

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.1142

文章编号 1671-8852(2026)08-1009-07

抑制 UBE2O 通过上调 BMAL1 减轻脓毒症急性肺损伤

李菁琦¹ 潘舟¹ 王慧娟¹ 严颜¹ 潘明亮¹ 竹雪¹ 闫一成¹ 张蓉¹
张召才² 宋振举³ 詹丽英¹

¹武汉大学人民医院重症医学科 湖北 武汉 430060;

²浙江大学医学院附属第二医院重症医学科/浙江省危急重症临床医学研究中心 浙江 杭州 310009;

³复旦大学附属中山医院急诊科/复旦大学应急救援与急危重症研究所 上海 200032

摘要 目的:探讨泛素结合酶 E2O(UBE2O)对脓毒症急性肺损伤(SI-ALI)的作用及机制。方法:动物实验部分,将雄性 C57BL/6 小鼠随机分为假手术(Sham)组、盲肠结扎穿孔(CLP)组和 UBE2O 敲低(CLP+AAV1)组(通过气管内注射 AAV1-UBE2O 敲低腺病毒构建小鼠 UBE2O 敲低模型),CLP 术后 24 h 处死小鼠,取肺组织进行检测,HE 染色观察肺组织病理学改变;Smith 评分评估肺损伤程度;计算肺组织湿干质量比(W/D);qPCR 及 Western Blot 检测 UBE2O 在肺组织中的表达;ELISA 检测肺组织中炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的含量。细胞实验部分,将小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW264.7)分为 PBS 组、LPS 组和 LPS+si-UBE2O 组,分别通过 qPCR 和 Western Blot 实验检测 UBE2O 及 BMAL1 的 mRNA 和蛋白表达水平;ELISA 检测细胞上清液中炎症因子水平。结果:动物实验结果表明,相比于 Sham 组,CLP 组小鼠的肺组织呈明显病理损伤,UBE2O 表达显著上调,并伴随组织炎症因子水平升高;与 CLP 组相比,UBE2O 敲低组肺损伤减轻,炎症因子水平下降;在细胞实验中,LPS 刺激 RAW264.7 细胞后,与 PBS 组相比,UBE2O 表达及炎症因子水平均显著升高;在 LPS 刺激基础上抑制 UBE2O 可使 BMAL1 表达增加,并显著减轻巨噬细胞炎症反应。结论:抑制 UBE2O 通过上调 BMAL1 的表达减轻脓毒症急性肺损伤。

关键词 脓毒症;急性肺损伤;泛素结合酶 E2O;BMAL1

中图分类号 R34

文献标志码 A

Inhibiting UBE2O attenuates sepsis-induced acute lung injury by upregulating BMAL1 expression

LI Jingqi¹, PAN Zhou¹, WANG Huijuan¹, YAN Yan¹, PAN Mingliang¹, ZHU Xue¹, YAN Yicheng¹,
ZHANG Rong¹, ZHANG Zhaocai², SONG Zhenju³, ZHAN Liying¹

¹Department of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;

²Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine & Zhejiang Province Clinical Research Center for Emergency and Critical Care Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China;

³Department of Emergency, Zhongshan Hospital of Fudan University & Institute of Emergency Rescue and Critical Care, Fudan University, Shanghai 200032, China

课题来源:新发突与重大传染病防控国家科技重大专项(编号:2025ZD01902600);国家重点研发计划(编号:2023YFC2308404);国家自然科学基金面上项目(编号:82272226);国家自然科学基金面上项目(编号:82572461);国家自然科学基金青年科学基金项目(C类)(编号:82502662)。

作者简介:李菁琦,女,2003—,医学硕士,主要从事脓毒症急性肺损伤的机制研究,E-mail:lijingqi@whu.edu.cn。

通信作者:詹丽英,Email:zhanliying@whu.edu.cn。

Abstract

Objective: To investigate the role and mechanism of the ubiquitin-conjugating enzyme E2O (UBE2O) in sepsis-induced acute lung injury (SI-ALI). **Methods:** *In vivo*, male C57BL/6 mice were randomly divided into three groups: sham, cecal ligation and puncture (CLP), and CLP+AAV1 (UBE2O-knockdown via intratracheal AAV1 injection). Mice were euthanized 24 hours post-CLP, and lung tissues were collected for histopathological evaluation (HE staining, Smith score, wet/dry weight ratio) and molecular analyses (qPCR and Western Blot for UBE2O expression; ELISA for IL-1 β , TNF- α , and IL-6 levels). *In vitro*, RAW264.7 macrophages were grouped into PBS, LPS, and LPS+si-UBE2O treatments. UBE2O and BMAL1 expression was assessed by qPCR and Western Blot, and inflammatory cytokines in supernatants were measured via ELISA. **Results:** Compared with the Sham group, the CLP group showed significantly aggravated lung injury, elevated UBE2O expression, and increased inflammatory cytokines. In contrast, UBE2O knockdown (CLP+AAV1) alleviated lung damage and reduced inflammatory mediator levels. *In vitro*, LPS stimulation upregulated UBE2O and promoted cytokine release in RAW264.7 cells. However, UBE2O inhibition further increased BMAL1 expression and attenuated the inflammatory response in LPS-treated macrophages. **Conclusion:** Inhibition of UBE2O attenuates sepsis-induced acute lung injury through upregulation of BMAL1.

Key Words Sepsis; Acute Lung Injury; Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2O; BMAL1

脓毒症(sepsis)是由严重感染而引发的危及生命的器官功能障碍^[1]。急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是脓毒症最早且最常见的并发症,可进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。ARDS以急性弥漫性炎症性肺损伤为特征,最终可导致急性呼吸衰竭^[2]。尽管近年ARDS治疗方面取得一定进展,但其死亡率仍超过40%,关键在于目前发病机制研究不清,临床缺乏有效的针对性治疗手段^[3]。

泛素结合酶E2O(ubiquitin conjugating enzyme E2O, UBE2O)是一种兼具E2结合酶和E3连接酶活性的杂合酶。其C端含E2结合酶催化结构域, N端兼具底物识别与E3连接酶功能,可直接催化底物多聚泛素化,在蛋白质稳态调控及表观遗传修饰等过程中发挥核心作用^[4]。UBE2O的表达和作用具有高度的疾病类型和组织特异性,在绝大多数癌症中,UBE2O高表达通过降解关键的抑癌蛋白或代谢调控蛋白,驱动肿瘤的恶性进展;而在阿尔茨海默病中,其表达下降或功能缺失从而起到改善突触损伤和认知障碍的作用^[5-7]。UBE2O保守区域2 (conserved region-2, CR2)结构域中的半胱氨酸(Cys)残基可与BMAL1相互作用,进而介导BMAL1的泛素化修饰并促进其降解^[8]。然而,其在脓毒症急性肺损伤(sepsis induced acute lung injury, SI-ALI)中的作用机制尚未阐明。本研究旨在

探讨UBE2O在SI-ALI中的作用及其潜在的机制, 为SI-ALI的治疗提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 4~6周龄的SPF级野生型C57BL/6小鼠30只,体质量18~22 g,购自鼠来宝生物科技有限公司,在武汉大学人民医院动物实验中心的SPF环境中适应性饲养至少1周,提供标准食物和水。一切实验程序均严格按照中国实验动物管理立法规定进行,该实验经过武汉大学人民医院动物研究伦理委员会批准[编号:WDRM动(福)第20230406A号]。

1.1.2 实验细胞 RAW264.7细胞来自武汉大学人民医院典藏中心,培养于含有10%胎牛血清、1%青霉素+链霉素双抗的DMEM高糖培养基中,培养环境为37℃、5% CO₂。

1.1.3 实验仪器与试剂 激光扫描共聚焦显微镜、光学显微镜(Olympus, 日本);流式细胞仪(Beckman Coulter, 美国);蛋白电泳仪、扫描仪(赛维尔, 武汉);酶标仪(Thermo Fisher Scientific, 美国);荧光定量PCR仪(BIO-RAD, 美国)。AAV1-UBE2O敲低腺病毒(和元生物, 上海);DMEM高糖培养基(源培生物, 上海);IL-1 β 、TNF- α 和IL-6 ELISA检测试剂盒以及ROS试剂盒(碧云天, 上

海);UBE2O 抗体(三鹰生物,武汉);BMAL1 抗体(Cell Signaling Technology,美国);抗兔及抗鼠 IgG 单克隆抗体(爱博泰克生物,武汉)。

1.2 实验方法

1.2.1 小鼠分组及 UBE2O 敲低模型的构建 采用盲肠结扎穿孔术(cecum ligation and puncture, CLP)构建小鼠脓毒症模型,通过气管内注射腺相关病毒 1 型(adeno-associated virus type 1, AAV1)构建 UBE2O 敲低模型。将 30 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为 3 组(每组 10 只):假手术(Sham)组、CLP 组和 UBE2O 敲低(CLP+AAV1)组。AAV1 组小鼠经气管内注射 AAV1-UBE2O 敲低腺病毒,Sham 组和 CLP 组小鼠则注射等剂量空载腺相关病毒作为对照。病毒注射 3 周后,通过检测确认 UBE2O 敲低效率。随后,对 CLP 组和 CLP+AAV1 组小鼠行盲肠结扎穿孔术,Sham 组小鼠行假手术。

1.2.2 小鼠 CLP 模型构建 所有小鼠均以 2% 异氟烷行吸入麻醉处理。将 CLP 组和 CLP+AAV1 组小鼠放入气麻机,以 $3\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 流速通入异氟烷进行诱导麻醉。麻醉成功后,将小鼠仰卧位固定于手术台,鼻部固定气麻导管,并以 $1.5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 流速维持麻醉。常规备皮(手术区域脱毛),75% 乙醇溶液消毒腹部皮肤。沿腹正中线作约 2 cm 切口,打开腹腔。于腹腔右下部定位盲肠,在盲肠远端 1/2 处行结扎,使用无菌 20 G 针头在结扎远端贯穿穿刺,挤出少量肠内容物后将盲肠回纳腹腔,逐层缝合关闭腹腔。Sham 组小鼠仅行开腹及关腹操作,不进行盲肠结扎穿孔。术后,所有小鼠均经后颈部皮下注射生理盐水($50\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行液体复苏。分组标记小鼠,待其苏醒后放回笼具,观察并记录术后 24 h 死亡率。

1.2.3 细胞模型构建 采用小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)对 UBE2O 进行敲低。LPS+si-UBE2O 组细胞首先转染靶向 UBE2O 的 siRNA 作用 48~72 h;PBS 组和 LPS 组则转染等剂量阴性对照作用相同时间。随后,LPS 组和 LPS+si-UBE2O 组加入 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ LPS 进行刺激,PBS 组加入等体积 PBS。各组细胞继续处理 24 h 后收集样本进行检测。

1.2.4 肺组织苏木精-伊红(HE)染色及 Smith 评分 取肺组织,4% 多聚甲醛固定、石蜡包埋、切片后进行 HE 染色,组织切片数字扫描仪扫描后观察肺组织病理变化并进行 Smith 评分。每张组织切片选用 5 个高倍镜视野,根据肺水肿、肺泡及间质的炎

细胞浸润、肺泡及间质出血、肺不张及肺透明膜的形成情况进行 Smith 评分的 0~4 分半定量分析:正常为 0 分,轻度损伤(病变范围 $<25\%$)为 1 分,中度损伤(病变范围在 $25\%\sim 50\%$)为 2 分,重度损伤(病变范围在 $50\%\sim 75\%$)为 3 分,最大损伤(病变范围 $>75\%$)为 4 分。

1.2.5 肺组织湿干质量比(wet/dry weight ratio, W/D) 用吸水纸吸干肺组织表面水分,置于分析天平称取湿重(W)。随后将肺组织转移至 1.5 mL EP 管中,60℃烘箱烘干至恒重后称取干重(D)。计算肺组织 W/D 比值,用于评估肺水肿程度。

1.2.6 肺组织免疫荧光检测 组织切片经脱蜡及抗原修复(EDTA 修复缓冲液)处理后,用含 5% 牛血清白蛋白的封闭液室温封闭 30 min。一抗 4℃孵育过夜,PBS 洗涤后加入相应荧光标记二抗,室温避光孵育 1 h。DAPI 染色复染细胞核,PBS 洗涤,抗荧光淬灭封片剂封片。最后,于荧光显微镜下观察并采集图像。

1.2.7 蛋白免疫印迹检测(Western Blot) 取小鼠肺组织 20 mg,加入 RIPA 裂解液进行研磨,置于冰上充分裂解后离心取上清,采取 BCA 法测蛋白浓度。配置 10% SDS 凝胶,加样,电泳,再转移至 PVDF 膜。转膜结束使用 5% 脱脂奶粉封闭后 4℃孵育一抗过夜。次日使用 TBST 缓冲液洗膜,室温孵育二抗 1 h。待结束再次洗膜 3 次,使用 ECL 化学发光法显色,行定量分析。

1.2.8 q-PCR 法检测 mRNA 水平 用 TRIzol 提取总 RNA,测浓度,逆转录合成 cDNA 后进行实时荧光定量 PCR 检测。以 β -actin 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对 mRNA 水平。引物序列见表 1。

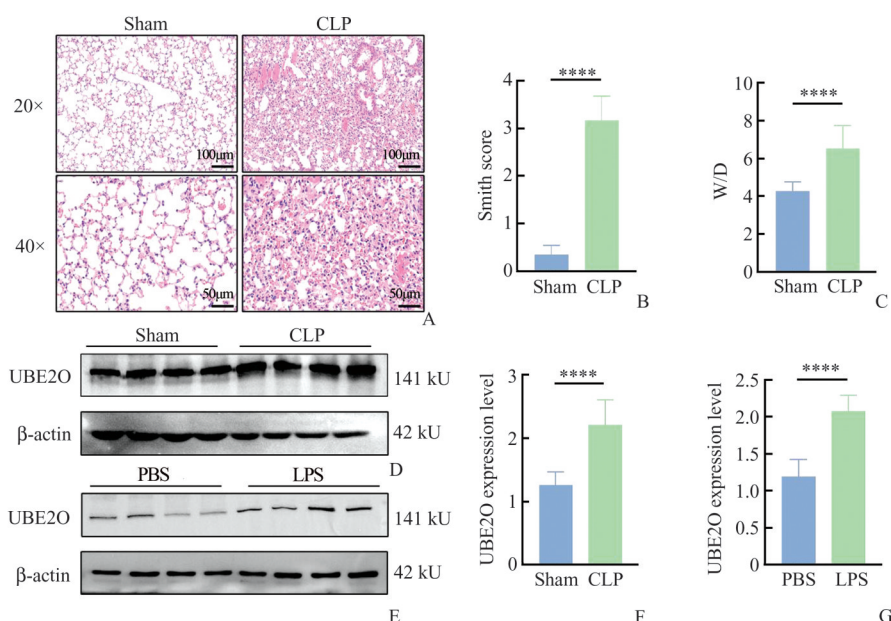
表 1 引物序列

引物名称	引物序列(5'—3')
UBE2O-M-FP	ATGGAGGCAGTACCCGACA
UBE2O-M-RP	CGCACTGTGCTGAAGAACTT
BMAL1-M-FP	CGTGCTAAGGATGGCTGTTTCAG
BMAL1-M-RP	AATGTTGGCTTGTAGTTTGCTTCTG
β -actin-M-FP	CACTGTTCGAGTCGCGTCCA
β -actin-M-RP	CATCCATGGCGAACTGGTGG

1.2.9 流式细胞术检测巨噬细胞 M1 极化 刺激巨噬细胞诱导 M1 极化,取 100 μL 待测细胞加入 PE 抗小鼠 CD86 抗体,4℃避光孵育 30 min,离心弃上清,用预冷的 PBS 洗涤后再次离心弃上清,再用 300 μL PBS 重悬细胞。用流式细胞仪在 1 h 内检测 M1 型巨噬细胞标志物 CD86 的表达。

1.2.10 ELISA 法检测炎症因子水平 按照 ELISA 试剂盒说明书,加入标准品和待测样品后再加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体,培养箱孵育 60 min 后洗涤,再加入显色液和终止液后用酶标仪读取 450 nm 波长处的光密度(OD)值,绘制标准曲线计算 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的含量。

1.3 统计学分析 运用 Graphpad 9.5 软件进行数据处理并绘图。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间多重因素比较采用 LSD- t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。



A. Sham 和 CLP 组小鼠肺组织 HE 染色病理结果;B. Sham 和 CLP 组小鼠肺损伤 Smith 评分比较;C. Sham 和 CLP 组小鼠肺组织湿干质量比(W/D)比较;D. 小鼠肺组织中 UBE2O 的蛋白表达水平比较;E. RAW264.7 细胞中 UBE2O 的蛋白表达水平;F. 小鼠肺组织中 UBE2O 的 mRNA 表达水平;G. RAW264.7 细胞中 UBE2O 的 mRNA 表达水平;**** $P<0.0001$ 。

图 1 UBE2O 在 CLP 小鼠肺组织及 LPS 诱导 RAW264.7 中高表达

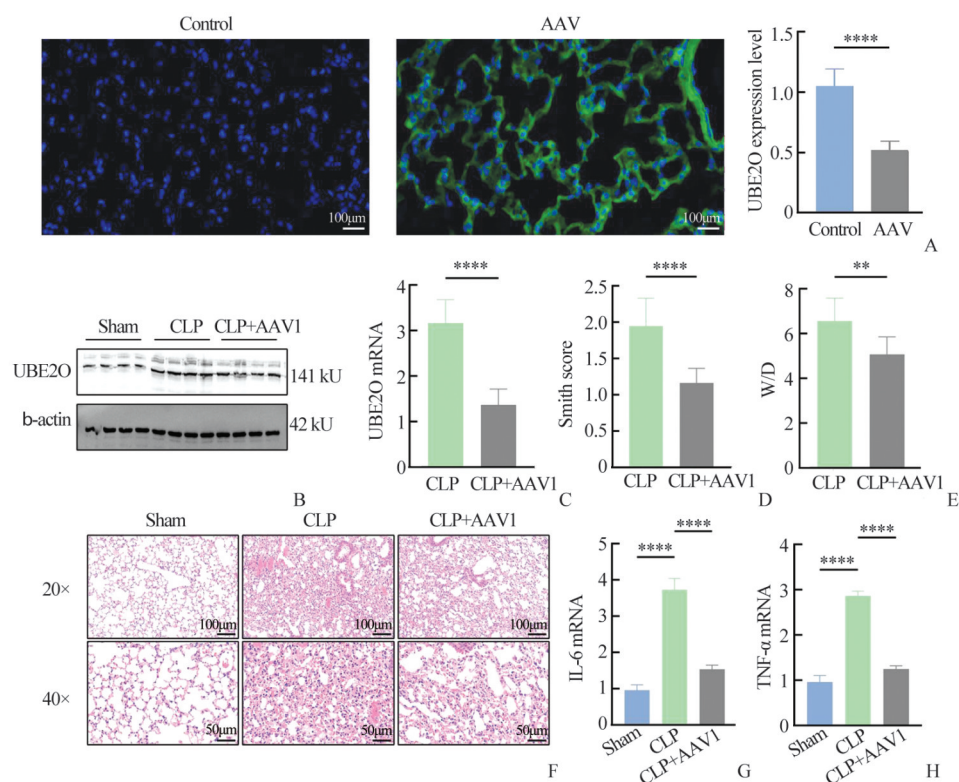
2.2 抑制 UBE2O 减轻 SI-ALI 免疫荧光结果显示,气管内注射靶向 UBE2O 的 AAV1 组肺组织可观察到 eGFP 荧光蛋白表达(图 2A)。与 CLP 组相比,CLP+AAV1 组小鼠肺组织中 UBE2O 蛋白及 mRNA 水平均显著降低(图 2B~2C)。HE 染色显示,CLP+AAV1 组肺组织损伤程度较 CLP 组显著减轻,同时其肺组织损伤评分及 W/D 比值显著降低,炎症指标 IL-6、TNF- α 的表达亦显著降低(图 2D~2H)。以上结果表明,抑制 UBE2O 可在组织病理层面改善脓毒症诱导的急性肺损伤。

2.3 抑制 UBE2O 改善巨噬细胞炎症反应 以 RAW264.7 巨噬细胞为模型,转染靶向 UBE2O 的 siRNA,采用免疫荧光染色法检测 UBE2O 蛋白的

2 结果

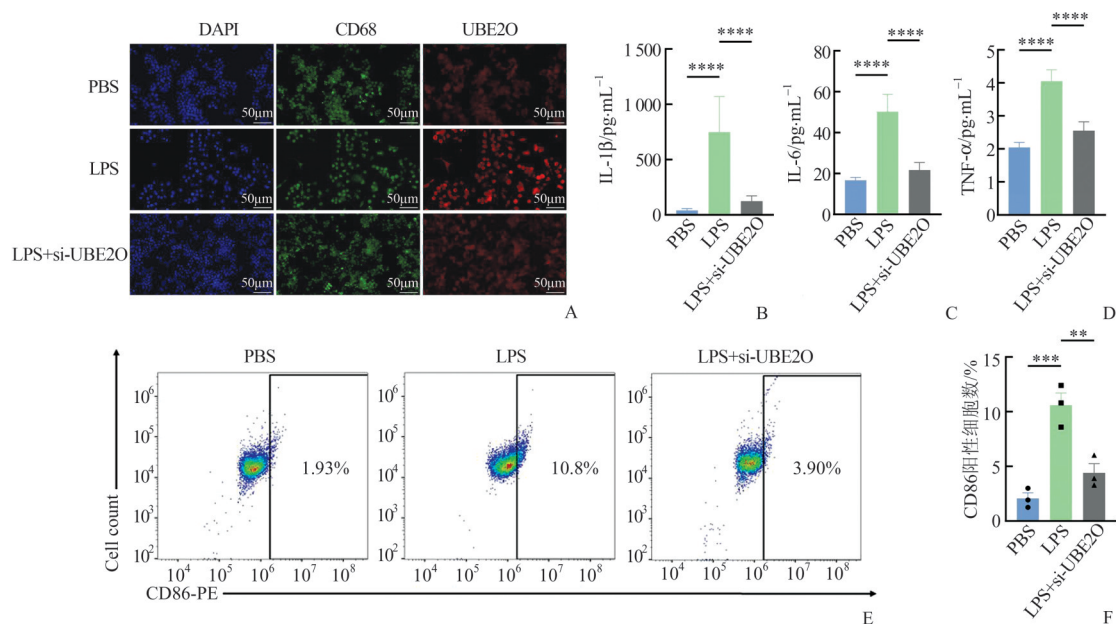
2.1 UBE2O 在 CLP 小鼠肺组织及 LPS 诱导 RAW264.7 中高表达 HE 染色结果显示,与 Sham 组相比,CLP 组小鼠肺组织呈现显著的病理损伤,包括肺水肿、肺泡及间质出血、炎症细胞浸润增多($P<0.05$)(图 1A~1C)。Western Blot 和 qPCR 检测结果显示,与 Sham 组相比,CLP 组小鼠肺组织中 UBE2O 蛋白及 mRNA 表达水平均显著升高($P<0.05$)(图 1D、1F)。在 RAW264.7 巨噬细胞中,LPS 组的 UBE2O 蛋白及 mRNA 表达水平较 PBS 组亦显著升高($P<0.05$)(图 1E、1G)。

表达水平,以验证 siRNA 的敲低效果。结果显示,LPS 组 UBE2O 表达水平显著高于对照组,而 LPS+si-UBE2O 组 UBE2O 的表达相较于 LPS 组有所减少,表明转染有效(图 3A)。与 PBS 组相比,LPS 刺激显著升高了细胞炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的水平;而 UBE2O 低表达则显著抑制了 LPS 诱导的上述炎症因子释放(图 3B~3D)。此外,LPS 刺激相较于 PBS 组促进了巨噬细胞向 M1 型极化,表现为 M1 型细胞比例显著升高;相比之下,si-UBE2O 转染显著降低了 LPS 组中 M1 型巨噬细胞的比例(图 3E~3F)。上述结果提示,抑制 UBE2O 表达可有效减轻 LPS 诱导的巨噬细胞炎症反应及 M1 型极化。



A. 小鼠肺组织 eGFP 荧光结果及病毒抑制前后小鼠肺组织中 UBE2O 的 mRNA 表达水平;B. 各组小鼠肺组织中 UBE2O 蛋白水平的表达;C. 各组小鼠肺组织中 UBE2O 在 mRNA 水平的表达;D. 小鼠肺损伤 Smith 评分;E. 小鼠肺组织湿干质量比(W/D);F. 小鼠肺组织 HE 染色病理结果;G~H. 分别为小鼠肺组织炎症指标 IL-6、TNF- α mRNA 水平各组表达的比较; ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ 。

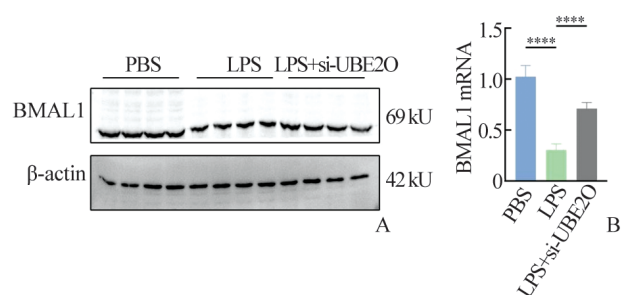
图 2 抑制 UBE2O 减轻 SI-ALI



A. 免疫荧光检测 RAW264.7 巨噬细胞中 si-UBE2O 的转染效率,DAPI(蓝色荧光)标记细胞核,CD68(绿色荧光)标记巨噬细胞,红色荧光标记 UBE2O;B~D. 分别为 ELISA 检测各组 RAW264.7 巨噬细胞上清液中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平;E. 流式细胞术检测各组 RAW264.7 巨噬细胞 M1 极化水平;F. 各组细胞 CD86 阳性细胞比例统计; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

图 3 抑制 UBE2O 减轻巨噬细胞炎症反应

2.4 抑制 UBE2O 上调 BMAL1 表达 BMAL1 蛋白及 mRNA 水平检测结果显示,与 PBS 组相比, LPS 组 BMAL1 表达显著降低;而 si-UBE2O 处理则显著抑制了 LPS 诱导的 BMAL1 表达下调,其表达水平较 LPS 组显著升高($P < 0.05$)(图 4)。上述结果表明,抑制 UBE2O 可促进 BMAL1 的表达。



A. RAW264.7 巨噬细胞中 BMAL1 蛋白水平的表达;
B. RAW264.7 巨噬细胞中 BMAL1 在 mRNA 表达水平的比较;**** $P < 0.0001$ 。

图 4 抑制 UBE2O 促进 BMAL1 表达

3 讨论

本研究采用 CLP 诱导脓毒症急性肺损伤模型,并通过气管内注射腺相关病毒构建 UBE2O 敲低模型。HE 染色结果显示,与 Sham 组相比,CLP 组小鼠肺组织呈现典型 SI-ALI 病理改变,损伤程度加重,且炎症因子水平、Smith 评分和 W/D 比值均显著升高($P < 0.05$),抑制 UBE2O 表达可减轻 CLP 诱导的上述变化。在细胞实验中,LPS 刺激可诱导 RAW264.7 细胞产生显著炎症反应,其炎症因子表达水平较 PBS 组显著升高。随后,在动物和细胞模型中敲低 UBE2O,证实该操作可上调 BMAL1 表达并减轻炎症反应。

脓毒症是一种由宿主对感染免疫应答失调引起的、危及生命的器官功能障碍,器官损伤是其主要的并发症^[9]。脓毒症诱发的急性肺损伤可发展为急性呼吸窘迫综合征,甚至导致呼吸衰竭,这是脓毒症患者死亡的重要原因。在肺组织层面,炎症反应与氧化应激是 SI-ALI 的关键发病机制^[10]。

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)是介导真核生物中超过 80% 蛋白质降解的关键途径,也是最重要的翻译后修饰系统之一。该体系包含泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)、泛素连接酶(E3)、蛋白酶体以及去泛素化酶(DUB)^[11]。UBE2O 是一种具有 E2/E3 双功能活性的泛素连接酶,其基因定位于人类染色体 17q25

区域^[12]。本研究发现,在脓毒症急性肺损伤动物模型(CLP 组)及细胞模型(LPS 刺激组)中,UBE2O 蛋白及 mRNA 表达水平均显著高于对照组(Sham 组/PBS 组)($P < 0.05$)。经 UBE2O 敲低处理后,其蛋白与 mRNA 表达均显著下调($P < 0.05$)。上述结果提示脓毒症可诱导 UBE2O 表达升高,表明 UBE2O 可能在 SI-ALI 中发挥重要作用。

BMAL1 作为生物钟的核心转录因子,通过调控巨噬细胞的节律性振荡,在脓毒症诱导的急性肺损伤的免疫稳态维持中发挥关键作用^[13]。维持 BMAL1 的节律性表达可减轻过度炎症反应(如 TNF- α 、IL-6 释放)并保护肺内皮屏障功能^[14]。然而,脓毒症常导致 BMAL1 表达失调或缺失,进而加剧线粒体功能障碍、氧化应激、细胞死亡及免疫细胞浸润,加重肺组织损伤^[15]。在人骨肉瘤 U2OS 细胞中的研究^[16]发现,UBE2O 的 CR2 结构域中的半胱氨酸(Cys)残基可与 BMAL1 相互作用,进而介导其泛素化修饰并促进降解。基于上述机制,本研究在 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中进行了 UBE2O 敲低处理。结果显示,与 PBS 组相比,LPS 组 BMAL1 表达水平显著降低;而 si-UBE2O 处理则显著逆转了 LPS 诱导的 BMAL1 表达下调(与 LPS 组相比, $P < 0.05$)。这提示抑制 UBE2O 可显著上调 LPS 刺激下巨噬细胞中 BMAL1 的表达。

本研究发现 UBE2O 可能通过调节 BMAL1 的表达,参与脓毒症急性肺损伤的病理过程。然而,UBE2O 与 BMAL1 是否存在直接相互作用及其具体作用机制尚未阐明,有待后续深入研究。综上所述,UBE2O 可作为 SI-ALI 治疗的潜在靶点,为该疾病的治疗提供了新的理论依据。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] LI N, LIU B H, XIONG R, et al. HDAC3 deficiency protects against acute lung injury by maintaining epithelial barrier integrity through preserving mitochondrial quality control[J]. Redox Biol, 2023, 63: 102746.
- [2] XU H K, SHENG S Y, LUO W W, et al. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1277161.

- [3] CHANG Y J, YOO H J, KIM S J, et al. A targeted metabolomics approach for sepsis-induced ARDS and its subphenotypes[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 263.
- [4] MAFFEO B, CILLONI D. The ubiquitin-conjugating enzyme E2 O (UBE2O) and its therapeutic potential in human leukemias and solid tumors[J]. *Cancers*, 2024, 16(17): 3064.
- [5] CHOI H, KIM H J, YANG J, et al. Acetylation changes tau interactome to degrade tau in Alzheimer's disease animal and organoid models[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(1): e13081.
- [6] HUANG Y M, QIU A C, MENG Y M, et al. RSK2-mediated phosphorylation and degradation of UBE2O inhibits hepatocellular carcinoma growth and resistance to radiotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2025, 615: 217558.
- [7] CHENG Q, LI Z Y, LI Y J, et al. The emerging role and mechanism of E2/E3 hybrid enzyme UBE2O in human diseases[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(5): 1082.
- [8] ULLAH K, ZUBIA E, NARAYAN M, et al. Diverse roles of the E2/E3 hybrid enzyme UBE2O in the regulation of protein ubiquitination, cellular functions, and disease onset[J]. *FEBS J*, 2019, 286(11): 2018-2034.
- [9] ZENG T, LIANG L, DENG W J, et al. BMAL1 plays a crucial role in immune homeostasis during sepsis-induced acute lung injury[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116379.
- [10] ZHANG J, ZHENG Y P, WANG Y, et al. YAP1 alleviates sepsis-induced acute lung injury via inhibiting ferritinophagy-mediated ferroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 884362.
- [11] SENFT D, QI J F, RONAI Z A. Ubiquitin ligases in oncogenic transformation and cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(2): 69-88.
- [12] HUANG Y M, YANG X J, LU Y W, et al. UBE2O targets Mx1 for ubiquitination and degradation to promote lung cancer progression and radioresistance[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 671-684.
- [13] GIBBS J, INCE L, MATTHEWS L, et al. An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action[J]. *Nat Med*, 2014, 20(8): 919-926.
- [14] MUL FEDELE M L, SENNA C A, AIELLO I, et al. Circadian rhythms in bacterial sepsis pathology: What we know and what we should know[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 773181.
- [15] RAMSAY S D, NENKE M A, MEYER E J, et al. Unveiling the novel role of circadian rhythms in sepsis and septic shock: Unexplored implications for chronotherapy[J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1508848.
- [16] CHEN S P, YANG J, ZHANG Y, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme UBE2O regulates cellular clock function by promoting the degradation of the transcription factor BMAL1[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(29): 11296-11309.

(2025-10-08 收稿)

编辑 周 煜