

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.05.013

论著·实验研究

SUMO 化修饰 C/EBP α 在高氧暴露所致支气管肺发育不良早产大鼠中的动态表达及作用

朱玥 卢红艳 郝晓波 常明 王秋霞 万峰云 万雪晴

(江苏大学附属医院儿科, 江苏 镇江 212001)

[摘要] **目的** 探讨小泛素相关修饰物(SUMO)化修饰CCAAT增强子结合蛋白 α (C/EBP α)在支气管肺发育不良(BPD)早产大鼠中的表达及其作用。**方法** 将18只早产大鼠随机分为空气组和高氧组($n=9$),建立高氧暴露早产大鼠BPD模型。分别在4 d、7 d及14 d,每组各取3只大鼠采集肺组织,糖原染色观察肺组织分化情况;免疫组化检测Ki67表达;Western blot检测SUMO1及C/EBP α 蛋白表达;免疫共沉淀检测SUMO化C/EBP α 表达。**结果** 与同时间点空气组相比,高氧组大鼠肺组织糖原染色强度4 d时减弱,7 d及14 d时明显增强;随高氧暴露时间延长,高氧组大鼠肺组织中Ki67表达逐渐升高,且均高于同时间点空气组;与空气组相比,高氧组C/EBP α 蛋白4 d时表达增加,7 d及14 d时表达降低($P<0.05$);高氧组SUMO1及SUMO化C/EBP α 蛋白表达呈逐渐上升趋势,均明显高于同时间点空气组($P<0.05$)。高氧组SUMO化C/EBP α 表达与糖原染色强度及核增殖抗原Ki67均呈正相关($r=0.529, 0.671, P<0.05$)。**结论** 高氧暴露所致早产大鼠BPD模型中,肺泡上皮细胞过度增殖与分化障碍可能与SUMO化C/EBP α 表达增加相关。 [中国当代儿科杂志, 2018, 20(5): 403-409]

[关键词] 支气管肺发育不良; CCAAT增强子结合蛋白 α ; 小泛素相关修饰物; 大鼠

Dynamic expression and role of SUMO-modified C/EBP α in preterm rats with bronchopulmonary dysplasia induced by hyperoxia exposure

ZHU Yue, LU Hong-Yan, HAO Xiao-Bo, CHANG Ming, WANG Qiu-Xia, WAN Feng-Yun, WAN Xue-Qing. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China (Lu H-Y, Email: lhy5154@163.com)

Abstract: Objective To study the expression of SUMO-modified CCAAT enhancer binding protein α (C/EBP α) in preterm rat model of bronchopulmonary dysplasia (BPD) induced by hyperoxia exposure and its role. **Methods** Eighteen preterm rats were randomly divided into an air group and a hyperoxia group ($n=9$ each). The model of BPD was prepared in preterm rats exposed to hyperoxia. The rats from the two groups were sacrificed on postnatal days 4, 7 and 14 respectively (3 rats at each time) and lung tissues were harvested. Periodic acid-Schiff (PAS) staining was used to observe the differentiation of rat lung tissues. Ki67 expression was detected by immunohistochemistry. Western blot was used to measure the protein expression of small ubiquitin-related modifier-1 (SUMO1) and C/EBP α . A co-immunoprecipitation assay was performed to measure the protein expression of SUMO-modified C/EBP α . **Results** Compared with the air group, the hyperoxia group showed a decreased glycogen content in the lung tissue on postnatal day 4, and an increased content on postnatal days 7 and 14. Over the time of hyperoxia exposure, the hyperoxia group showed an increased expression of Ki67 in the lung tissue compared with the air group at all time points. Compared with the air group, the protein expression of C/EBP α increased on postnatal day 4 and decreased on postnatal days 7 and 14 in the hyperoxia group ($P<0.05$). The hyperoxia group had significantly upregulated expression of SUMO1 and SUMO-modified C/EBP α compared with the air group at all time points ($P<0.05$). In the hyperoxia group, the protein expression of SUMO-modified C/EBP α was positively correlated with the glycogen content ($r=0.529, P<0.05$) and the expression of Ki67 ($r=0.671, P<0.05$). **Conclusions** Hyperoxia may induce over-proliferation and differentiation disorders of alveolar epithelial cells in preterm rat model of BPD, possibly through an increased expression of SUMO-modified C/EBP α . [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(5): 403-409]

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; CCAAT enhancer binding protein α ; Small ubiquitin-related modifier; Rats

[收稿日期] 2017-12-15; [接受日期] 2018-03-14

[基金项目] 国家自然科学基金(81741052); 江苏省自然科学基金(BK20161356)。

[作者简介] 朱玥, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 卢红艳, 女, 主任医师。

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是一种慢性肺部疾病, 常见于长期氧疗、机械通气早产儿^[1]。目前 BPD 发病机制尚未完全清楚, 亦缺乏特异有效治疗手段。因此探讨 BPD 发病机制及防治手段, 对指导临床治疗具有重要意义。

CCAAT 增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer-binding proteins, C/EBP) 属碱性亮氨酸拉链蛋白转录因子超家族, 现已发现 6 种 C/EBP 家族成员, 包括 C/EBP α 、C/EBP β 、C/EBP γ 、C/EBP δ 、C/EBP ϵ 及 C/EBP ζ 。其中, C/EBP α 在妊娠晚期呼吸道上皮细胞成熟中起重要作用, 并参与肺泡表面活性物质合成^[2]。C/EBP α 基因缺失新生小鼠在出生时即引起呼吸衰竭及肺结构成熟障碍^[3]。

小泛素相关修饰物 (small ubiquitin-related modifier, SUMO) 化修饰是新近发现的一种蛋白质翻译后修饰。哺乳动物体内现已发现 4 种 SUMO 蛋白亚型, 在肺脏中起主要调控作用的是 SUMO1。相关研究表明, 抑制 SUMO 特异性蛋白酶 1 可减轻急性肺损伤, 提示 SUMO 化修饰可能对肺损伤发生发展起重要调节作用^[4]。研究发现, C/EBP α 可被 SUMO 化修饰, C/EBP α 序列中协同调控基序 SCM (synergy control motifs) 为 SUMO 结合位点。文献报道, C/EBP α 的 SUMO 化修饰导致肝细胞增殖抑制功能失活, 并抑制 C/EBP α 抗有丝分裂能力^[5]。在 SUMO 敲除胚胎中, 加入 SUMO-C/EBP α 融合蛋白可恢复正常造血功能^[6]。目前, 有关 C/EBP α 的 SUMO 化修饰研究较少, 本课题组前期研究表明, 在肺发育过程中, C/EBP α 的 SUMO 化修饰可能与肺分化、肺泡表面活性蛋白表达及磷脂酰胆碱分泌息息相关, 提示 SUMO 化修饰参与 C/EBP α 介导的分化与增殖^[7]。但 C/EBP α 的 SUMO 化修饰是否影响高氧暴露所致早产大鼠肺组织细胞分化及增殖, 是否参与了 BPD 的病理生理过程, 目前尚不明确。本研究以高氧暴露所致早产大鼠 BPD 模型为对象, 探索 SUMO 化修饰 C/EBP α 在 BPD 中的表达及其动态改变与肺分化及增殖的关系。

1 材料与方法

1.1 实验材料

RIPA 裂解液 (强)、NP40 裂解液 (上海碧云天生物技术有限公司), SDS-PAGE 配胶试剂盒 (长沙艾佳生物技术有限公司), 兔抗大鼠 SUMO1 单克隆抗体、兔抗大鼠 Ki67 多克隆抗体 (Abcam 公司, 美国), 山羊抗大鼠 C/EBP α 多克隆抗体 (Santa cruz 公司, 美国), 小鼠抗大鼠 β -actin 多克隆抗体 (CST 公司, 美国), 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔单克隆 IgG、兔抗山羊单克隆 IgG、山羊抗鼠单克隆 IgG (CST 公司, 美国), ECL 检测试剂盒 (Millipore 公司, 美国), 预染蛋白 Marker (Fermentas 公司, 立陶宛), Protein A/G Plus-Agarose (Santa cruz 公司, 美国), 糖原 PAS 染色试剂盒 (Solarbio 公司, 美国)。

1.2 高氧暴露早产大鼠 BPD 模型建立及分组

Sprague-Dawley (SD) 孕鼠孕 19 d (预产期为 22 d) 行剖宫产, 提前娩出的新生大鼠为早产鼠。将早产鼠随机分为空气组及高氧组; 利用高氧暴露复制 BPD 模型^[8], 高氧组大鼠置于氧箱中, 氧浓度维持在 85%, 空气组大鼠置于同一室内常压空气中; 代母鼠每 24 h 在空气组和高氧组间更换一次, 以避免氧中毒并排除不同组间代母鼠的影响, 每日观察大鼠情况并记录。分别于空气或高氧暴露后 4 d、7 d 及 14 d 每组各取 3 只大鼠麻醉, 气管插管, 4% 多聚甲醛气管内注射原位固定, 取出肺组织, 左肺用于制作石蜡切片, 观察肺组织形态, 右肺组织冰冻保存用于相关蛋白检测。

1.3 糖原染色检测肺组织分化

取标本切片以过碘酸雪夫氏染色法 (PAS) 处理, 切片脱腊至水, 室温置于过碘酸溶液中 10 min, Schiff Reagent 溶液反应至变色后双蒸水冲洗, 苏木素染核, 光镜下观测, IPP 软件评估组织中糖原含量, 了解肺细胞分化情况。

1.4 免疫组化技术检测肺组织中 Ki67 表达

以细胞增殖标记物 Ki67 观察肺组织细胞增殖情况。切片常规脱腊至水, 抗原修复后血清封闭

30 min, 滴加兔抗大鼠 Ki67 多克隆一抗 (1:500), 4℃过夜, PBS 充分洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔单克隆 IgG, 室温孵育 30 min, DAB 显色, 苏木素染核, 1% 盐酸乙醇分化返蓝, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶固定封片后镜下观察, IPP 软件分析 Ki67 表达量, 了解肺细胞增殖情况。

1.5 Western blot 技术检测肺组织中 SUMO1 及 C/EBP α 蛋白表达

RIPA 裂解液 (含 PMSF、蛋白酶抑制剂) 提取各组肺组织细胞总蛋白, 按每泳道取 15 μ g 总蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 湿式电转至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉 37℃封闭 1 h 后, 分别加入兔抗大鼠 SUMO1 单克隆抗体 (1:1000)、山羊抗大鼠 C/EBP α 多克隆抗体 (1:1000)、小鼠抗大鼠 β -actin 多克隆抗体 (1:1000) 一抗, 4℃孵育过夜。洗膜, 以辣根过氧化物酶标记的单克隆 IgG (1:5000) 孵育 1 h, ECL 化学发光显色。以目的蛋白与 β -actin 条带积分吸光度的比值表示目的蛋白相对表达水平。

1.6 免疫共沉淀技术 (CO-IP) 检测肺组织中 SUMO 化 C/EBP α 表达

利用 NP40 裂解液 (含 PMSF、NEM 和蛋白酶抑制剂) 分别提取各组肺组织细胞总蛋白, 4℃ 12000 r/min 离心取上清。取 20 μ L 裂解液作为 input, 加入 5 \times SDS 电泳上样缓冲液煮沸 10 min,

用于检测免疫沉淀的蛋白量。向剩余裂解液中加入 0.5 μ g 山羊抗大鼠 C/EBP α 多克隆抗体 (1:100), 4℃温和摇摆 4 h, 加入 20 μ L protein A/G beads, 4℃孵育过夜, 2500 r/min 离心, 去上清, 反复洗涤后加 5 \times SDS 电泳上样缓冲液煮沸, 后续参照上述操作行 SUMO1 的免疫印迹实验, 了解 SUMO 化 C/EBP α 表达情况。实验结果以 SUMO 化 C/EBP α 与 β -actin 的比值表示。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组样本间比较采用 *t* 检验; 组内各时间点比较采用单因素方差分析, 两两时间点比较采用 SNK-*q* 检验; 两样本间相关性采用 Pearson 相关分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织分化情况

肺上皮细胞内糖原经过 PAS 染色后呈紫红色, 定位在胞浆。空气组大鼠肺组织糖原染色强度在生后逐渐减弱; 与同时间点空气组相比, 高氧组糖原染色强度 4 d 时减弱, 7 d 时增强, 14 d 时肺泡上皮细胞以立方上皮为主, 胞浆内糖原染色强度明显增强。见图 1。

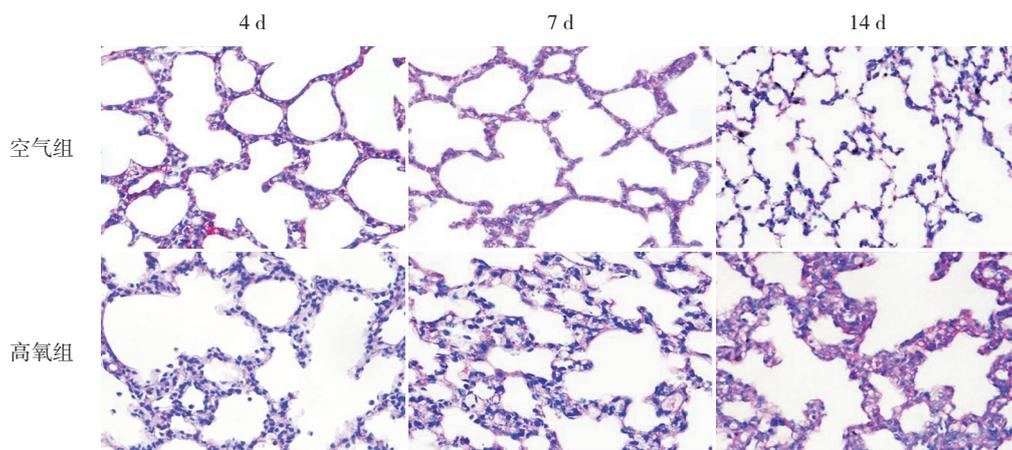


图1 糖原染色检测两组大鼠肺组织分化情况 (PAS, $\times 200$) 空气组糖原染色强度随时间递减。与空气组比较, 高氧组 4 d 时糖原染色强度减弱, 7 d 及 14 d 逐渐增强, 提示肺损伤晚期存在肺泡上皮细胞分化成熟障碍。糖原染色后呈紫红色。

2.2 肺组织细胞增殖变化

Ki67 阳性信号表现为定位于胞核的棕黄色颗粒, 主要表达在呼吸道和肺泡上皮细胞, 肺泡间

隔内也可见表达。空气组 Ki67 于 4 d 时表达最弱, 以后逐渐增加; 高氧组肺组织中 Ki67 表达呈逐渐升高趋势, 且均高于同时间点空气组。见图 2。

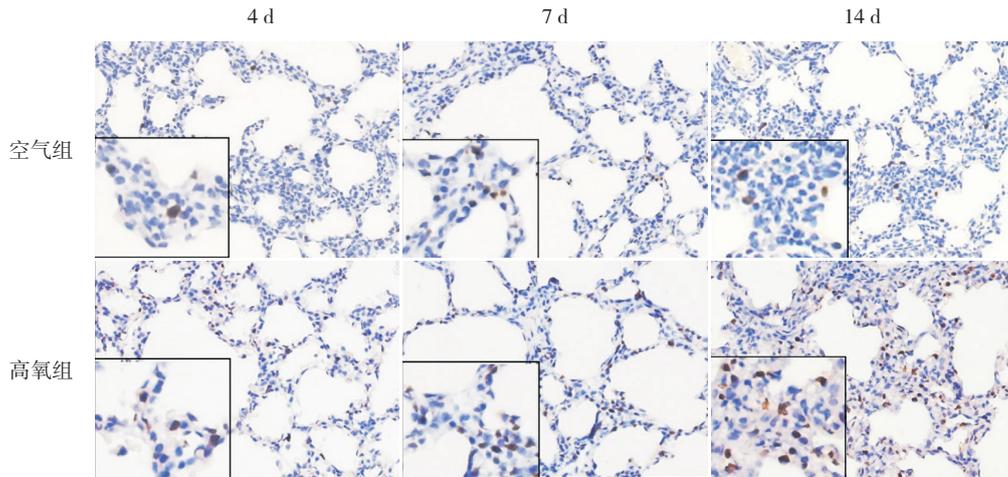


图2 免疫组化检测肺组织 Ki67 表达 (DAB, ×200; 左下角方框内, ×400) 空气组 Ki67 表达随时间逐渐增加; 高氧组随时间亦呈升高趋势, 且均高于同时间点空气组。Ki67 阳性信号表现为定位于胞核的棕黄色颗粒。

2.3 两组不同时间点 SUMO1 及 C/EBPα 蛋白表达

Western blot 结果表明, 空气组 SUMO1 蛋白表达在各个时间点比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。随高氧暴露时间延长, 高氧组 SUMO1 蛋白表达呈逐渐上升趋势 ($P<0.05$), 且均明显高于同时间点空气组 ($P<0.05$)。空气组与高氧组 C/EBPα 蛋白表达均呈逐渐下降趋势 ($P<0.05$); 与空气组相比, 高氧组 4 d 时 C/EBPα 蛋白表达增加, 7 d 及 14 d 时表达降低 ($P<0.05$)。见图 3~5 及表 1。

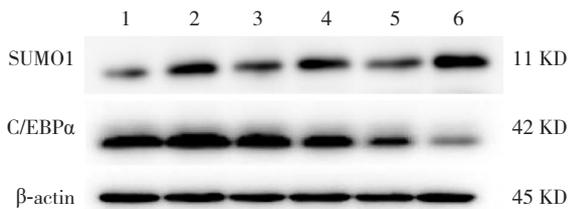


图3 Western blot 检测 C/EBPα、SUMO1 蛋白表达
1: 空气组 4 d; 2: 高氧组 4 d; 3: 空气组 7 d; 4: 高氧组 7 d; 5: 空气组 14 d; 6: 高氧组 14 d。

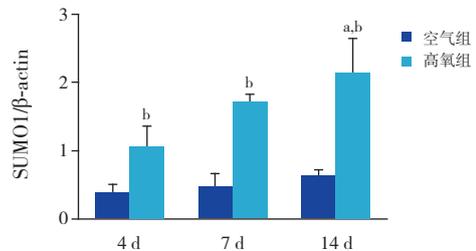


图4 两组各时间点 SUMO1 蛋白表达比较 ($n=3$)
a 示与同组 4 d 比较, $P<0.05$; b 示与同时间空气组比较, $P<0.05$ 。

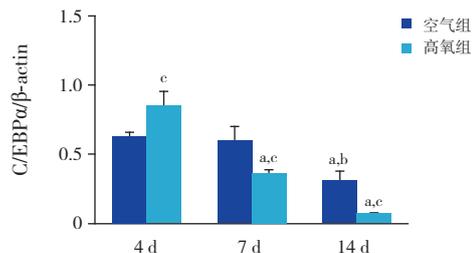


图5 两组各时间点 C/EBPα 蛋白表达比较 ($n=3$)
a 示与同组 4 d 比较, $P<0.05$; b 示与同组 7 d 比较, $P<0.05$; c 示与同时间空气组比较, $P<0.05$ 。

表1 两组各时间点 C/EBPα 及 SUMO1 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	SUMO1					C/EBPα				
	4 d	7 d	14 d	F 值	P 值	4 d	7 d	14 d	F 值	P 值
空气组	0.38 ± 0.13	0.50 ± 0.14	0.56 ± 0.09	2.119	>0.05	0.628 ± 0.033	0.594 ± 0.110	0.306 ± 0.071 ^{ab}	15.551	<0.05
高氧组	1.29 ± 0.16	1.71 ± 0.11	2.14 ± 0.51 ^a	7.168	<0.05	0.846 ± 0.108	0.357 ± 0.031 ^a	0.067 ± 0.016 ^a	13.505	<0.05
t 值	3.573	9.582	5.012			3.361	3.596	5.724		
P 值	<0.05	<0.01	<0.01			<0.05	<0.05	<0.01		

注: a 示与同组 4 d 比较, $P<0.05$; b 示与同组 7 d 比较, $P<0.05$ 。[SUMO1] 小泛素相关修饰物 1; [C/EBPα] CCAAT 增强子结合蛋白。

2.4 肺组织中 SUMO 化 C/EBP α 表达情况

CO-IP 结果显示, 生后 4 d、7 d 及 14 d 时, 空气组 SUMO 化 C/EBP α 表达量少, 但随着时间延长逐渐增加 ($P<0.05$), 14 d 时表达水平高于 4 d 及 7 d 时; 高氧组 SUMO 化 C/EBP α 表达呈逐渐上升趋势 ($P<0.05$), 14 d 时表达水平高于 4 d 时, 且均明显高于同时间点空气组 ($P<0.05$)。见图 6~7 及表 2。

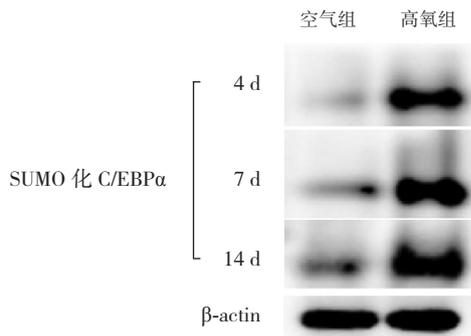


图 6 CO-IP 检测 SUMO 化 C/EBP α 蛋白表达

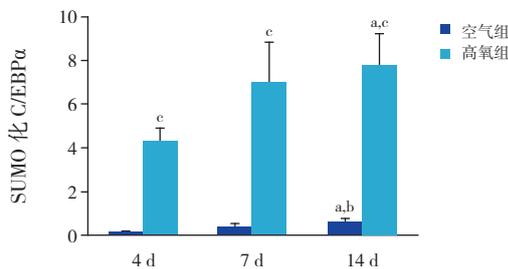


图 7 两组各时间点 SUMO 化 C/EBP α 蛋白相对表达量比较 ($n=3$) a 示与同组 4 d 比较, $P<0.05$; b 示与同组 7 d 比较, $P<0.05$; c 示与同时间空气组比较, $P<0.05$ 。

表 2 两组各时间点 SUMO 化 C/EBP α 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	SUMO 化 C/EBP α			F 值	P 值
	4 d	7 d	14 d		
空气组	0.13 ± 0.08	0.34 ± 0.19	0.63 ± 0.13 ^{a,b}	9.349	<0.05
高氧组	4.31 ± 0.61	7.00 ± 1.82	7.80 ± 1.44 ^a	5.198	<0.05
t 值	11.808	6.284	8.563		
P 值	<0.01	<0.05	<0.05		

注: a 示与同组 4 d 比较, $P<0.05$; b 示与同组 7 d 比较, $P<0.05$ 。

2.5 相关性分析

高氧暴露 BPD 模型中, 肺组织 SUMO 化

C/EBP α 表达与糖原染色强度及核增殖抗原 Ki67 表达均呈正相关 ($r=0.529$ 、 0.671 , 均 $P<0.05$)。见图 8~9。

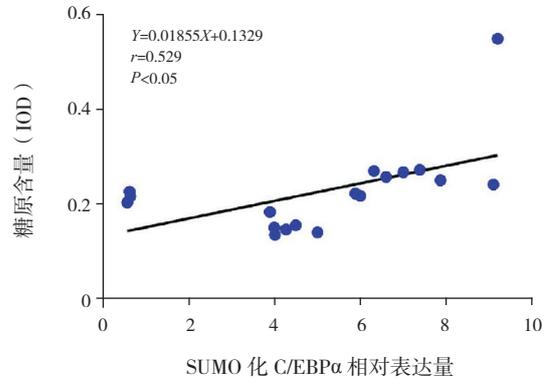


图 8 SUMO 化 C/EBP α 表达与糖原含量相关分析图

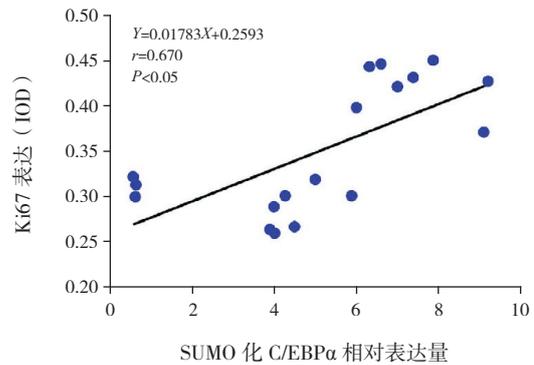


图 9 SUMO 化 C/EBP α 表达与 Ki67 表达相关分析图

3 讨论

Pan 等^[9]利用新生大鼠 BPD 模型研究发现, BPD 组大鼠肺泡间隔中断增多, 肺泡分化阻滞。糖原富集于不成熟肺泡上皮细胞内, 随着肺发育, 糖原逐渐消耗, 当肺泡上皮细胞分化受阻时出现糖原累积, 因此糖原代谢情况可作为肺分化重要参考指标之一。本实验研究结果显示, 高氧暴露后, 早产大鼠发生肺泡数目减少, 体积变大, 肺泡结构简单化等改变, 与 BPD 病理改变相似。高氧肺损伤晚期, 肺泡上皮细胞内糖原堆积, 提示高氧可致肺泡上皮细胞分化成熟障碍。与同时间点空气组比较, 高氧组 Ki67 表达均明显增加, 说明高氧诱导肺组织细胞增殖。

近年研究发现, C/EBP α 作为调节细胞增殖与分化的关键转录因子, 在呼吸道上皮细胞增殖和

分化过程中发挥至关重要作用,并参与肺泡表面活性蛋白(surfactant protein, SP)、板层小体相关蛋白及前体脂肪酸的合成,维持肺功能稳态^[10]。利用原代培养肺泡上皮细胞(AEC)Ⅱ高氧暴露细胞损伤模型,前期研究发现^[11],高氧暴露后C/EBP α 表达呈先增加后减少趋势,提示C/EBP α 在损伤早期可能通过代偿增加参与保护性应激机制,而随着损伤加重,最终表现为后期失代偿。本实验研究结果显示,在高氧暴露BPD模型中,4 d时C/EBP α 表达增加,Torres等^[12]发现高氧环境下,早期肺组织中SP-A及SP-B mRNA表达增加,与C/EBP α 表达时空一致,提示早期肺损伤时C/EBP α 代偿性增加可能通过上调SP表达,保护肺泡上皮细胞。随着高氧暴露时间延长,C/EBP α 表达减少,肺泡上皮细胞以立方上皮为主,肺泡上皮细胞内糖原堆积,提示AECⅡ向AECⅠ分化障碍,肺泡化不能顺利完成,C/EBP α 表达减少与肺组织发育成熟障碍趋势一致,提示高氧暴露导致的肺分化障碍与C/EBP α 表达减少有关。

SUMO化修饰可通过与目标靶蛋白结合发挥调节作用,并与许多肺脏疾病的发生发展有所关联。低氧肺动脉高压大鼠模型中,SUMO1 mRNA及蛋白表达均升高,提示SUMO1可能在低氧肺动脉高压中发挥作用^[13]。本实验研究结果显示,高氧组大鼠肺组织中SUMO1表达较空气组显著增加,且随高氧暴露时间延长而逐步升高,提示SUMO1过表达可能参与BPD发生发展。研究发现,C/EBP α 可发生SUMO化修饰,SUMO1可修饰C/EBP α Lys159的赖氨酸残基,并抑制其转录活性^[14-15]。Hankey等^[16]证实,在嗜中性粒细胞发育过程中,C/EBP α 的SUMO化修饰水平改变可能有助于调节其转录活性。另外,Sato等^[5]发现,SWI/SNF染色质重塑复合物BRG1可增强C/EBP α 介导的反式激活,而SUMO化修饰可抑制此过程减少C/EBP α 转录。前期研究发现,肺发育过程中,随着肺分化,SUMO化C/EBP α 表达逐渐降低,并与肺表面活性物质表达呈负相关,暗示SUMO化修饰可能抑制C/EBP α 介导的肺分化^[7]。本实验中,高氧肺损伤早期,C/EBP α 及SUMO化C/EBP α 表达均增加,随着氧暴露时间延长,SUMO化C/EBP α 继续呈现增加趋势,而C/EBP α 表达降低,提示SUMO化修饰可能抑制C/EBP α 的转录活性,导致后期C/

EBP α 表达量减少。为进一步明确SUMO化C/EBP α 是否与BPD肺分化障碍有关,利用相关分析,本研究发现,高氧暴露下,SUMO化C/EBP α 表达与糖原含量呈正相关,提示SUMO化C/EBP α 可能与BPD中肺泡分化阻滞存在密切关系。

已有研究表明,C/EBP α 是一种强有力的细胞增殖抑制剂^[17],C/EBP α 缺陷新生小鼠AECⅡ增殖旺盛^[18]。SUMO化修饰可破坏C/EBP α 与其他蛋白质相互作用,从而减少增殖抑制复合物形成^[19],促进细胞增殖。本实验中,生理状态下SUMO化C/EBP α 表达量极低,高氧暴露后SUMO化C/EBP α 表达明显增加,且随高氧暴露时间延长,SUMO化C/EBP α 表达逐渐升高,并与Ki67表达呈显著正相关,进一步证明高氧下SUMO化C/EBP α 表达增加,可能钝化C/EBP α 介导的增殖抑制,促进细胞增殖。

综上所述,高氧暴露所致早产大鼠BPD中,肺泡上皮细胞过度增殖与分化障碍可能与SUMO化C/EBP α 表达增加相关。应用基因敲除技术或拮抗剂抑制SUMO功能,或调控SUMO化修饰C/EBP α 水平,对于高氧暴露所致BPD肺损伤是否具有保护作用有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology[J]. *Respir Med*, 2017, 132: 170-177.
- [2] Xue M, Li X, Chen W. Hypoxia regulates the expression and localization of CCAAT/enhancer binding protein α by hypoxia inducible factor-1 α in bladder transitional carcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 21(3): 345-351.
- [3] Yang G, Hinson MD, Bordner JE, et al. Silencing hyperoxia-induced C/EBP α in neonatal mice improves lung architecture via enhanced proliferation of alveolar epithelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 301(2): L187-L196.
- [4] 马祚文, 吕翔. 抑制SUMO特异性蛋白酶1在小鼠急性肺损伤中的保护作用[J]. *中国临床医学*, 2015, 22(6): 738-740.
- [5] Sato Y, Miyake K, Kaneoka H, et al. Sumoylation of CCAAT/enhancer-binding protein α and its functional roles in hepatocyte differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(31): 21629-21639.
- [6] Yuan H, Zhang T, Liu X, et al. Sumoylation of CCAAT/enhancer-binding protein α is implicated in hematopoietic stem/progenitor cell development through regulating runx1 in zebrafish[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9011.
- [7] Chen YD, Liu JY, Lu YM, et al. Functional roles of C/EBP α and SUMO-modification in lung development[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 1037-1046.
- [8] Warner BB, Stuart LA, Papes RA, et al. Functional and

- pathological effects of prolonged hyperoxia in neonatal mice[J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(1 Pt 1): L110-L117.
- [9] Pan B, Xue X, Zhang D, et al. SOX4 arrests lung development in rats with hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia by controlling EZH2 expression[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(6): 1691-1698.
- [10] Roos AB, Berg T, Barton JL, et al. Airway epithelial cell differentiation during lung organogenesis requires C/EBP α and C/EBP β [J]. *Dev Dyn*, 2012, 241(5): 911-923.
- [11] 卢衍敏, 卢红艳, 刘姜艳, 等. 高氧调节早产大鼠肺泡 II 型上皮细胞 CCAAT 增强子结合蛋白 α 和肺泡表面活性蛋白的表达 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(6): 767-771.
- [12] Torres F, González-Candia A, Montt C, et al. Melatonin reduces oxidative stress and improves vascular function in pulmonary hypertensive newborn sheep[J]. *J Pineal Res*, 2015, 58(3): 362-373.
- [13] Jiang Y, Wang J, Tian H, et al. Increased SUMO-1 expression in response to hypoxia: Interaction with HIF-1 α in hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(1): 271-281.
- [14] Geletu M, Balkhi MY, Peer Zada AA, et al. Target proteins of C/EBP α in AML: C/EBP α enhances sumoylation of C/EBP α via up-regulation of Ubc9[J]. *Blood*, 2007, 110(9): 3301-3309.
- [15] Mackert JR, Qu P, Min Y, et al. Dual negative roles of C/EBP α in the expansion and pro-tumor functions of MDSCs[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14048.
- [16] Hankey W, Silver M, Sun BS, et al. Differential effects of sumoylation on the activities of CCAAT enhancer binding protein alpha (C/EBP α) p42 versus p30 may contribute in part to aberrant C/EBP α activity in acute leukemias[J]. *Hematol Rep*, 2011, 3(1): e5.
- [17] Gerlach JC, Over P, Foka HG, et al. Role of transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein alpha in human fetal liver cell types in vitro[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(8): 919-932.
- [18] Xu Y, Saegusa C, Schehr A, et al. C/EBP α is required for pulmonary cytoprotection during hyperoxia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297(2): L286-L298.
- [19] Lu GD, Leung CH, Yan B, et al. C/EBP α is up-regulated in a subset of hepatocellular carcinomas and plays a role in cell growth and proliferation[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 632-643.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

2018 年全国新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及新生儿其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑超声检查诊断技术,北京大学第一医院儿科按计划于 2018 年 8 月 21~25 日举办为期 5 天的新生儿颅脑超声诊断学习班。本学习班属国家级教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 10 学分。主要授课内容包括:中枢神经系统解剖;颅脑超声检查方法;新生儿不同颅脑疾病超声诊断;胎儿中枢神经系统的超声诊断;鉴别诊断等。招收学员对象:儿科新生儿专业医师、超声专业医师及技师。学费:2000 元。报名截止日期 2018 年 8 月 8 日(上课前 2 周)。2018 年 8 月 20 日(星期一)白天正式报到。

报名方法:点击 <http://wukxyiwg.eventdove.com> 报名,填写正确信息保存即可。或联系北京大学第一医院儿科颅脑超声室,索要正式通知。

联系人:王红梅,孙国玉,胡文婕。电话:010-83573461 或 83573213。Email:bdyy2002@163.com。邮编:100034。我们将在开班前 1 个月寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科
2018 年 3 月 15 日