

Loc554202 induces apoptosis in colorectal cancer cells via the caspase cleavage cascades[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34(1):100.

[40] YANG L, WEI H, XIAO H. Long non-coding RNA Loc554202 expression as a prognostic factor in patients with colorectal cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(20):4243-4247.

[41] LIN J, TAN X, QIU L, et al. Long noncoding RNA BC032913 as a novel therapeutic target for colorectal cancer that suppresses metastasis by upregulating TIMP3[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2017, 8(4):469-481.

[42] ELLIS B C, GRAHAM L D, MOLLOY P L. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2014, 1843(2):372-386.

[43] GRAHAM L D, PEDERSEN S K, BROWN G S, et al. Colorectal neoplasia differentially expressed (CRNDE), a novel gene with elevated expression in colorectal adenomas and adenocarcinomas[J]. Genes Cancer, 2011, 2(8):829-840.

[44] LIU Y, ZHANG M, LIANG L, et al. Over-expression of lncRNA DANCER is associated with advanced tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):11480-11484.

[45] GUO X, HUA Z, LI C, et al. Biological significance of long

non-coding RNA FTX expression in human colorectal cancer [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9):15591-15600.

[46] LI L, SHANG J, ZHANG Y, et al. MEG3 is a prognostic factor for CRC and promotes chemosensitivity by enhancing oxaliplatin-induced cell apoptosis [J]. Oncol Rep, 2017, 38(3):1383-1392.

[47] HE Y, LUO Y, LIANG B, et al. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis[J]. Oncotarget, 2017, 8(42):73282-73295.

[48] SU J, ZHANG E, HAN L, et al. Long noncoding RNA BLACAT1 indicates a poor prognosis of colorectal cancer and affects cell proliferation by epigenetically silencing of p15[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(3):e2665.

[49] CAO D, DING Q, YU W, et al. Long noncoding RNA SPRY4-IT1 promotes malignant development of colorectal cancer by targeting epithelial-mesenchymal transition [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9(50):5417-5425.

[50] TAN W, SONG Z, XU Q, et al. Up-Regulated Expression of SPRY4-IT1 Predicts Poor Prognosis in Colorectal Cancer [J]. Med Sci Monit, 2017, 23(2):309-314.

[51] GE X, CHEN Y, LIAO X, et al. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(2):588.

(收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-04-12)

• 综 述 •

## C/EBP $\alpha$ 在炎症疾病中的研究\*

朱冯婷, 王彦卓, 娄晓丽 综述, 侯彦强 $\Delta$  审校

(上海交通大学附属第一人民医院松江分院中心实验室, 上海 201600)

**摘 要:**CCAAT 增强子结合蛋白  $\alpha$ (C/EBP $\alpha$ ) 是 CCAAT 增强子结合蛋白家族的一员, 该家族属于碱性亮氨酸拉链(bZIP)蛋白家族, 在细胞增殖分化、细胞周期调控、免疫应答、炎症反应、能量代谢、肿瘤发生及凋亡等过程中发挥重要作用。C/EBP $\alpha$  主要分布于肺、皮肤、肝脏、乳腺和造血系统中, 能作为转录激活剂在分化后期介导基因表达。该文将从 C/EBP $\alpha$  在炎症疾病中的作用展开综述。

**关键词:**C/EBP $\alpha$ ; 炎症反应; 基因表达调控

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.027

**文章编号:**1673-4130(2018)15-1887-04

**中图法分类号:**R34

**文献标识码:**A

### 1 C/EBP $\alpha$ 的概述

CCAAT 增强子结合蛋白(C/EBP)家族是碱性亮氨酸拉链蛋白家族的一个亚家族。在哺乳动物中, 已知存在 6 个已被识别的 C/EBP 家族(命名为  $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$ ), 它们在消除了个体差异性后仍具有高度的组织特异性。C/EBP $\alpha$  是转录因子 C/EBP 家族的重要成员, C/EBP $\alpha$  位于人类染色体 19q13.1, cDNA 全长

2 385 bp, 内含多个翻译起始位点。尽管 C/EBP $\alpha$  mRNA 编码基因中不含内含子, 但仍可通过选择性改变起始密码子, 形成两种不同的蛋白异构体: 蛋白 p42 和蛋白 p30, 全长分别为  $42 \times 10^3$  和  $30 \times 10^3$ 。与蛋白 p42 对比, 蛋白 p30 缺乏一段反式激活域, 常被作为蛋白 p42 介导的转录激活过程中的抑制剂<sup>[1]</sup>。

转录因子 C/EBP $\alpha$  普遍存在于肺、肝、乳腺、皮肤

\* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201540119);上海市医学重点专科 A 类项目(ZK2015A23)。

$\Delta$  通信作者, E-mail:houyanqiang@aliyun.com。

本文引用格式:朱冯婷, 王彦卓, 娄晓丽, 等. C/EBP $\alpha$  在炎症疾病中的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15):1887-1890.

和造血系统中<sup>[2]</sup>,广泛参与和介导细胞分化末期的基因表达,同时 C/EBP $\alpha$  常作为转录激活因子,在多个疾病的转录调控过程中发挥抑制有丝分裂生长或减慢生长的作用。近年来,多项研究表明 C/EBP $\alpha$  在肿瘤及炎症疾病中具有重要的调控功能<sup>[3-7]</sup>,本文就近年来关于 C/EBP $\alpha$  在炎症疾病中的研究进展作一综述。

## 2 C/EBP $\alpha$ 在炎症中的作用

**2.1 C/EBP $\alpha$  与结肠炎** 炎症性肠道疾病是一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病,其中克罗恩病和溃疡性结肠炎是其最常见的 2 种形式<sup>[8]</sup>。

克罗恩病可能的病理病因主要包括遗传易感性、外源病原菌的感染、免疫调节的先天缺陷及适应性免疫系统的破坏等,其中由遗传易感性引起的病例较多。在克罗恩病中,目前在肠道炎症调控中已发现的易感基因是 NOD2 和 CARD15<sup>[9-10]</sup>,其中 NOD2 能够抑制 TLR2/4 诱发产生炎症因子,TLR4 和 NOD2 调节信号通路是一条新的串连通路,NOD2 能通过与 Toll 样受体的相互作用来介导信号传递<sup>[11-13]</sup>。WATANABE 等<sup>[14]</sup>发现,NOD2 能够感知 TLR4 调节信号的强度,当 TLR4 受体信号减弱,NOD2 能与白细胞介素(IL)-12 产生协同刺激作用;而当 TLR4 受体信号增强时,NOD2 能够抑制 IL-12 的合成表达,从而破坏肠道黏膜内环境稳态。研究发现蛋白激酶 C 能引起 C/EBP $\alpha$ 248 位苏氨酸发生磷酸化,从而与丝氨酸/苏氨酸激酶 2 相结合,进而介导上述 NOD2-TLR4-IL-12 调节信号通路。WATANABE 等<sup>[14]</sup>还发现,C/EBP $\alpha$  在胞壁酰二肽(MDP)诱导产生 IL-12 的过程中发挥功能。IL-12 是 MDP/NOD2-C/EBP $\alpha$  调节轴中的主要靶标,一般情况下,MDP 能诱导炎症巨噬细胞表达 p35 和 IL-12,C/EBP $\alpha$  能选择性地抑制 MDP 诱导下的 IL-12 产生,同时 C/EBP $\alpha$  可以直接结合 p35 的基因启动子,阻断 p35 的转录,从而抵抗 TNBS 诱导下的结肠炎发病。因此,血源性 C/EBP $\alpha$  的缺失,能明显增强 TNBS 诱导的结肠炎,它能作为宿主防御和炎症关键的调节因子,在克罗恩病中发挥关键作用<sup>[15]</sup>。

溃疡性结肠炎是受结肠影响的慢性炎症疾病,发病率在世界范围内不断上升。它的发病机制主要包括遗传因素、上皮屏障的缺陷、失调的免疫反应和环境因素等<sup>[16]</sup>。YAMAMOTO 等<sup>[17]</sup>分析了 C/EBP $\alpha$  在某些慢性炎症性疾病中的表达,发现 C/EBP $\alpha$  在类风湿关节炎的滑膜组织和慢性病毒性肝炎的肝脏组织中表达水平较高,而在溃疡性结肠炎的黏膜细胞中,仅检测到少量 C/EBP $\alpha$  阳性细胞。

**2.2 C/EBP $\alpha$  与脓毒症** 脓毒症是一类因多种病原菌进入机体血液系统后迅速繁殖、产生大量毒素,机体受激产生过度的炎症反应。一旦炎症反应失控,会引起多器官衰竭,甚至死亡。近年来,脓毒症的发病率不断增加,病死率高达 30%~50%<sup>[18-19]</sup>。MCK-NIGHT 等<sup>[20]</sup>提出,C/EBP $\alpha$  是“新陈代谢主要的调控

者”,而新陈代谢的异常是诱发脓毒症重要的条件因素,提示 C/EBP $\alpha$  在脓毒症中的重要作用。IL-6 是脓毒症早期的炎症介质,IL-6 水平过高引起机体器官功能损害,对脓毒症的严重程度及预后判断起着重要作用。脓毒症早期患者血浆 IL-6 水平明显升高,受一系列转录因子的调控,如 C/EBPs 是在炎症中期起重要作用的转录因子,它的表达及活性改变可能参与了脓毒症的多种炎症介质基因的表达调控,C/EBPs 可能成为脓毒症干预和治疗的重要靶点。HAAXMA 等<sup>[21]</sup>发现,转录因子 C/EBP $\alpha$  和 HNF $\alpha$  在脓毒症中的肝脏特异性基因中表达减少,与疾病的严重程度相关,在轻微的脓毒症中呈现瞬时性地减少,而在严重的脓毒症中呈现持续性地减少。研究还发现在脓毒症中,C/EBPs、HNF-1 $\alpha$  和 HNF-3 参与影响炎症反应中某些关键酶的转录,肿瘤坏死因子(TNF)和 IL-6 的水平升高会增加 HNF-3 的表达,而 C/EBP $\alpha$  能调节 HNF-3 表达,导致 HNF-3 活性下降。同时,HNF-3 的表达也对细胞因子产生应答<sup>[21]</sup>。

颗粒体蛋白前体(PGRN)是一种广泛表达的多效蛋白,参与多种生理过程包括细胞增殖、神经元发育和伤口愈合。研究表明 PGRN 缺陷小鼠在败血症和内毒素血症模型中的死亡率增加,组织炎症细胞因子增加,IL-10 水平减少<sup>[22]</sup>。相反,重组 PGRN 降低了 PGRN 缺陷型小鼠对脂多糖(LPS)诱导的内毒素休克的易感性,并以 TNFR 依赖的方式增加 LPS 激活的巨噬细胞产生的 IL-10。C/EBP $\alpha$  在 PGRN 调节 IL-10 的表达中发挥重要作用。C/EBP $\alpha$  缺陷巨噬细胞在 LPS 诱导时产生较少的 IL-10。此外,造血细胞中 C/EBP $\alpha$  缺陷的小鼠对 LPS 诱导的感染性休克高度易感。通过 E3 泛素聚合酶 E6AP 和蛋白酶体介导的降解,C/EBP $\alpha$  蛋白质稳定性降低,是 PGRN 缺陷细胞 IL-10 水平升高的主要原因<sup>[23]</sup>。

**2.3 C/EBP $\alpha$  与消化系统炎症性疾病(胰腺炎)** 急性胰腺炎是胰腺的一种突发性炎症疾病,在细胞内的炎症反应是关键病理反应。在急性胰腺炎中高三酰甘油血症是一个独立的危险因素,与内质网应激相关<sup>[24]</sup>。内质网应激可以诱导炎症和 C/EBPs 的表达,而高三酰甘油血症也可能与 C/EBPs 有关<sup>[25]</sup>。内质网应激能通过 C/EBP 家族诱导炎症反应,C/EBP $\alpha$  和 C/EBP $\beta$  是诱导炎症的关键因子,在胰腺损伤中有一定的作用<sup>[26]</sup>。WU 等<sup>[27]</sup>发现,棕榈酸能刺激内质网应激,进而诱导 C/EBP 家族参与胰腺腺泡细胞中的炎症反应。同时,棕榈酸刺激细胞后会引发胰腺腺泡细胞损伤,且能迅速激活 C/EBP $\alpha$  和 C/EBP $\beta$ ,使表达增强;进一步干扰 C/EBP $\beta$  后,发现炎症反应被抑制,而干扰 C/EBP $\alpha$  后,内质网应激反应不受影响。因此,内质网应激诱导下的炎症反应与 C/EBP $\beta$  紧密相关,而 C/EBP $\beta$  的活化又依赖于 C/EBP $\alpha$  的激活。

**2.4 C/EBP $\alpha$  与脂肪组织炎症** 肥胖是一种常见代谢疾病,会引发多种代谢疾病,如糖尿病、心血管疾病等。而肥胖本身也可看作是一种慢性炎症状态,肥胖

状态下脂肪组织会分泌多种炎症因子,如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 C 反应蛋白(CRP)等。在脂肪组织中,免疫细胞主动调节炎症反应,并影响全身能量代谢<sup>[28-29]</sup>。研究表明,IgE 在肥胖症和糖尿病中发挥重要作用,IgE 的升高是发病的重要危险因素<sup>[30-31]</sup>。IgE 参与降低脂肪的形成,能诱导能量消耗、脂肪细胞凋亡和白色组织细胞炎症等。在分子细胞水平上,IgE 抑制脂肪形成和诱导脂肪细胞凋亡有两个可能的分子机制:C/EBP $\alpha$  的激活和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )通路的激活<sup>[32]</sup>。C/EBP $\alpha$  的激活是 PPAR $\gamma$  激活的先决条件,而 MAPK 通路、cAMP-PAK 通路和 AKT 通路能激活 C/EBP $\alpha$ ,抑制 AKT/Bcl-2 和 AKT-C/EBP $\alpha$ -PPAR $\gamma$  的减少可能有助于脂肪细胞的凋亡。此外,LEE 等<sup>[33]</sup>发现,显著抑制 PPAR $\gamma$  和 C/EBP $\alpha$  的表达后,能降低 3T3-L1 脂肪前体细胞中的脂质累积,表明慢性炎症在诱导脂肪形成受损过程中发挥重要作用。

**2.5 C/EBP $\alpha$  与神经脑炎** 小神经胶质细胞的活化容易引发大脑损伤和疾病,还会促进神经元细胞的死亡(如反复感染、创伤性脑损伤和卒中),因此,小神经胶质细胞的活化很可能在炎症性神经损伤和慢性神经病变的疾病中发挥重要作用<sup>[34]</sup>。PAN 等<sup>[35]</sup>研究发现,IL-13 通过 C/EBPs 来调节小神经胶质细胞在神经性脑炎中的作用,它通过 C/EBP $\alpha$  和 C/EBP $\beta$  的相互作用来抑制小神经胶质细胞活化,从而预防神经元死亡。研究发现,经 LPS 处理后的小神经胶质细胞中的 IL-13 能明显提高 C/EBP $\alpha$ /COX-2 的表达水平,同时能增强前列腺素 E2(PGE2)的产生。另外,IL-13 能通过调节 C/EBP $\beta$  和 PPAR $\gamma$  的表达来增强内质网应激反应所诱发的钙蛋白酶激活。同时 IL-13 能通过激活 C/EBP $\alpha$  来增强 PLA2 的活性,从而调控 COX-2/PGE2 表达。进一步研究发现,C/EBP $\alpha$  被干扰后,能有效逆转 LPS 诱导的 caspase-12 活化和 IL-13 诱导的细胞凋亡,而相反地,C/EBP $\beta$  被干扰后会使得部分小胶质细胞的凋亡增加。因此,C/EBP $\alpha$  在 IL-13 激活小神经胶质细胞的过程中发挥重要功能。

综上所述,C/EBP $\alpha$  是一种调节多种炎症因子表达的重要转录因子,在多种炎症疾病中功能各异,其中的具体机制有待于进一步深入研究。C/EBP $\alpha$  及其相关特殊小分子化合物可作为潜在的干预和治疗多种疾病的靶点。

## 参考文献

- [1] TSUKADA J, YOSHIDA Y, KOMINATO Y, et al. The CCAAT/enhancer(C/EBP) family of basic-leucine zipper (bZIP) transcription factors is a multifaceted highly-regulated system for gene regulation [J]. Cytokine, 2011, 54 (1): 6-19.
- [2] LU H, YU Z, LIU S, et al. CUGBP1 promotes cell proliferation and suppresses apoptosis via down-regulating C/EBP $\alpha$  in human non-small cell lung cancers [J]. Med On-

- col, 2015, 32(3): 82.
- [3] SONG G, WANG L, BI K, et al. Regulation of the C/EBP $\alpha$  signaling pathway in acute myeloid leukemia [J]. Oncol Rep, 2015, 33(5): 2099-2106.
- [4] JIN F1, LI Y, REN B, et al. PU1 and C/EBP $\alpha$  synergistically program distinct response to NF- $\kappa$ B activation through establishing monocyte specific enhancers [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(13): 5290-5295.
- [5] LU GD, ANG Y H, ZHOU J, et al. C/EBP $\alpha$  predicts poorer prognosis and prevents energy starvation-induced cell death in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2015, 61(3): 965-978.
- [6] ZHAO J, QIAO C R, DING Z, et al. A novel pathway in NSCLC cells: miR 191, targeting NFIA, is induced by chronic hypoxia, and promotes cell proliferation and migration [J]. Mol Med Rep, 2017: 1319-1325.
- [7] 周莉, 徐灿霞, 胡婷姿, 等. 幽门螺杆菌对 CCAAT 增强子结合蛋白  $\alpha$  和 Cx43 表达的影响及其在胃癌发生中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(7): 700-706.
- [8] ARSENEAU K O, TAMAGAWA H, PIZARRO T T, et al. Innate and adaptive immune responses related to IBD pathogenesis [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2007, 9(6): 508-512.
- [9] OGURA Y, BONEN D K, INOHARA N, et al. A frame-shift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease [J]. Nature, 2001, 411(6837): 603-606.
- [10] HUGOT J P, CHAMAILLARD M, ZOUALI H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease [J]. Nature, 2001, 411 (6837): 599-603.
- [11] WATANABE T, KITANI A, MURRAY P J, et al. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses [J]. Nat Immunol, 2004, 5(8): 800-808.
- [12] WATANABE T, ASANO N, MURRAY P J, et al. Muramyl dipeptide activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 protects mice from experimental colitis [J]. J Clin Invest, 2008, 118(2): 545-559.
- [13] WATANABE T, KITANI A, MURRAY P J, et al. Nucleotide binding oligomerization domain 2 deficiency leads to dysregulated TLR2 signaling and induction of antigen-specific colitis [J]. Immunity, 2006, 25(3): 473-485
- [14] WATANABE T, ASANO N, MURRAY P J, et al. Muramyl dipeptide activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 protects mice from experimental colitis [J]. J Clin Invest, 2008, 118(2): 545-559.
- [15] KIM H, ZHAO Q, ZHENG H, et al. A novel crosstalk between TLR4- and NOD2-mediated signaling in the regulation of intestinal inflammation [J]. Sci Rep, 2015, 5 (1): 12018.
- [16] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN P B, et al. Ulcerative colitis [J]. Lancet, 2016, 2(5757): 340-341.
- [17] YAMAMOTO M, SHIMIZU Y, TAKAHASHI H, et al. CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ ) (+) M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related disease [J]. Mod Rheumatol, 2015, 25(3): 484-486.

[18] ABOUD F E, RAHMAN E, KASSAM R, et al. Interrupting pathways to sepsis: effectiveness of an intervention to reduce delays in timely care for sick children in rural bangladesh [J]. Soc Sci Med, 2017, 177: 269-277.

[19] GRANT CH, ARNOTT A, BROOK T, et al. Reducing antibiotic exposure in suspected neonatal sepsis [J]. Clin Pediatr (Phila), 2018, 57(1): 76-81.

[20] MCKNIGHT S L, LANE M D, GLUECKSOHN-WAELSCH S, et al. Is CCAAT/enhancer-binding protein a central regulator of energy metabolism [J] Genes Deve, 1989, 3(12): 2021-2024.

[21] HAAXMA C A, KIM P K, ANDREJKO K M, et al. Transcription factors C/EBP- $\alpha$  and HNF-1 $\alpha$  are associated with decreased expression of liver-specific genes in sepsis [J]. Shock, 2003, 19(1): 45-49.

[22] YU Y, XU X, LIU L, et al. Progranulin deficiency leads to severe inflammation, lung injury and cell death in a mouse model of endotoxic shock [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(3): 506-517.

[23] YAN W, DING A, KIM H J, et al. Progranulin controls sepsis via C/EBP $\alpha$ -regulated IL-10 transcription and ubiquitin ligase-proteasome-mediated protein degradation [J]. J Immunol, 2016, 197(8): 3393-3405.

[24] VALDIVIELSO P, RAMREZ-BUENO A, EWALD N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis [J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(8): 689-694.

[25] ZENG Y, WANG X, ZHANG W, et al. Hypertriglyceridemia aggravates ER stress and pathogenesis of acute pancreatitis [J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(119): 2318-2326.

[26] RAHMAN S M, JANSSEN R C, CHOUDHURY M, et al. CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBP $\beta$ ) expression regulates dietary-induced inflammation in macrophages and adipose tissue in mice [J]. J Biol Chem, 2012, 287(41): 34349-34360

[27] WU J, HU G, LU Y, et al. Palmitic acid aggravates inflammation of pancreatic acinar cells by enhancing unfolded protein response induced CCAAT-enhancer-binding protein  $\beta$ -CCAAT-enhancer-binding protein  $\alpha$  activation [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 79: 181-193.

[28] LIM H, YEO E, SONG E, et al. Bioconversion of Citrus unshiu peel extracts with cytolase suppresses adipogenic activity in 3T3-L1 cells [J]. Nutr Res Pract, 2015, 9(6): 599-605.

[29] SEO M J, SEO Y J, PAN C H, et al. Fucoxanthin suppresses lipid accumulation and ROS production during differentiation in 3T3-L1 adipocytes [J]. Phytother Res, 2016, 30(11): 1802-1808.

[30] KAWAKAMI T, GALLI S J. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(10): 773-786.

[31] WEIGMANN B, SCHUGHART N, WIEBE C, et al. Allergen-induced IgE-dependent gut inflammation in a human PBMC-engrafted murine model of allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(4): 1126-1135.

[32] ROSEN E D, HSU C H, WANG X, et al. C/EBP $\alpha$  induces adipogenesis through PPAR $\gamma$ : a unified pathway [J]. Genes Dev, 2002, 16(1): 22-26.

[33] LEE Y J, LIU C, LIAO M, et al. Deficiency of FcR1 increases body weight gain but improves glucose tolerance in diet-induced obese [J]. Endocrinology, 2015, 156(11): en20151184.

[34] SMITH J A, DAS A, RAY S K, et al. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases [J]. Brain Res Bull, 2012, 87(1): 10.

[35] PAN H C, YANG C N, HUNG Y W, et al. Reciprocal modulation of C/EBP- $\alpha$  and C/EBP- $\beta$  by IL-13 in activated microglia prevents neuronal death [J]. Eur J Immunol, 2013, 43(11): 2854-2865.

(收稿日期: 2017-11-24 修回日期: 2018-02-16)

• 综 述 •

## 肺炎克雷伯菌外膜蛋白与耐药性关系的研究进展

周 岩 综述, 多丽波<sup>△</sup>审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院检验科, 哈尔滨 150086)

**摘 要:**细菌的外膜蛋白是细菌与外界交流的主要途径,也是抗菌药物进入菌体内的重要通道。外膜蛋白的表达下降或者外膜蛋白缺失,使抗菌药物进入菌体内的量减少或者无法进入导致耐药。该文主要叙述肺炎克雷伯菌外膜蛋白的表达与耐药性之间的关系,阐明外膜蛋白的耐药机制。

**关键词:**肺炎克雷伯菌; 外膜蛋白; 耐药性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.028

**文章编号:**1673-4130(2018)15-1890-04

**中图法分类号:**R446.5

**文献标识码:**A

肺炎克雷伯菌为革兰阴性杆菌,广泛存在于水和土壤等环境,易在住院患者呼吸道和肠道定植,在机

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: duolibob@163.com。

本文引用格式: 周岩, 多丽波. 肺炎克雷伯菌外膜蛋白与耐药性关系的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1890-1893.