cell senescence-associated low-grade inflammation in lungs[J]. *J Biol Chem*, 2015,290(52): 30813-30829.
- [32] POVEDANO J M, MARTINEZ P, FLORES J M, et al. Mice with pulmonary fibrosis driven by telomere dysfunction[J]. *Cell Rep*, 2015,12(2): 286-299.
- [33] WU H, YU Y, HUANG H, et al. Progressive pulmonary fibrosis is caused by elevated mechanical tension on alveolar stem cells[J]. *Cell*, 2020,180(1): 107-121.
- [34] PARIMON T, YAO C, STRIPP B R, et al. Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(7): 2269.
- [35] ZHANG D, ADEGUNSOYE A, OLDFHAM J M, et al. Telomere length and immunosuppression in non-idiopathic pulmonary fibrosis interstitial lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2023,62(5): 2300441.
- [36] MARTÍNEZ P, BLASCO M A. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies[J]. *J Cell Biol*, 2017,216(4): 875-887.
- [37] GRILL S, NANDAKUMAR J. Molecular mechanisms of telomere biology disorders[J]. *J Biol Chem*, 2021,296: 100064.
- [38] NAGPAL N, WANG J, ZENG J, et al. Small-molecule PAPD5 inhibitors restore telomerase activity in patient stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2020,26(6): 896-909.
- [39] SHUKLA S, JEONG H C, STURGEON C M, et al. Chemical inhibition of PAPD5/7 rescues telomerase function and hematopoiesis in dyskeratosis congenita[J]. *Blood Adv*, 2020,4(12):

- 2717-2722.
- [40] ZWI-DANTSIS L, MOHAMED S, MASSARO G, et al. Adeno-associated virus vectors: principles, practices, and prospects in gene therapy[J]. *Viruses*, 2025,17(2): 239.
 - [41] POVEDANO J M, MARTINEZ P, SERRANO R, et al. Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres[J]. *Elife*, 2018,7: e31299.
 - [42] PIÑEIRO-HERMIDA S, AUTILIO C, MARTÍNEZ P, et al. Telomerase treatment prevents lung profibrotic pathologies associated with physiological aging[J]. *J Cell Biol*, 2020,219(10): e202002120.
 - [43] NEWTON C A, BATRA K, TORREALBA J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive[J]. *Eur Respir J*, 2016,48(6): 1710-1720.
 - [44] STUART B D, CHOI J, ZAIDI S, et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening[J]. *Nat Genet*, 2015,47(5): 512-517.
 - [45] STANLEY S E, GABLE D L, WAGNER C L, et al. Loss-of-function mutations in the RNA biogenesis factor NAF1 predispose to pulmonary fibrosis-emphysema[J]. *Sci Transl Med*, 2016,8(351): 351ra107.
 - [46] GAYSINSKAYA V, STANLEY S E, ADAM S, et al. Synonymous mutation in DKC1 causes telomerase RNA insufficiency manifesting as familial pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2020,158(6): 2449-2457.
 - [47] ALDER J K, STANLEY S E, WAGNER C L, et al. Exome sequencing identifies mutant TINF2 in a family with pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2015,147(5): 1361-1368.