

• 综述 •

转录因子 C/EBP β 在肺部疾病中的分子机制研究进展

温海云 罗亚岚 葛鹏 兰博文 董宣池 张桂信 陈海龙

大连医科大学附属第一医院腹部急症外科,辽宁大连 116011

通信作者:陈海龙, Email : hailongchen2013@163.com

【摘要】 CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β)作为肝脏、气道上皮和脂肪组织发育所必需的核转录因子,在细胞增殖、凋亡和分化相关的生理过程中发挥重要作用。然而,在肺部疾病中,C/EBP β 的上调通过调控下游一系列基因转录,激活与炎症反应、上皮-间充质转化、细胞增殖与侵袭、免疫反应和血管生成相关的信号通路,促进疾病的发展。靶向 C/EBP β 可能是潜在的肺部疾病治疗策略。现对 C/EBP β 及相关信号通路在肺部感染、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺损伤、肺纤维化和肺癌中的调控作用进行归纳综述,以期为肺部疾病的精准治疗提供理论依据。

【关键词】 CCAAT 增强子结合蛋白 β ; 肺损伤; 炎症反应; 癌症; 转录调控

基金项目: 国家自然科学基金(82074158);国家重点研发计划重点专项(2019YFE0119300)

DOI : 10.3760/cma.j.cn121430-20220809-00731

Research progress on molecular mechanism of transcription factor C/EBP β in lung diseases

Wen Haiyun, Luo Yalan, Ge Peng, Lan Bowen, Dong Xuanchi, Zhang Guixin, Chen Hailong

Department of Abdominal Emergency Surgery, First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China

Corresponding author: Chen Hailong, Email: hailongchen2013@163.com

【Abstract】 CCAAT enhancer binding protein β (C/EBP β), as a nuclear transcription factor necessary for the development of liver, airway epithelium, and adipose tissue, plays a vital role in physiological processes related to cell proliferation, apoptosis, and differentiation. However, the up-regulation of C/EBP β activates signal pathways related to inflammatory response, epithelial-mesenchymal transition, cell proliferation and invasion, immune response, and angiogenesis by regulating a series of downstream genes transcription promotes the development of lung diseases. Therefore, targeting C/EBP β may be a potential treatment strategy for lung diseases. This paper summarizes the regulatory effects of C/EBP β and related signaling pathways in lung infection, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, lung injury, pulmonary fibrosis, and lung cancer to provide a theoretical basis for the precision medicine of lung diseases.

【Key words】 CCAAT enhancer binding protein β ; Lung injury; Inflammation; Cancer; Transcription regulation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82074158); National Key R&D Program of China (2019YFE0119300)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220809-00731

CCAAT 增强子结合蛋白 β (CCAAT enhancer binding protein β , C/EBP β) 是含碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, b-ZIP)结构域的转录因子家族中的一员,其作为一种炎症激活的转录因子,广泛表达于肺、肾、小肠、肝、脾及脂肪中,参与细胞分化、增殖、自噬、凋亡、炎症及肿瘤的生长和侵袭等病理生理过程^[1]。肺脏娇弱易感,与外界相通,细菌、病毒、支原体、衣原体感染以及烟雾或刺激性气体的刺激都可能对肺和呼吸道产生一定影响而导致肺部疾病。现介绍 C/EBP β 的主要结构功能和表达调控,并重点论述 C/EBP β 及其相关信号通路在肺部感染、肺损伤、肺纤维化及肺癌等疾病发生发展过程中的转录调控机制。

1 C/EBP β 的来源、结构和表达调控

1.1 C/EBPs 和 C/EBP β : CCAAT 增强子结合蛋白家族 (CCAAT enhancer binding proteins, C/EBPs) 是一类含 b-ZIP 结构域的转录因子家族,广泛表达于真核生物体内,参与细胞增殖、分化、信号转导、炎症和代谢。迄今已报道 C/EBP α 、C/EBP β 、C/EBP γ 、C/EBP δ 、C/EBP ϵ 和 C/EBP ζ 等 6 个

家族成员,其具有相似的结构组分。C 末端高度保守的 b-ZIP 结构域和其近端的碱性氨基酸区域共同介导蛋白二聚化,实现转录因子与 DNA 序列的专一结合。N 末端结构域保守度相对较低,主要包含 3 个短基序,可与转录辅助因子相互作用,形成基础转录装置触发基因转录。C/EBP β 是继 C/EBP α 后发现的第 2 个家族成员,1990 年由 Akira 等^[2]首次从脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的人外周血单核细胞中分离得到,是由 345 个氨基酸残基构成的反式作用因子,因其可与白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)启动子区域的 IL-1 应答元件结合调节 IL-6 表达,故又被称为 IL-6 核转录因子(nuclear factor for IL-6 expression, NF-IL6)。C/EBP β 与其他转录家族成员相互作用,以同源 / 异源二聚体形式结合特定双链 DNA 序列调控基因表达,承担生命活动。例如, C/EBP β 通过与 C/EBP γ 结合形成异源二聚体抑制细胞衰老。共价连接的 C/EBP β 同源二聚体可通过激活衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP) 基因的表达,促使细胞过早进入衰老期,而 C/EBP γ 通过形

成异源二聚体中和 C/EBP β 的细胞活性,从而抑制 SASP 基因的基础转录,防止衰老^[3]。

1.2 C/EBP β 的结构: C/EBP β 由一个无内含子基因编码,该基因前体 mRNA 的可变剪接导致肝脏富含的转录激活蛋白(liver-enriched transcriptional activating proteins, LAP1, LAP2)和肝脏富含的转录抑制蛋白(liver-enriched transcriptional inhibitory protein, LIP)3种异构体的合成^[4]。LAP1 异构体(相对分子质量:人为 44 000,鼠为 38 000)是 C/EBP β 的全长形式,LAP2 异构体(相对分子质量:人为 42 000,鼠为 34 000)和 LIP 异构体(相对分子质量:人和鼠均为 20 000)是主要的剪接体,分别在 N 端缺少 21 个和 151 个氨基酸^[5]。LAP2 异构体被认为是巨噬细胞中 C/EBP β 最具转录活性的形式。Uematsu 等^[6]观察到,LAP2 异构体转录起始位点的蛋氨酸被丙氨酸替代后,巨噬细胞中 C/EBP β 靶向的众多基因,包括炎症细胞因子、趋化因子、前列腺素合成酶相关基因和抗菌肽等表达均被抑制。与 LAP2 相比,LAP1 的转录激活能力较弱,其较长的 N 端与 SWI/SNF (switch/sucrose non-fermentable) 染色质重塑复合物特异性相互作用,参与基因的组合调控^[7]。相反,截短的 LIP 异构体由于缺乏 N 端结构域不能触发转录,是一种反式阻遏蛋白和竞争性抑制剂,可“中和”或“阻断”其他 C/EBP、转录激活因子(activating transcription factor, ATF)和 Jun 家族成员^[8-9]。LAP2/LIP 比值是决定 C/EBP β 整体功能的重要因素。Luedde 等^[4]研究表明,LAP2/LIP 比值是肝脏再生过程中细胞周期的关键调节剂,腺病毒过表达 LAP2 导致体内部分肝切除术后细胞周期进程的延迟,而 LIP 过表达导致关键细胞周期标记物的提前诱导。此外,LAP2/LIP 比值在调节代谢反应、单核细胞分化、急性期反应、骨稳态、肿瘤发生和乳腺发育中亦起到重要作用^[10-13]。

1.3 C/EBP β 表达调控机制: 转录因子 C/EBP β 在细胞内的表达和激活方式多样复杂,包括转录水平上的调节、转录后调控(可变剪接)、翻译后修饰及蛋白质相互作用等。经典的危险相关分子模式——高迁移率族蛋白 B2 (high mobility group protein B2, HMGB2) 通过在有丝分裂克隆扩增 (mitotic clonal expansion, MCE) 阶段与启动子区域 “GGGTCTCAC” 序列特异性结合,增强 C/EBP β 的表达,介导脂肪生成^[14]。环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 反应元件结合蛋白 1 (cAMP response element-binding protein 1, CREB1) 是 b-ZIP 超家族中另一重要转录因子。有报道指出,在巨噬细胞激活期间,CREB1 通过其丝氨酸 133 位点的磷酸化实现自身激活,磷酸化 CREB1 (phosphorylated CREB1, p-CREB1) 与 C/EBP β 启动子中的两个 cAMP 反应元件结合,从而促进 C/EBP β 转录,进而调节巨噬细胞极化和炎症反应,加快脓毒症进程^[15]。此外,多种 RNA 结合蛋白 (CUG 连接蛋白 1 和 钙网蛋白) 可通过与 C/EBP β mRNA 5' 端 GCN 重复序列结合调节 C/EBP β 的翻译^[16]。

2 C/EBP β 的功能

C/EBP β 以序列特异性方式与 DNA 双链直接结合,以

调节靶基因转录,其广泛存在于小肠、肝、肾、肺、脾及脂肪中,聚集于胰岛 β 细胞、单核细胞、肺上皮细胞、巨噬细胞等多种细胞中,参与细胞分化、增殖、凋亡、炎症及肿瘤的生长和侵袭等病理生理过程。

2.1 C/EBP β 与细胞生长和分化: C/EBP β 最早被证明在调控脂肪细胞分化中起关键作用。在前脂肪细胞中,C/EBP β 早期表达,启动 MCE,驱动细胞进入增殖周期^[17],约两轮有丝分裂后,反式激活过氧化物酶体增殖活化受体 γ 和 C/EBP α ^[18],继而诱导脂质形成和积累所必需的脂肪生成相关因子的表达,包括脂滴包被蛋白 (perilipin) 和胆固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol-regulatory element binding protein 1c, SREBP1c)^[19],促使细胞呈现脂肪细胞表型。此外,在肝脏的发育与再生中,C/EBP β 可调节卵黄囊及胚胎时期甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)^[20]、肝脏特异性基因(如白蛋白)^[21]和一些生长相关基因(如 c-fos)的转录^[22]。

2.2 C/EBP β 与神经系统: 越来越多的研究揭示了 C/EBP β 在中枢神经系统发育和神经退行性疾病中的转录调控作用。Cortes-Canteli 等^[23]在 C/EBP β 敲除的小鼠大脑中观察到海马齿状回颗粒层中增殖的细胞数量减少,存活率降低,且更难分化为神经元。他们认为 C/EBP β 是大脑海马中神经元增殖和存活的关键因素,其在海马齿状回颗粒层中的表达有助于学习行为和长期记忆巩固^[23]。此外,Xia 等^[24]发现,大脑中 C/EBP β 以年龄依赖性方式介导载脂蛋白 E4 的表达,引起 β -淀粉样蛋白和神经原纤维缠结等有害介质沉积于大脑,进而驱动阿尔茨海默病的发生。此外,最近一项研究还揭示了表观遗传调控在神经病理性疼痛中的作用。Jiang 等^[25]的研究结果表明,抑制 C/EBP β 的表达可以缩短术前应激诱导的术后机械性疼痛持续时间;相反,C/EBP β 过表达可延长术后疼痛持续时间。

2.3 C/EBP β 与炎症反应: C/EBP β 作为重要的炎症调节转录因子,受到 LPS、IL-1、IL-6 刺激,在肺、肝、肾、皮肤、神经系统中高度表达,通过上调促炎细胞因子(包括 IL-18、IL-1 β 和 IL-6)诱发炎症级联反应,引起组织损伤^[26]。此外,C/EBP β 还可通过上调高尔基体膜蛋白 PAQR11 的表达,从而诱导单核细胞向巨噬细胞的分化^[27]。同时,Kumar 等^[28]研究发现,1,25-二羟基维生素 D₃ 对动脉粥样斑块中巨噬细胞衍生的泡沫细胞的抑制作用依赖于转录因子 C/EBP β 对自噬相关基因(Beclin1 和 Atg5)的调节。

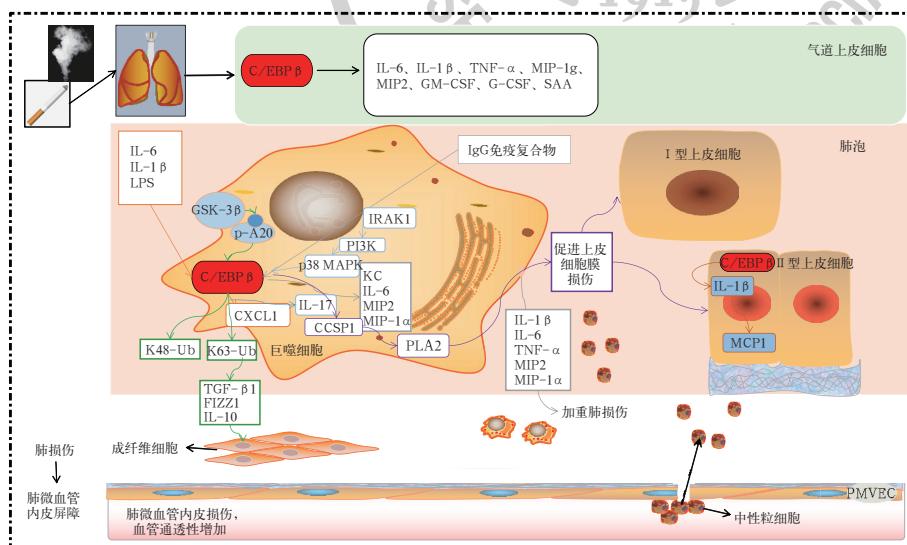
2.4 C/EBP β 与癌症: C/EBP β 异常表达于多种癌细胞的细胞质中,是诱导癌细胞分泌恶病质相关因子所必需的^[29]。在食管鳞状细胞癌中,C/EBP β 与 ATPase 家族 AAA 结构域蛋白 2 (ATPase family AAA domain-containing protein 2, ATAD2) 相互作用,并在其帮助下发生核易位,直接结合转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的启动子区域并激活其转录,促进癌细胞转移^[30]。同样,敲低 C/EBP β 显著抑制了人三阴性乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[31]。Scagliola 等^[32]发现,体内真核翻译起始因子 6 (eukaryotic initiation factor 6, eIF6) 的耗竭可阻止疾病从非酒精性脂肪肝向肝细

胞癌进展。从机制上讲,这可能是由于 eIF6 的敲低限制了转录因子 C/EBP β 的翻译水平,进而下调了脂肪从头合成和胶原蛋白纤维化途径相关基因,缓解了肝脏脂肪变性和纤维化。C/EBP β 在调节肿瘤耐药中亦发挥重要作用。Tan 等^[33]研究发现,C/EBP β 通过促进高级别浆液性卵巢癌的同源重组修复来增强其对多聚[二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)-核糖]聚合酶抑制剂的耐药性。

3 C/EBP β 在肺部疾病中的作用

肺脏作为人体与外界相通的功能器官,易受到病原菌、颗粒污染物等刺激因素的损害。当不良刺激持续存在时,炎症细胞包括巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸粒细胞和中性粒细胞被激活,大量炎症介质释放诱导呼吸道的结构和功能发生改变,从而导致一系列肺部疾病如肺部感染、肺损伤、肺纤维化和肺癌的发生^[34]。转录因子 C/EBP β 在维持肺微环境的稳态、炎症和免疫反应中发挥重要作用(图 1)。

3.1 肺部感染:在感染嗜肺军团菌后,核转录因子- κ B 抑制因子 ζ (inhibitor ζ of nuclear factor- κ B, I κ B ζ)与核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)亚基 p50 结合,与 C/EBP β 和激活蛋白 1 形成转录调控组合物,共同募集在 IL-6 启动子区域,增强肺炎中免疫反应中心 IL-6 的表达,加重肺上皮炎症反应^[35]。C/EBP β 亦参与 IL-17 的转录调控。IL-17 被认为是细胞因子网络中重要的促炎因子,通过刺激机体固有免疫系统及调节中性粒细胞引起组织炎症。在一项关于高致病性猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)引起的猪肺炎的研究中



注:C/EBP β 为 CCAAT 增强子结合蛋白 β , IL 为白细胞介素, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , MIP 为巨噬细胞炎症蛋白, GM-CSF 为巨噬细胞集落刺激因子, G-CSF 为粒细胞集落刺激因子, SAA 为血清淀粉样蛋白 A, LPS 为脂多糖, IgG 为免疫球蛋白 G, GSK-3 β 为糖原合酶激酶-3 β , p-A20 为磷酸化泛素编辑酶 A20, IRAK1 为白细胞介素-1受体相关激酶 1, PI3K 为磷脂酰肌醇-3-激酶, p38 MAPK 为 p38 丝裂素活化蛋白激酶, KC 为角质形成细胞的趋化因子, CXCL1 为 C-X-C 基序趋化因子配体 1, MCP1 为单核细胞趋化蛋白-1, CCSP1 为 Clara 细胞分泌蛋白 1, PLA2 为磷脂酶 A2, K48-Ub 和 K63-Ub 为泛素化蛋白, TGF- β 1 为转化生长因子- β 1, FIZ1 为与炎症相关的缺氧诱导的有丝分裂因子, PMVEC 为肺微血管内皮细胞。

图 1 C/EBP β 介导肺部疾病的潜在机制

显示,IL-17 在 PRRSV 感染肺中的显著上调依赖于转录因子 CREB1 和 C/EBP β 的共同调节^[36]。此外, Roos 等^[37]在细菌 LPS 诱导的小鼠肺部炎症中观察到 C/EBP β 可通过诱导肺上皮细胞中的中性粒细胞 C-X-C 基序趋化因子配体 1(C-X-C chemoattractant chemokine motif ligand 1, CXCL1) 表达,引起中性粒细胞在气道的广泛浸润,加重肺损伤。有趣的是,之前的研究普遍认为免疫记忆仅存在于适应性免疫中,然而, de Laval 团队^[38]发表在《Cell Stem Cell》杂志上的报道指出,人造血干/祖细胞(human stem and progenitor cells, HSPCs)不仅能分化形成新的血细胞和免疫细胞,还具有免疫记忆能力,研究显示,预先暴露于 LPS 的 HSPCs 可保有先前感染刺激的表观遗传记忆,这种记忆的产生需要先导转录因子 C/EBP β 的辅助。另一项关于新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者的临床研究支持上述结论,研究人员发现,重症新冠肺炎患者循环内未成熟髓细胞中 Toll 样受体信号转导相关的转录水平大幅增加^[39],这些转录本与 de Laval 团队^[38]在 LPS 暴露后免疫记忆中观察到的 C/EBP β 依赖性染色质开放性区域类似。上述结果表明,C/EBP β 在感染后固有免疫细胞免疫记忆的获得中具有辅助作用。此外,Hoshino 等^[40]观察到,在发生机会性感染(如结核分枝杆菌)的艾滋病患者中,C/EBP β LIP 异构体的缺失对肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)中人类免疫缺陷病毒 1型(human immunodeficiency virus-1, HIV-1)的复制是不可或缺的。HIV-1 长末端重复序列(long terminal repeat, LTR)的负调控元件中存在 3 个 C/EBP β 结合位点。生理情况下,AMs 表达的 LIP 异构体能够有效抑制病毒复制。结核分枝杆菌感染后,细胞免疫反应期间淋巴细胞与巨噬细胞的相互作用下调了 LIP 亚型的表达,解除了对 HIV-1-LTR 活性的有效抑制,从而显著增强了 HIV-1 复制,加速疾病的临床进程。

3.2 肺损伤:肺损伤特别是急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是临床常见的肺部危重疾病,主要表现为肺水肿、弥漫性肺泡损伤、肺顺应性降低以及气血屏障的破坏^[41-42]。C/EBP β 是一个多向调节因子,在 LPS 或炎症细胞因子(如 IL-1、TNF- α 和 IL-6 等)的协同诱导下快速磷酸化。在肺损伤早期,C/EBP β 对 IL-6 表达增高有一定调控作用。免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)免疫复合物刺激 C/EBP β 在 AMs 中释放的 TNF- α 、IL-6、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage

inflammatory proteins, MIP-2, MIP-1 α) 和 CXCL1 明显升高, C/EBP γ 通过下调 C/EBP β 的活化抑制这些促炎介质的产生^[43]。2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol, 2ME2)是 17 β -雌二醇的内源性代谢物,具有显著的抗血管生成和抗癌活性,对脓毒症^[44]、重症急性胰腺炎^[45]及缺血/再灌注^[46]引起的肺损伤具有较好的保护作用,有助于提高存活率。最近有研究提出,2ME2 可通过抑制 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38 mitogenactivated protein kinase, p38 MAPK) 和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) 的磷酸化抑制 C/EBP β 的转录活性,从而对 IgG 免疫复合物诱导的 ALI 起保护作用^[47]。

3.3 肺纤维化: C/EBP β 在肺纤维化的诱导中发挥重要作用,C/EBP β 基因缺失可减弱胶原蛋白基因的转录并抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞(肺纤维化的效应细胞)转化,减少肺部胶原沉积,减轻肺纤维化^[48-49]。Satoh 等^[50]的研究鉴定出一种参与肺纤维化的重要单核细胞亚群,即 Ceacam1 $^+$ Msr1 $^+$ Ly6C $^-$ F4/80 $^-$ Mac1 $^+$ 单核细胞,被定义为分离的核非典型单核细胞(segregated-nucleus-containing atypical monocytes, SatM),这些细胞受到 C/EBP β 的调节。该研究显示,不同于正常的小鼠,C/EBP β 发生突变的小鼠不会产生 SatM,而突变小鼠展现出强烈的抗组织纤维化能力;另一方面,当这些突变小鼠重新接触 SatM 时,其组织纤维化易感性相应增加^[50]。上述结果表明,C/EBP β 通过维持这类细胞的生长分化在肺纤维化中起着至关重要的作用。此外,C/EBP β 的位点特异性磷酸化也是调节组织炎症和修复的关键机制^[51]。Buck 和 Chokkier^[52]发现,核糖体 S6 蛋白激酶(ribosomal S-6 kinase, RSK)通过介导小鼠 C/EBP β 基因在 Thr217 位点的磷酸化(人:Thr266 位点)诱发肺纤维化。采用单点突变(Ala217)、显性失活突变体或含有突变磷酸化受体的阻断肽抑制 C/EBP β 在 Thr217 位点的磷酸化可显著改善博来霉素诱导的小鼠肺纤维化。最近,Liu 等^[53]提出了一种由假性激酶蛋白 3(tribbles homology protein3, TRIB3)、糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、泛素编辑酶 A20 和 C/EBP β 组成的促纤维化新机制。众所周知,TRIB3 是一种压力和代谢传感器。慢性肺损伤时,AMs 中 TRIB3 表达显著上调,TRIB3 通过增加 GSK-3 β 的稳定性促进 A20 磷酸化以抑制其泛素编辑活性,导致 C/EBP β 的积累和 AMs 中几种促纤维化因子的产生。此外,激活的 C/EBP β 又进一步增加 TRIB3 和 GSK-3 β 的转录水平,从而在 AMs 中建立了一个正反馈回路。敲除 TRIB3 或用药物破坏 TRIB3-GSK-3 β 的相互作用,可有效减轻肺纤维化^[54]。上述研究揭示了 AMs 中完整的促纤维化正反馈机制轴 TRIB3-GSK-3 β -A20-C/EBP β ,为肺纤维化的治疗提供了潜在策略。

3.4 哮喘: C/EBP β 作为研究较多的 b-ZIP 转录因子家族成员之一,通过与其他蛋白的相互作用直接参与哮喘发作机制。染色质免疫共沉淀实验证实,哮喘患者的气道平滑肌细胞中 C/EBP β 与 NF- κ B、RNA 聚合酶 II 形成转录复合物

结合在 CXCL8 的启动子上,使肺内 CXCL8 的产生增加,进而趋化中性粒细胞在气道聚集^[55]。尽管哮喘多年来被认为是一种“嗜酸粒细胞疾病”,但中性粒细胞数量升高与哮喘发作^[56]、突发致死性哮喘^[57]和哮喘持续状态^[58]也密切相关。此外,C/EBP β 还与哮喘患者糖皮质激素治疗后肺炎风险的显著增加有关。黏结蛋白聚糖 1(syndecan-1, SDC1)是硫酸乙酰肝素蛋白多糖家族的成员之一,是介导铜绿假单胞菌肺部感染的关键分子。受到地塞米松或布地奈德刺激,C/EBP β 可通过调节 SDC1 的表达增强铜绿假单胞菌对人支气管上皮细胞的侵袭能力^[59]。值得注意的是,C/EBP β 在疾病中的特异性表达模式可能成为早期区分哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的方法。在一项临床研究中,Borger 等^[60]通过早期评估正常受试者(9名)、哮喘患者(12名)和 COPD 患者(10名)血清中 C/EBPs 的表达水平及布地奈德和福莫特罗对其的影响发现,与正常受试者相比,哮喘患者血清中 C/EBP β 、C/EBP δ 和 C/EBP ϵ 水平显著上调,布地奈德和福莫特罗进一步提高了 C/EBP β 水平(3.4倍和 2.5倍)。相反,COPD 患者正常表达 C/EBP α 、C/EBP β 和 C/EBP ϵ ,而 C/EBP δ 的基础水平下调。布地奈德抑制了 C/EBP β 表达,上调了 C/EBP δ 表达(3.2倍);福莫特罗上调了 C/EBP α 表达(3倍),但不影响其他 C/EBPs。上述数据提示,哮喘患者和 COPD 患者中 C/EBPs 的表达和调控具有疾病特异性,可能成为早期鉴别诊断哮喘和 COPD 的血清标志物。

3.5 COPD: 近年来,众多研究聚焦于 C/EBP β 与气道上皮炎症反应和免疫功能的相关性。Didon 等^[61]的研究观察到,与不吸烟者相比,吸烟者肺内 C/EBP β 的表达显著降低,在香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)刺激的人原代支气管上皮细胞中亦呈现出相同趋势。与暴露于 CSE 的野生型小鼠相比,肺上皮 C/EBP β 特异性失活小鼠血清中巨噬细胞炎症蛋白-1 γ 、粒细胞集落刺激因子、血清淀粉样蛋白 A3、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-1 β 的表达减少。相反,Chu 等^[62]发现,与无症状吸烟者相比,晚期 COPD 患者肺内 C/EBP β 的表达显著升高,这可能是通过诱导支气管上皮细胞的上皮间质转换引起了呼吸功能障碍。上述研究表明,C/EBP β 可能通过调节宿主防御和对 CSE 的炎症反应来影响长期呼吸结果。

3.6 肺癌: C/EBP β 可与其他转录因子和辅因子结合,通过将增强子组装成超级增强子,从而在转录水平调控癌基因表达,促进肿瘤的恶性进展。核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种转录激活因子,通过促进一系列细胞保护基因转录,发挥抗氧化作用。然而,持续激活的 Nrf2 有助于肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和治疗抗性。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,Nrf2 促进了癌细胞的干细胞样表型。其中,NOTCH3 是 Nrf2 下游的关键靶基因,Nrf2 作为 NOTCH3 增强子的直接激活剂驱动了 NSCLC 的恶性增殖。机制方面,C/EBP β 促进 Nrf2 转录激活靶基因的增强子重塑,通过与

Nrf2 在 Notch3 基因增强子区域结合产生 Notch3 超级增强子^[63]。另一项研究采用免疫组化的方法观察到,与正常肺组织相比,NSCLC 患者肺组织中 C/EBP β 的表达异常升高。C/EBP β 与 WEE1 的远端启动子区域结合,并通过与组蛋白去乙酰化酶 2 的相互作用抑制 WEE1 的转录,从而驱动细胞周期 G2/M 的转换,最终促进 NSCLC 细胞的增殖^[64]。此外,C/EBP β 还可控制 NF-κB 相关信号的转录调控,从而参与肺癌细胞的增殖^[65]。C/EBP β 在人类癌症中的高表达与肿瘤的不良临床结局亦密切相关。恶病质是大多癌症患者的晚期转归,肌肉萎缩是癌症恶病质的常见表现之一,其特征是骨骼肌质量的减轻。最新的研究结果表明,在癌症恶病质所致的肌肉萎缩过程中,C/EBP β 会被 p38 MAPK 分子磷酸化,磷酸化的 C/EBP β 迁移进入细胞核,结合到靶基因的启动子上,触发恶病质相关因子(包括 SERPINF1、TNFRSF11B 和 CD93 等)的转录和分泌,最终抑制成肌分化和肌管融合^[29]。

4 总结与展望

C/EBP β 近年来一直是研究焦点,特别是作为核心转录因子,各种细胞因子、趋化因子、吞噬相关因子和激酶等在生理和病理刺激下被 LAPI/LAP2 诱导,而 LAP2 自身又受 LIP 的调控,参与全身各个系统的免疫反应过程。C/EBP β 的失调可能会导致多种肺部疾病的发生、恶化,包括肺炎、COPD、哮喘、肺纤维化和肺癌,进一步深入研究 C/EBP β 在肺部疾病的表达特性和发病机制,一方面可以更好地理解转录因子在炎性疾病和恶性肿瘤中的调控模式,另一方面也可为临床干预肺部疾病提供潜在的治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Salotti J, Johnson PF. Regulation of senescence and the SASP by the transcription factor C/EBP β [J]. *Exp Gerontol*, 2019, 128: 110752. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110752.
- [2] Akira S, Isshiki H, Sugita T, et al. A nuclear factor for IL-6 expression (NF-IL6) is a member of a C/EBP family [J]. *EMBO J*, 1990, 9 (6): 1897–1906. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb08316.x.
- [3] Huggins CJ, Malik R, Lee S, et al. C/EBP γ suppresses senescence and inflammatory gene expression by heterodimerizing with C/EBP β [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33 (16): 3242–3258. DOI: 10.1128/MCB.01674-12.
- [4] Luedde T, Duderstadt M, Streetz KL, et al. C/EBP beta isoforms LIP and LAP modulate progression of the cell cycle in the regenerating mouse liver [J]. *Hepatology*, 2004, 40 (2): 356–365. DOI: 10.1002/hep.20333.
- [5] Sears RC, Sealy L. Multiple forms of C/EBP beta bind the EFII enhancer sequence in the Rous sarcoma virus long terminal repeat [J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14 (7): 4855–4871. DOI: 10.1128/mcb.14.7.4855–4871.1994.
- [6] Uematsu S, Kaihoro T, Tanaka T, et al. The C/EBP beta isoform 34-kDa LAP is responsible for NF-IL-6-mediated gene induction in activated macrophages, but is not essential for intracellular bacteria killing [J]. *J Immunol*, 2007, 179 (8): 5378–5386. DOI: 10.4049/jimmunol.179.8.5378.
- [7] Vieira JM, Howard S, Villa Del Campo C, et al. BRG1-SWI/SNF-dependent regulation of the Wt1 transcriptional landscape mediates epicardial activity during heart development and disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 16034. DOI: 10.1038/ncomms16034.
- [8] Nerlov C. Transcriptional and translational control of C/EBPs: the case for "deep" genetics to understand physiological function [J]. *Bioessays*, 2010, 32 (8): 680–686. DOI: 10.1002/bies.201000000.
- [9] Vinson C, Myakishev M, Acharya A, et al. Classification of human B-ZIP proteins based on dimerization properties [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22 (18): 6321–6335. DOI: 10.1128/MCB.22.18.6321–6335.2002.
- [10] Li W, Tanikawa T, Kryczek I, et al. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific C/EBPB isoform in triple-negative breast cancer [J]. *Cell Metab*, 2018, 28 (1): 87–103. e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.022.
- [11] Bégay V, Smink JJ, Loddenkemper C, et al. Dereulation of the endogenous C/EBP β LIP isoform predisposes to tumorigenesis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93 (1): 39–49. DOI: 10.1007/s00109-014-1215-5.
- [12] Zidek LM, Ackermann T, Hartleben G, et al. Deficiency in mTORC1-controlled C/EBP β-mRNA translation improves metabolic health in mice [J]. *EMBO Rep*, 2015, 16 (8): 1022–1036. DOI: 10.15252/embr.201439837.
- [13] Liu XZ, Rulina A, Choi MH, et al. C/EBPB-dependent adaptation to palmitic acid promotes tumor formation in hormone receptor negative breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 69. DOI: 10.1038/s41467-021-27734-2.
- [14] Chen KR, Zhang JY, Liang F, et al. HMGB2 orchestrates mitotic clonal expansion by binding to the promoter of C/EBP β to facilitate adipogenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (7): 666. DOI: 10.1038/s41419-021-03959-3.
- [15] Wang Q, Xie Y, He Q, et al. LncRNA-Cox2 regulates macrophage polarization and inflammatory response through the CREB-C/EBP β signaling pathway in septic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101 (Pt B): 108347. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108347.
- [16] Timchenko LT, Iakova P, Welm AL, et al. Calreticulin interacts with C/EBPalpha and C/EBPbeta mRNAs and represses translation of C/EBP proteins [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22 (20): 7242–7257. DOI: 10.1128/MCB.22.20.7242–7257.2002.
- [17] Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, et al. CCAAT/enhancer-binding protein-β participates in oxidized LDL-enhanced proliferation in 3T3-L1 cells [J]. *Biochimie*, 2011, 93 (9): 1510–1519. DOI: 10.1016/j.biichi.2011.05.006.
- [18] Yan H, Li Q, Li MY, et al. Ajuba functions as a co-activator of C/EBP β to induce expression of PPAR γ and C/EBP α during adipogenesis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 539: 111485. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111485.
- [19] Gomez-Zurita S, Lasa A, Abendaño N, et al. Phenolic compounds apigenin, hesperidin and kaempferol reduce *in vitro* lipid accumulation in human adipocytes [J]. *J Transl Med*, 2017, 15 (1): 237. DOI: 10.1186/s12967-017-1343-0.
- [20] Thomassin H, Hamel D, Bernier D, et al. Molecular cloning of two C/EBP-related proteins that bind to the promoter and the enhancer of the alpha 1-fetoprotein gene. Further analysis of C/EBP beta and C/EBP gamma [J]. *Nucleic Acids Res*, 1992, 20 (12): 3091–3098. DOI: 10.1093/nar/20.12.3091.
- [21] Fujimi TJ, Mezaki Y, Masaki T, et al. Investigation of the effects of urea cycle amino acids on the expression of ALB and CEBPB in the human hepatocellular carcinoma cell line FLC-4 [J]. *Hum Cell*, 2020, 33 (3): 590–598. DOI: 10.1007/s13577-020-00383-1.
- [22] Peng NF, Liu S, Xia ZC, et al. Inducible major vault protein plays a pivotal role in double-stranded RNA- or virus-induced proinflammatory response [J]. *J Immunol*, 2016, 196 (6): 2753–2766. DOI: 10.4049/jimmunol.1501481.
- [23] Cortes-Canteli M, Aguilar-Morante D, Sanz-Sancristobal M, et al. Role of C/EBP β transcription factor in adult hippocampal neurogenesis [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (10): e24842. DOI: 10.1371/journal.pone.0024842.
- [24] Xia YY, Wang ZH, Zhang JC, et al. C/EBP β is a key transcription factor for APOE and preferentially mediates ApoE4 expression in Alzheimer's disease [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26 (10): 6002–6022. DOI: 10.1038/s41380-020-00956-4.
- [25] Jiang M, Huang YL, Hu LJ, et al. The transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein β in spinal microglia contributes to pre-operative stress-induced prolongation of postsurgical pain [J]. *Mol Pain*, 2022, 18: 17448069221099360. DOI: 10.1177/17448069221099360.
- [26] Ma J, Yang XY, Chen XP. C/EBP β is a key transcription factor of ox-LDL inducing THP-1 cells to release multiple pro-inflammatory cytokines [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70 (10–12): 1191–1199. DOI: 10.1007/s00011-021-01509-3.
- [27] Lin YJ, Huang MQ, Wang S, et al. PAQR11 modulates monocyte-to-macrophage differentiation and pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Immunology*, 2021, 163 (1): 60–73. DOI: 10.1111/imm.13303.
- [28] Kumar S, Nanduri R, Bhagyaraj E, et al. Vitamin D3-VDR-PTPN6 axis mediated autophagy contributes to the inhibition of macrophage foam cell formation [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (9): 2273–2289. DOI: 10.1080/15548627.2020.1822088.
- [29] AlSudais H, Rajgara R, Saleh A, et al. C/EBP β promotes the expression of atrophy-inducing factors by tumours and is a central regulator of cancer cachexia [J]. *J Cachexia Sarcomenia Muscle*, 2022, 13 (1): 743–757. DOI: 10.1002/jscm.12909.

- [30] Cao LJ, Zhang YJ, Dong SQ, et al. ATAD2 interacts with C/EBP β to promote esophageal squamous cell carcinoma metastasis via TGF- β 1/Smad3 signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 109. DOI: 10.1186/s13046-021-01905-x.
- [31] Wang S, Xia D, Wang XZ, et al. C/EBP β regulates the JAK/STAT signaling pathway in triple-negative breast cancer [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11 (4): 1250-1258. DOI: 10.1002/2211-5463.13138.
- [32] Scagliola A, Miluzio A, Ventura G, et al. Targeting of eIF6-driven translation induces a metabolic rewiring that reduces NAFLD and the consequent evolution to hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 4878. DOI: 10.1038/s41467-021-25195-1.
- [33] Tan JH, Zheng X, Li MC, et al. C/EBP β promotes poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor resistance by enhancing homologous recombination repair in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40 (22): 3845-3858. DOI: 10.1038/s41388-021-01788-4.
- [34] 徐梦璐, 左一丁, 周莉, 等. 细胞代谢变化与肺部疾病关系研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (9): 1145-1148. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210119-00081.
- [35] Lorenz J, Zahrt J, Pollok I, et al. Legionella pneumophila-induced IKB ζ -dependent expression of interleukin-6 in lung epithelium [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37 (3): 648-657. DOI: 10.1183/09031936.00200009.
- [36] Wang HL, Du L, Liu F, et al. Highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus induces interleukin-17 production via activation of the IRAK1-PI3K-p38MAPK-C/EBP β /CREB pathways [J]. *J Virol*, 2019, 93 (21): e01100-19. DOI: 10.1128/JVOL01100-19.
- [37] Roos AB, Barton JL, Miller-Larsson A, et al. Lung epithelial-C/EBP β contributes to LPS-induced inflammation and its suppression by formoterol [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423 (1): 134-139. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.05.096.
- [38] de Laval B, Maurizio J, Kandalla PK, et al. C/EBP β -dependent epigenetic memory induces trained immunity in hematopoietic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26 (5): 793. DOI: 10.1016/j.stem.2020.03.014.
- [39] Vadillo E, Taniguchi-Ponciano K, Lopez-Macias C, et al. A shift towards an immature myeloid profile in peripheral blood of critically ill COVID-19 patients [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52 (3): 311-323. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.11.005.
- [40] Hoshino Y, Nakata K, Hoshino S, et al. Maximal HIV-1 replication in alveolar macrophages during tuberculosis requires both lymphocyte contact and cytokines [J]. *J Exp Med*, 2002, 195 (4): 495-505. DOI: 10.1084/jem.20011614.
- [41] 葛鹏, 张金权, 张桂信, 等. 代谢组学在急性肺损伤中应用的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (10): 1266-1271. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210716-01056.
- [42] 刘涉浹, 周干. 急性呼吸窘迫综合征的诊断及呼吸支持治疗进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (2): 247-250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.029.
- [43] Yan CG, Zhang LQ, Yang L, et al. C/EBP γ is a critical negative regulator of LPS/IgG immune complex-induced acute lung injury through the downregulation of C/EBP β -C/EBP δ -dependent C/EBP transcription activation [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (10): 13696-13710. DOI: 10.1096/fj.202001402R.
- [44] Yeh CH, Chou W, Chu CC, et al. Anticancer agent 2-methoxyestradiol improves survival in septic mice by reducing the production of cytokines and nitric oxide [J]. *Shock*, 2011, 36 (5): 510-516. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318231866f.
- [45] Qi B, Chen HL, Shang D, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α and matrix metalloproteinase-9 on alveolar-capillary barrier disruption and lung edema in rat models of severe acute pancreatitis-associated lung injury [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8 (3): 899-906. DOI: 10.3892/etm.2014.1810.
- [46] Liao WI, Wu SY, Tsai SH, et al. 2-methoxyestradiol protects against lung ischemia/reperfusion injury by upregulating annexin A1 protein expression [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 596376. DOI: 10.3389/fimmu.2021.596376.
- [47] Yan CG, Shen YF, Sun QQ, et al. 2-Methoxyestradiol protects against IgG immune complex-induced acute lung injury by blocking NF- κ B and CCAAT/enhancer-binding protein β activities [J]. *Mol Immunol*, 2017, 85: 89-99. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.02.007.
- [48] Sennello JA, Misharin AV, Flozais AS, et al. Lrp5/ β -catenin signaling controls lung macrophage differentiation and inhibits resolution of fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56 (2): 191-201. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0147OC.
- [49] Hu B, Wu Z, Nakashima T, et al. Mesenchymal-specific deletion of C/EBP β suppresses pulmonary fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180 (6): 2257-2267. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.02.010.
- [50] Satoh T, Nakagawa K, Sugihara F, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis [J]. *Nature*, 2017, 541 (7635): 96-101. DOI: 10.1038/nature20611.
- [51] Chen JY, Lin CH, Chen BC. Hypoxia-induced ADAM 17 expression is mediated by RSK1-dependent C/EBP β activation in human lung fibroblasts [J]. *Mol Immunol*, 2017, 88: 155-163. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.06.029.
- [52] Buck M, Chojkier M. C/EBP β -Thr217 phosphorylation signaling contributes to the development of lung injury and fibrosis in mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (10): e25497. DOI: 10.1371/journal.pone.0025497.
- [53] Liu SS, Lv XX, Wei XP, et al. TRIB3-GSK-3 β interaction promotes lung fibrosis and serves as a potential therapeutic target [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11 (10): 3105-3119. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.06.017.
- [54] Liu SS, Lv XX, Liu C, et al. Targeting degradation of the transcription factor C/EBP β reduces lung fibrosis by restoring activity of the ubiquitin-editing enzyme A20 in macrophages [J]. *Immunity*, 2019, 51 (3): 522-534. e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.014.
- [55] John AE, Zhu YM, Brightling CE, et al. Human airway smooth muscle cells from asthmatic individuals have CXCL8 hypersecretion due to increased NF- κ B p65, C/EBP beta, and RNA polymerase II binding to the CXCL8 promoter [J]. *J Immunol*, 2009, 183 (7): 4682-4692. DOI: 10.4049/jimmunol.0803832.
- [56] 王爱利, 万军, 徐芳. 银杏内酯A通过抑制辅助性T细胞17免疫反应减轻哮喘小鼠以中性粒细胞为主的气道炎症 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (5): 564-568. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.013.
- [57] Busse WW. What are those neutrophils doing in severe asthma anyway? [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7 (2): 526-528. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.11.013.
- [58] Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma [J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 85: 101026. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101026.
- [59] Liu D, Zeng YY, Shi MM, et al. Glucocorticoids elevate *pseudomonas aeruginosa* binding to airway epithelium by upregulating syndecan-1 expression [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 725483. DOI: 10.3389/fmicb.2021.725483.
- [60] Borger P, Matsumoto H, Boustanty S, et al. Disease-specific expression and regulation of CCAAT/enhancer-binding proteins in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119 (1): 98-105. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.056.
- [61] Didon L, Barton JL, Roos AB, et al. Lung epithelial CCAAT/enhancer-binding protein β is necessary for the integrity of inflammatory responses to cigarette smoke [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (2): 233-242. DOI: 10.1164/rccm.201007-1113OC.
- [62] Chu SY, Ma LB, Wu YS, et al. C-EBP β mediates in cigarette/IL-17A-induced bronchial epithelial-mesenchymal transition in COPD mice [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21 (1): 376. DOI: 10.1186/s12890-021-01738-6.
- [63] Okazaki K, Anzawa H, Liu Z, et al. Publisher correction: enhancer remodeling promotes tumor-initiating activity in NRF2-activated non-small cell lung cancers [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 506. DOI: 10.1038/s41467-021-20927-9.
- [64] Lee JH, Sung JY, Choi EK, et al. C/EBP β is a transcriptional regulator of wee1 at the G₂/M phase of the cell cycle [J]. *Cells*, 2019, 8 (2): 145. DOI: 10.3390/cells8020145.
- [65] Guo SM, Wang Y, Li YM, et al. Daidzein-rich isoflavones aglycone inhibits lung cancer growth through inhibition of NF- κ B signaling pathway [J]. *Immunol Lett*, 2020, 222: 67-72. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.03.004.

(收稿日期: 2022-08-09)

关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批的相关规定,按照广告厂家的要求,本刊刊登的新活素、血必净及佳维体广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故广告内容中“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”,“其它”未修改为“其他”,“成份”未修改为“成分”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,标示数值范围的标点符号“-”未修改为“~”。特此声明!