

PCBP1 相关生物功能的研究进展

贾冰冰 叶 梦 霍丽蓉

摘 要 Poly (rC) - 结合蛋白 [poly (C) - binding proteins, PCBP] 具有高度亲和力, 以及与多聚胞嘧啶结合的特殊序列。PCBP 在哺乳动物细胞中广泛表达, 其包含 4 种亚型: PCBP1 - 4。在真核细胞中, PCBP1 通过与基因启动子的特殊位点结合来发挥信号依赖与协调转录调控作用。PCBP 功能多样, 通过酵母双杂交研究发现 PCBP1 在蛋白 - RNA, 蛋白 - 蛋白相互作用的层面更是参与多个功能环路, 发挥了多种胞内作用。目前 PCBP1 在各个系统肿瘤, 病毒感染, 铁离子的转运等方面成为研究热点。本文就 PCBP1 的重要生物学功能进行相关综述。

关键词 PCBP1 KH 同源域 DNA mRNA

中图分类号 R34

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.042

Poly (C) - 结合蛋白 1, 又称 α CP1 或 hnRNP E1, 是一个在细胞内具有多种功能角色的桥梁蛋白质, 它的染色体基因位点在 2p12 ~ 13, 属于核不均一核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonuclear protein, hnRNPs) 的一个亚家族, 有 3 个 hnRNP K 同源 (hnRNP - K - homology, KH) 域, 其由 70 个左右的氨基酸构成, 其分子结构为 $\alpha\beta\alpha\alpha\beta\beta\alpha$ 折叠, 为与靶向 RNAs 多聚胞嘧啶结合的特殊位点。PCBP1 中含有 2 个核定位信号 (nuclear localization signal NLS), NLS1 (含 10 个氨基酸节段) 位于 KH2 与 KH3, NLS2 (含 12 个氨基酸) 位于 KH3。其通过 KH 结构域与单链或双链的 DNA 结合来调节基因的表达, 作为信号辅助因子, 可参与复制、转录, 前 mRNA 的剪切以及蛋白翻译的信号依赖与协调性调控^[1]。PCBP1 于哺乳动物的各组织中广泛分布, PCBP 家族中 PCBP1 与 PCBP2 的具有高度的氨基酸序列同源性 (高达 89%), PCBP1 主要分布于细胞核内, 由 P21 活性激酶 1 磷酸化可提高其胞核内的含量^[2, 3]。

一、PCBP1 参与肿瘤浸润与转移

大量的临床和细胞学事件表明 PCBP1 在肿瘤病理过程中发挥重要的作用, 如: 癌细胞的凋亡、转移、浸润^[4]。近年来研究发现 PCBP1 作为肿瘤抑制调控子, PCBP1 的缺失与端粒缩短和肿瘤的转移有关, 其基因位点所在的染色体是人类肿瘤最频繁改变的区

域, Pesti 等^[5] 研究显示 2p12 是肿瘤抑制性基因区域, PCBP1 可能增加其胞核内储存及独立剪切功能。另外, PCBP1 在各种肿瘤的负性调节, 如上皮 - 间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 中介导蛋白的翻译, PCBP1 受抑制可上调 EMT 的非编码 RNA 和基因的表达以及各种肿瘤的转移^[6]。

Zhang 等^[7] 研究发现甲状腺癌中 PCBP1 表达下调。体外激酶分析显示甲状腺癌细胞的 PCBP1 能被重组的 Akt2 激酶所磷酸化。异种移植分析, 与对照相比, 甲状腺乳头状癌细胞中稳定过表达的 PCBP1 能够减少肿瘤细胞的形成。PCBP1 是 miR - 490 - 3P 的作用靶点。可体现在 miR - 490 - 3P 高表达的甲状腺癌患者的癌细胞中, PCBP1 mRNA 的翻译被抑制, 相反, 甲状腺癌细胞中 miR - 490 - 3P 表达较低时, PCBP1 mRNA 的翻译水平较高, 此蛋白可通过蛋白酶体降解。总之, PCBP1 在甲状腺癌细胞中作为肿瘤抑制剂, miR - 490 - 3P 可反向调控其表达。另外, 进一步对甲状腺癌细胞中 PCBP1 转录后翻译调控分子机制的研究发现了一系列与 PCBP1 相关的泛素连接酶 (UBE4A), 如在 FLAG - UBE4A 转染的甲状腺癌 TPC1 细胞中, 通过免疫共沉淀的方法显示 PCBP1 是明显的多泛素化蛋白, 而 UBE4A 是 PCBP1 的泛素连接蛋白, 敲除 UBE4A 后, PCBP1 可稳定表达。在正常的甲状腺上皮细胞 Nthy - ori 3 - 1 中, 进一步证实 UBE4A 是降解 PCBP1 的蛋白酶体。目前研究显示, 甲状腺癌细胞中 PCBP1 可被 E3 连接酶 - UBE4A 降解, 但在正常的甲状腺上皮细胞中无此作用。因此降低 UBE4A 表达水平可能使甲状腺癌患者产生良好的预后^[8]。

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (31200811); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划“学科骨干”项目 (2013 - 3 - 096)

作者单位: 100038 北京, 首都医科大学附属复兴医院中心实验室

通讯作者: 霍丽蓉, 电子邮箱: huolir@ccmu.edu.cn

除应用于甲状腺癌研究外,PCBP1 同样涉及到其他癌症的研究中。Liu 等^[9]通过蛋白印迹和免疫组织化学等方法表明在非小细胞肺癌的转移样本中PCBP1 低表达。在有或无淋巴结转移的肺癌患者中,PCBP1 的表达存在差异,这与临床分期、淋巴结形态及 EMT 的标志物 E - 钙黏蛋白/波形蛋白有关。PCBP1 的下调可致 E - 钙黏蛋白减少和波形蛋白的增加。在无淋巴结转移的癌组织中 PCBP1 表达高于淋巴结转移。PCBP1 可抑制非小细胞肺癌中 EMT 的表达,可作为抑制非小细胞肺癌转移的治疗靶点。PCBP1 的表达上调可能在抑制非小细胞肺癌的转移和浸润中起着有效的治疗作用。过去十年中,取自 10000 例患者肿瘤和转移的样本中筛选出了 CD44 V6 的表达,使 CD44 V6 成为各种癌症靶向治疗的靶点。CD44 V6 亚型与肝细胞生长因子结合形成复合体^[10]。PCBP1 通过直接与 mRNA 结合来调节 CD44 选择性剪切,尤其是 V5/6 的一种新型抑制性调节器。PCBP1 可抑制肝癌 HepG₂ 细胞的浸润。PCBP1 的内源性表达抑制肿瘤的浸润,将其敲除可刺激浸润,表明其在肿瘤转移中的抑制性作用。这也说明 PCBP1 的下调可能是肿瘤转移的标志物^[11]。PCBP1 是维持前列腺癌细胞多功能的核心,经 TGF - β 治疗后的前列腺癌细胞中,PCBP1 表达减少,而导致前列腺癌细胞中 CD44/CD24/CD133 的增加。PCBP1 可减少前列腺癌细胞链中 AR 蛋白的表达^[12]。

奥沙利铂(L - OHP)是一种抗结肠癌化疗药物,然而由于患者抗药性经常导致治疗失败和癌症复发。有研究证实 PCBP1 在结直肠癌中可调节 L - OHP 抵抗力。HT - 29 细胞置于 L - OHP 浓度递增的溶液中培养,可筛选出具有 L - OHP 抵抗性的 HT - 29/ L - OHP 细胞。通过对 HT - 29 和 HT - 29/ L - OHP 细胞的蛋白质组学分析得到了不同表达蛋白,其中包括 PCBP1。通过免疫组织化学方法、Western blot 法和 MTT 增殖分析显示,PCBP1 在 HT - 29/ L - OHP 细胞中表达水平是 HT - 29 细胞的 15.6 倍。敲除 PCBP1 可激发 HT - 29 和 HT - 29/ L - OHP 细胞中蛋白激酶 A 的活性和对 L - OHP 的抗性,而 PCBP1 的过表达可增加 L - OHP 对于 HT - 29 细胞的抵抗力。因此,PCBP1 可作为结直肠癌中 L - OHP 抵抗性的分子标志物和结直肠癌的潜在治疗靶点^[13]。PCBP1 能通过增强细胞存活通路,保护细胞免受 L - OHP 损伤。蛋白激酶 A 能将 PCBP1 磷酸化并调节其活性。据报道,PCBP1 表达缺失或翻译后修饰的磷酸化调节与原

位癌形成或原位转移有关,如卵巢癌、葡萄胎和 Burkitt 淋巴瘤等。

二、PCBP1 参与铁离子的转运及代谢

哺乳动物细胞中能表达大量的金属结合蛋白,主要结合的金属离子是铁离子与锌离子。这些金属离子是营养合成所必须,能激活在细胞生命过程中起重要作用的酶和蛋白质。近年研究发现 PCBP1 可作为铁的分子伴侣,起到结合铁、将铁转运到铁蛋白、胞质铁储存的作用^[14]。PCBP1 通过调节与蛋白间相互作用转运铁离子,其作用靶点主要有铁蛋白、两个单核铁酶以及双核铁酶 (deoxyhypusine hydroxylase DOHH)。

PCBP1 能与 Fe^{2+} 以 3:1 的摩尔比例结合。脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylases, PHDs) 和天冬酰胺羟化酶 (asparaginyl hydroxylase, FIH1) 是 PCBP1 的作用靶点,敲除 PCBP1 可导致 PHD 活性下降,缺氧增强诱导因子 (hypoxia - inducible factor α , HIF1) 的转录因子活性增强。体内 PCBP1 与 PHD2 和 FIH1 的结合,以及体外纯化的 Fe - PCBP1 复合物或增加 Fe^{2+} 均可恢复 PHD 的活性。PCBP1 在体内、外均能结合铁蛋白并将铁转运到铁蛋白。免疫共沉淀的方法显示,与铁结合的 PCBP1 在体外能激活 PHD,因此 PCBP1 可作为 PHD 与铁蛋白的分子伴侣。PCBP1 将铁转运到 Fe^{2+} 依赖的脯氨酸和 FIH1 来调节 HIF1^[15]。

Frey 等^[16]的研究发现 PCBP1 能将铁转运到 DOHH,其需要 PCBP1 形成细胞内的双铁中心。体外测量显示,在铁充足时,小部分的 DOHH 可不依赖 PCBP1 而获得铁,而在细胞内,PCBP1 仅当铁充足时可与 DOHH、PHDs、FIH1 及铁蛋白相互作用以维持胞质中非血红素铁辅助因子。同样,在体外含铁时才可观察到 PCBP1 与铁蛋白结合。这表明铁充足时 PCBP1 可与靶蛋白暂时稳定地结合。PCBP1 的缺乏可致胞质内的顺乌头酸酶活性降低,而对胞质内 Fe - S 簇黄嘌呤氧化酶不起作用,对整个细胞内铁,线粒体内铁,血红素的合成作用很小。PCBP1 可作为铁结合蛋白参与胞质内非血红素铁酶的多个过程,并储存金属辅助因子。PCBP1 于细胞中大量表达,铁的充足与否不能改变其表达水平。

近年来有研究显示,PCBP1 和核受体共激活因子 4A (nuclear receptor coactivator 4A, NCO4A) 可共同调控铁离子进出铁蛋白。通过细胞培养、动物整体和体外分化模型证实 PCBP1 和 NCO4A 在铁蛋白转运铁离子的过程中起着重要作用,且敲除两个因子后所造

成的铁离子缺失并不能通过外源补充铁离子来满足。因此,PCBP1 和 NCO4A 辅助铁离子出入铁蛋白是红细胞生成素中有效利用铁的主要过程。随着分化进行,PCBP1 调节铁离子向铁蛋白的转运且持续摄取铁离子,同时 NCO4A 调节铁蛋白向自噬体转移以及铁离子从溶酶体向线粒体转运。在分化的后期,PCBP1 对于铁离子的调节作用逐渐降低。缺乏 PCBP1 的小鼠红细胞在体内分化时表现为铁蛋白和血红素合成受限。研究显示铁蛋白在红细胞的形成中,铁离子向线粒体转运及 PCBP1、NCO4A 调节铁离子的流向起着重要作用^[17]。

此外,二价金属离子转运体 (divalent metal transporter 1, DMT1) 是哺乳动物广泛表达的质子偶联金属离子转运体。DMT1 的 N 端可与 PCBP2 结合。敲除 DMT1/PCBP2 可抑制铁离子的摄取和铁蛋白的表达。PCBP2 能将亚铁离子从 DMT1 转运到细胞内或转铁蛋白。PCBP1 与 PCBP2 有高度的序列同源性,但目前体内、外均未检测到 PCBP1 与 DMT1 的相互作用^[18]。

三、PCBP1 对病毒的调控作用

PCBP1 主要分布在非感染细胞的胞质与胞核中,而感染细胞中的分布则与病毒 RNA 的结合与相互作用的部位有关。许多 RNA 病毒的 5' - UTR 与细胞蛋白结合来干预病毒的复制、病毒 mRNA 的合成与翻译。PCBP1 能结合到细胞 RNA 的 3' - 非编码区,调控 mRNA 的稳定和翻译。许多正链 RNA 病毒的复制和转录都在宿主细胞的胞质中进行,如 HCV、脊髓灰质炎病毒、肠道病毒。

已有研究证明 PCBP1 可与脊髓灰质炎病毒 RNA 的 5' - UTR 的茎环结构结合增加病毒 RNA 的复制。体外裂解分析显示,脊髓灰质炎病毒感染的中后期,病毒蛋白酶 3C/3D 可降解 PCBP1,主要作用于 KH2 与 KH3 区域的连接位点。这种被裂解的 PCBP1 不能在病毒的翻译中起作用而仍可促进病毒 RNA 的复制。当去除 HeLa 细胞胞质中的 PCBP1 时,脊髓灰质炎病毒基因组的翻译可减少约 5 ~ 10 倍。因此提示,PCBP1 在脊髓灰质炎病毒基因组的复制与翻译中起着重要的作用^[19]。EV71 病毒 RNA 的 5' - UTR 包含 745 个碱基并形成一个个次级结构,其包含 I ~ VI 茎环结构,通过 RNA 与蛋白质的生物素化结合分析显示,在 HeLa 和 SK - N - SH 细胞中,PCBP1 能特异性结合到 EV71 病毒 RNA 的 5' - UTR。PCBP1 的 KH1 结构域主要与 EV71 病毒 RNA 的 I 和 VI 茎环结构结

合。PCBP1 的过表达/基因敲除可增加/减少 EV71 病毒的效价,表明 PCBP1 对 EV71 病毒的复制起到正性调节作用,为进一步研究 EV71 复制所需细胞因子提供前提条件^[20]。

此外,对病毒基因的表达,PCBP1 不仅仅起到正性调节作用,另有研究发现 PCBP1 对于某些病毒的表达还可起到抑制性作用。Lee 等研究发现 PCBP1 可与小鼠 γ - 疱疹病毒 68 (murine γ - herpesvirus 68, MHV - 68) 的 ORF34 相互作用来抑制该病毒基因的表达。ORF34 仅能调节晚期病毒基因的表达,PCBP1 过表达能抑制晚期病毒启动子,而对早期病毒启动子无影响。由于病毒的启动子结构有共同的 3' - UTR 和非编码剪切序列,所以 PCBP1 不能改变其 mRNA 的稳定性或者对基因进行剪切。在 MHV - 68 病毒的复制和启动子的活动中,目前仍未明确 PCBP1 的抑制作用是直接结合到病毒 DNA 还是间接调节病毒基因的表达^[21]。同样,PCBP1 也可作为水泡性口腔炎病毒 (vesicular stomatitis virus, VSV) 的负性调控子,抑制病毒基因的表达。PCBP1 能与 VSV 病毒的 P 蛋白相互作用,在初始转录水平上抑制病毒 mRNA 的合成,但不影响次级转录或基因的复制。PCBP1 与 PCBP2 促进脊髓灰质炎病毒基因组 RNA 的翻译与复制时形成同源和异源二聚体。当 PCBP2 被删除时 PCBP1 能促进病毒的复制,证明这两种蛋白在脊髓灰质炎病毒复制中起协同作用。但 VSV 复制中并不存在这种协同,同时过表达或者抑制 PCBP1/2, VSV 增殖无变化^[22]。据报道,PCBP1 同样可对病毒的翻译及复制起作用,如柯萨奇病毒、卡波肉瘤病毒和呼吸病毒综合征病毒等,然而具体调控机制不清。

四、PCBP1 相关的其他功能

有研究显示 PCBP1 可作为生理性叶酸缺乏的感受器。叶酸的缺乏导致同型半胱氨酸在细胞内的聚集增加,进而可激发 PCBP1 的半胱氨酸化并且增加叶酸受体的合成。这表明 PCBP1 可作为细胞内叶酸缺乏的敏感效应器^[23]。L - 同型半胱氨酸的聚集量与体内叶酸的缺乏量呈正比,通过体内外分子和生物化学方法进一步研究 RNA 与蛋白之间的相互作用显示,L - 同型半胱氨酸能够激发 PCBP1 与 PCBP1 5' - UTR 的 25 个核酸顺式作用元件之间的相互作用,这导致 RNA - 蛋白复合体以及体外和胚胎细胞内的 PCBP1 翻译成比例性增加。一些特殊反义寡核苷酸和顺式作用元件的突变或 siRNA 能靶向干扰 RNA 和

蛋白间的相互作用,进而减少 PCBP1 在细胞内的生物合成。相反,PCBP1 同型半胱氨酸化的突变蛋白转染细胞后能刺激 PCBP1 和叶酸受体的生物合成。叶酸缺乏可引起人类细胞和移植瘤中叶酸受体以及 PCBP1 表达上调。在叶酸缺乏期间,这种反馈环可扩增 PCBP1 并最大限度的上调叶酸受体以至于在胚胎细胞中达到叶酸平衡^[24]。

PCBP1 在衰老的发生、发展中也起到一定的作用。2005 年文献报道 PCBP1 可通过 hnRNP 复合体中核纤层蛋白相互作用对 mRNA 进行转运和加工。核纤层蛋白 A/C(LMNA)基因缺陷可导致早老综合征(HGPS)。大部分 HGPS 等位基因的突变涉及一个无意突变,如 2063C>T 导致 G608G,此突变可产生 LMNA 11 号外显子的选择性剪切以及在前 LMNA 的 C 端附近造成 50 个氨基酸的缺失。通过酵母双杂交方法显示 4 个衰老伴侣蛋白能与 LMNA 相互作用,PCBP1、UBC9、Mel-18、EGF1^[25]。Geuens 等^[26]研究证实 HSPB1-P182L 突变蛋白能加强与 PCBP1 之间的相互作用并导致翻译抑制活性降低。小分子热休克蛋白 HSPB1(Hsp27)是一种细胞内广泛表达的分子伴侣,目前研究显示 HSPB1 突变引起的疾病多与神经退行性疾病有关,如遗传性神经末梢动力症。HSPB1 大部分突变位点位于高度保守 α 突触蛋白,而仅有一小部分突变可影响 C 端、N 端或启动子。PCBP1 可作为 HSPB1 的一种新型结合蛋白,PCBP1 识别的 mRNA 大部分是其二级结构而非初级结构,且此二级结构都有一个共性。研究除表明神经转录子包含有 PCBP1 识别靶点外,还证实目的基因与遗传性外周神经病变和麻痹性瘫痪有密切关联。尽管研究 PCBP1 mRNA 靶点的方法始于大鼠中枢神经元而非外周神经组织,但仍然证明了在携带有 HSPB1-P182L 突变的鼠脑动力神经细胞中基因表达水平的增加。

五、展 望

从国内外学者对 PCBP1 的分子结构及生物学功能的研究可看出,人们对 PCBP1 的研究广泛而深入,一定程度上反映出 PCBP1 功能的多样性。PCBP1 分布于各个组织器官,目前关于 PCBP1 在神经系统疾病中的作用及其机制的报道相对较少。PCBP1 在肿瘤的形成和转移中的作用,可为肿瘤的临床诊治方面提供更广阔的前景,而具体分子机制仍需进一步深入研究。随着免疫学、分子生物学的进一步发展,对 PCBP1 的生物学功能会有更全面的

认识。

参考文献

- Choi HS, Hwang CK, Song KY, *et al.* Poly(C) - binding proteins as transcriptional regulators of gene expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(3): 431 - 436
- Meng Q, Rayala SK, Gururaj AE, *et al.* Signaling - dependent and coordinated regulation of transcription, splicing, and translation resides in a single coregulator, PCBP1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2007, 104(14): 5866 - 5871
- Ren C, Cho SJ, Jung YS, *et al.* DNA polymerase eta is regulated by poly(rC) - binding protein 1 via mRNA stability [J]. *Biochem J*, 2014, 464(3): 377 - 386
- Howley BV, Hussey GS, Link LA, *et al.* Translational regulation of inhibin β A by TGF β via the RNA - binding protein hnRNP E1 enhances the invasiveness of epithelial - to - mesenchymal transitioned cells [J]. *Oncogene*, 2016, 35(13): 1725 - 1735
- Pesti T, Sükösd F, Jones EC, *et al.* Mapping a tumor suppressor gene to chromosome 2p13 in metanephric adenoma by microsatellite allelotyping [J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(1): 101 - 104
- Chaudhury A, Hussey GS, Ray PS, *et al.* TGF - beta - mediated phosphorylation of hnRNP E1 induces EMT via transcript - selective translational induction of Dab2 and ILEI [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3): 286 - 293
- Zhang MP, Zhang WS, Tan J, *et al.* Poly r(C) binding protein (PCBP) 1 expression is regulated at the post - translation level in thyroid carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(2): 708 - 714
- Zhang MP, Zhang WS, Tan J, *et al.* Poly r(C) binding protein (PCBP) 1 expression is regulated by the E3 ligase UBE4A in thyroid carcinoma [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(5): 708 - 725
- Liu Y, Gai L, Liu J, *et al.* Expression of poly(C) - binding protein 1 (PCBP1) in NSCLC as a negative regulator of EMT and its clinical value [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7165 - 7172
- Orian - Rousseau V, Chen L, Sleeman JP, *et al.* CD44 is required for two consecutive steps in HGF/c - Met signaling [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(23): 3074 - 3086
- Zhang T, Huang XH, Dong L, *et al.* PCBP - 1 regulates alternative splicing of the CD44 gene and inhibits invasion in human hepatoma cell line HepG2 cells [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 72 - 82
- Chen Q, Cai ZK, Chen YB, *et al.* Poly r(C) binding protein - 1 is central to maintenance of cancer stem cells in prostate cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(3): 1052 - 1061
- Guo J, Zhu C, Yang K, *et al.* Poly(C) - binding protein 1 mediates drug resistance in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13312 - 13319
- Shi H, Bencze KZ, Stemmler TL, *et al.* A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin [J]. *Science*, 2008, 320(5880): 1207 - 1210
- Nandal A, Ruiz JC, Subramanian P, *et al.* Activation of the HIF prolyl hydroxylase by the iron chaperones PCBP1 and PCBP2 [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(5): 647 - 657

(转第 135 页)

- Istanb,2016,3(3):175-182
 - 4 Di Somma S, Magrini L, Travaglino F, *et al.* Opinion paper on innovative approach of biomarkers for infectious diseases and sepsis management in the emergency department[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(6):1167-1175
 - 5 Jiyong J, Tiancha H, Wei C, *et al.* Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(4):587-595
 - 6 Wu D, Zhou S, Hu S. Inflammatory responses and histopathological changes in a mouse model of Staphylococcus aureus-induced bloodstream infections[J]. J Infect Dev Countries, 2017, 11(4):294-305
 - 7 喻淑慧, 李园园. PCT、CRP、SAA 及 FIB 水平检测对脓毒血症的诊断价值[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(3):123-126
 - 8 Young HK, Yoon SJ, Sin-Youl P, *et al.* Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi[J]. Int Braz J Urol, 2016, 42(2):270-276
 - 9 Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, *et al.* Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis[J]. PLoS One, 2017, 12(7):e0181704
 - 10 Aksaray S, Alagoz P, Inan A, *et al.* Diagnostic value of sTREM-1 and procalcitonin levels in the early diagnosis of sepsis[J]. North Clin Istanbul, 2017, 3(3):175-182
 - 11 王胜云, 陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓毒症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2):97-101
 - 12 Bouchon A, Dietrich J, Colonna MCutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes[J]. J Immunol, 2000, 164(10):4991-4995
 - 13 Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock[J]. Nature, 2001, 410(6832):1103-1107
 - 14 Gibot S. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells 1: an anti-inflammatory mediator? [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(2):185-187
 - 15 Su L, Feng L, Song Q, *et al.* Diagnostic value of dynamics serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in differentiating sepsis, severity assessment, and prognostic prediction [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013:969875
 - 16 Li L, Zhu Z, Chen J, *et al.* Diagnostic value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically-ill, postoperative patients with suspected sepsis[J]. Am J Med Sci, 2013, 345(3):178-184
 - 17 Shi X, Zhang Y, Wang H. Effect of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) blockade in rats with cecal ligation and puncture (CLP)-induced sepsis[J]. Med Sci Monitor, 2017, 23:5049-5055
 - 18 Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, *et al.* Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis[J]. In vivo: Athens, Greece, 2013, 27(6):669-684
 - 19 Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, *et al.* Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble-tissue-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections; a prospective study[J]. Crit Care, 2007, 11(2):R38
- (收稿日期:2017-11-22)
(修回日期:2017-12-20)
-
- (接第 179 页)
- 16 Frey AG, Nandal A, Park JH, *et al.* Iron chaperones PCBP1 and PCBP2 mediate the metallation of the dinuclear iron enzyme deoxyhypusine hydroxylase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A., 2014, 111(22):8031-8036
 - 17 Ryu MS, Zhang D, Protchenko O, *et al.* PCBP1 and NCOA4 regulate erythroid iron storage and heme biosynthesis [J]. J Clin Invest, 2017, 127(5):1786-1797
 - 18 Yanatori I, Yasui Y, Tabuchi M, *et al.* Chaperone protein involved in transmembrane transport of iron [J]. Biochem J, 2014, 462(1):25-37
 - 19 Perera R, Daijogo S, Walter BL, *et al.* Cellular protein modification by poliovirus: the two faces of poly(rC)-binding protein [J]. J Virol, 2007, 81(17):8919-8932
 - 20 Luo Z, Dong X, Li Y, *et al.* PolyC-binding protein 1 interacts with 5'-untranslated region of enterovirus 71 RNA in membrane-associated complex to facilitate viral replication [J]. PLoS One, 2014, 9(1):e87491
 - 21 Lee S, Salwinski L, Zhang C, *et al.* An integrated approach to elucidate the intra-viral and viral-cellular protein interaction networks of a gamma-herpesvirus [J]. PLoS Pathog, 2011, 7(10):e1002297
 - 22 Dinh PX, Beura LK, Panda D, *et al.* Antagonistic effects of cellular poly(C) binding proteins on vesicular stomatitis virus gene expression [J]. J Virol, 2011, 85(18):9459-9471
 - 23 Tang YS, Khan RA, Zhang Y, *et al.* Incrimination of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein E1 (hnRNP-E1) as a candidate sensor of physiological folate deficiency [J]. J Biol Chem, 2011, 286(45):39100-39115
 - 24 Tang YS, Khan RA, Xiao S, *et al.* Evidence favoring a positive feedback loop for physiologic auto upregulation of hnRNP-E1 during prolonged folate deficiency in human placental cells [J]. J Nutr, 2017, 147(4):482-498
 - 25 Zhong N, Radu G, Ju W, *et al.* Novel progerin-interactive partner proteins hnRNP E1, EGF, Mel 18, and UBC9 interact with lamin A/C [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 338(2):855-861
 - 26 Geuens T, Winter VD, Rajan N, *et al.* Mutant HSPB1 causes loss of translational repression by binding to PCBP1, an RNA binding protein with a possible role in neurodegenerative disease [J]. Acta Neuropathol Commun, 2017, 5(1):5
- (收稿日期:2017-12-06)
(修回日期:2017-12-21)