

DOI:10.13350/j.cjpb.241126

• 综述 •

铜绿假单胞菌的耐药机制及群体感应研究进展*

赵育林¹, 林艳¹, 韩卫南², 石露露², 王树³, 张双红¹, 韩博^{1*}

(1. 张家口学院, 河北张家口 075000; 2. 张家口市第一医院; 3. 河北北方学院)

【摘要】 铜绿假单胞菌是临床上常见的条件致病菌,也是医院感染的重要病原体,在多种感染中分离率高,且对多种抗生素耐药。其耐药机制包括获得耐药基因、膜透性改变、药物外排泵表达、改变菌体表面电荷等。群体感应系统在调控菌体生物被膜形成、致病性和耐药性方面起关键作用,该系统包括 Las、Rhl、PQS 等,研究者正探索通过干扰此系统来削弱致病性和耐药性。对铜绿假单胞菌的群体感应系统及其耐药机制的研究,不仅有助于揭示其生物学特性,还能为开发新型抗感染药物和治疗策略提供依据。未来需将研究成果转化为临床应用,以控制感染。

【关键词】 铜绿假单胞菌, 耐药机制, 群体感应; 综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)11-1377-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Nov.; 19(11):1377-1380.]

Research progress on the drug resistance mechanism and quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*

ZHAO Yulin¹, LIN Yan¹, HAN Weinan², SHI Lulu², WANG Shu³, ZHANG Shuanghong¹, HAN Bo¹

(1. Zhangjiakou University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China; 2. Zhangjiakou First Hospital; 3. Hebei North University)

【Abstract】 *Pseudomonas aeruginosa* is a common opportunistic pathogen in clinical practice and an important pathogen for hospital infections. It has a high isolation rate in various infections and is resistant to many antibiotics. Its resistance mechanisms include obtaining resistance genes, changes in membrane permeability, expression of drug efflux pumps, and changes in the surface charge of the bacteria, etc. The quorum sensing system plays a key role in regulating the formation of bacterial biofilms, pathogenicity, and drug resistance. This system includes Las, Rhl, PQS, etc. Researchers are exploring ways to weaken pathogenicity and drug resistance by interfering with this system. Research on the quorum sensing system and drug resistance mechanisms of *P. aeruginosa* not only helps reveal its biological characteristics but also provides a basis for the development of new anti-infective drugs and treatment strategies. In the future, research results need to be translated into clinical applications to control infections.

【Keywords】 *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance mechanism; quorum sensing; review

***铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)属于革兰阴性菌,是临床上常见的条件致病菌。1882年首先由Gersard从伤口脓液中分离得到,因其强大的生存能力和抗生素耐药性,成为医院感染的重要病原体之一^[1]。近年来,研究者们深入探讨了铜绿假单胞菌的群体感应系统,该系统能够调控菌体生物被膜的形成,进而影响细菌的致病性和耐药性^[2-3]。同时,针对其耐药机制的研究也取得了一定进展,为临床治疗提供了新的策略和思路。铜绿假单胞菌对多种抗生素表现出抵抗力,主要由于其外膜屏障、药物外排泵系统以及各种酶的分泌,使得抗菌药物难以发挥作用。此外,该菌还能通过改变抗生素靶标或产生抗生素降解酶来降低药物的有效性^[4]。当前研究着重于揭示这些耐药机制的具体分子途径,以及如何通过干扰群体感应系统来削弱其致病力,为开发新型抗感染策略奠定基础。在未来的工作中,将这些研究成果转化为临床应用,将对控制铜绿假单胞菌感染具有重要意义。因此,加强对铜绿假单胞菌的群体感应系统及其耐药机制的理解,不仅有助于揭示其生物学特性,还能为开发新型抗感染药物提供科学依据。

1 铜绿假单胞菌流行病学

铜绿假单胞菌是医院感染的常见病原体,尤其在呼吸机相

关性肺炎、尿路感染和烧伤感染等重症患者中分离率高^[5]。流行病学调查发现,该菌在医院环境中的广泛分布与交叉感染密切相关。据全国细菌耐药监测网2014-2019年细菌耐药性监测报告,铜绿假单胞菌检出率位于第三位,仅次于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,且对多种抗生素呈现耐药性^[6]。由于多重耐药菌和泛耐药菌的出现,给临床治疗带来了极大的挑战。这种耐药性的发展,一方面是由于抗生素的广泛使用和不当处方,另一方面则源于细菌自身适应环境的进化压力。这一现象引起了广泛关注,因为一旦抗生素治疗失效,对这些感染的控制将变得极为困难^[7]。为此,研究人员正致力于探索新的治疗策略,如针对群体感应系统的抑制剂。

2 铜绿假单胞菌的耐药机制

* **【基金项目】** 河北省高等教育教学改革研究与实践项目(No. 2023GJJG595)。

** **【通讯作者】** 韩博, E-mail: caota068@163.com

【作者简介】 赵育林(1991-),女,内蒙古呼和浩特人,医学硕士,讲师。研究方向:临床用药的合理性研究。

E-mail: 1532517434@qq.com

铜绿假单胞菌的耐药机制表现为多种途径,如外膜蛋白通道的缺失、药物外排泵的过度表达,以及产生 β -内酰胺酶等酶类物质,破坏抗生素的分子结构。此外,该菌还可通过基因突变,改变抗生素靶标蛋白,降低药物与靶标的亲和力^[8]。

2.1 获得耐药基因 耐药基因的获取主要是通过水平基因转移,包括质粒介导的基因传递和转座子引起的基因重排,这些机制使得铜绿假单胞菌能够迅速适应各种抗生素的选择压力^[9]。研究发现,一些耐药基因在菌株间具有高度流动性,加剧了多重耐药性的传播风险^[10]。产生 β -内酰胺酶是铜绿假单胞菌耐药性的一个重要因素,其中一些酶类能够与多种 β -内酰胺类抗生素共价结合,从而使 β -内酰胺类抗生素水解,导致治疗效果变差^[11]。这些酶类的产生不仅影响了临床治疗效果,也对患者的康复进程造成了不利影响^[12]。因此,进一步研究这些耐药基因的表达调控机制,以及它们在细菌耐药性形成中的作用,是当前研究的重要方向^[13]。转座子在铜绿假单胞菌中扮演着关键角色。在转座子的作用下,耐药基因的广泛扩散使得铜绿假单胞菌的耐药性问题日益严重。这不仅增加了临床治疗难度,也对公共卫生安全构成了潜在威胁。为此,必须深入研究这些基因的调控网络,以期找到新的药物靶点,为开发新型抗感染药物提供科学依据。同时,加强医院感染控制,合理使用抗生素,是减缓耐药菌传播的关键措施。在当前形势下,多学科合作,开展综合防控策略,显得尤为重要。

2.2 膜透性改变部分治疗 铜绿假单胞菌感染的抗生素需要穿透外膜才能发挥作用,而细菌通过改变外膜的脂质组成或产生特定的外膜蛋白,降低了抗生素的渗透率。如特异性孔膜蛋白 OprD2,是铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药性的关键因素。它是药物进入细胞内的主要通道,其表达的下调或缺失将直接影响抗生素的疗效。研究发现,当 OprD2 蛋白表达下调或缺失时,细菌对碳青霉烯类抗生素的敏感性显著降低^[13]。非特异性孔蛋白 OprF 通道多呈关闭状态,它的缺失促进了铜绿假单胞菌生物膜的形成^[14]。门孔蛋白 OprH 是铜绿假单胞菌的重要蛋白,它能够调节细菌的外膜通透性,从而影响物质进出细菌细胞的过程。OprH 有助于维持细胞内外的离子平衡,对于细菌在不同环境中的生存和适应起着关键作用^[15]。这些改变不仅增强了细菌的耐药性,还使得治疗过程中需要更高剂量或更广谱的抗生素,进一步加剧了抗生素的选择压力。因此,揭示这些膜透性改变的具体机制,对于开发新型抗生素及制定有效的治疗方案至关重要。这些膜透性改变的具体机制研究,将有助于我们理解细菌耐药性的发展过程,并为寻找新的药物作用点提供线索。同时,针对外膜蛋白和脂质组成的调控,可能成为未来抗生素研发的突破方向。此外,通过跨学科合作,结合微生物学、药理学和分子生物学等领域的知识,能够更全面地解析铜绿假单胞菌的耐药机制,为临床提供精准的防治策略。

2.3 药物外排泵的表达 在铜绿假单胞菌中,药物外排泵的表达是其耐药性的另一个重要因素。这些外排泵能够将抗生素从细菌细胞内泵出,降低细胞内抗生素浓度,从而减少药物对细菌的杀伤作用。研究发现,外排泵在多种抗生素面前表现出广泛的底物特异性,使得细菌能够抵御多种不同类型的药物。铜绿假单胞菌的外排泵通常分为三种主要类型,全称为 RND(Resistance-Nodulation-Cell Division)外排泵、MFS(Major

Facilitator Superfamily)外排泵和 ABC(ATP-Binding Cassette)外排泵^[16]。它们共同作用,形成一个细胞外排泵复合体,包括三个组成部分:内膜的外排泵、外膜通道的孔蛋白及其所连接的旁侧膜蛋白。RND 外排泵:含有内膜的 RND 外排蛋白,负责能量的获取与物质的外排。外膜通道通常有 OprM 蛋白参与。旁侧膜蛋白(如 PmpM)能够在内外膜之间起到连接作用。MFS 外排泵:有助于转运小分子,包括抗生素。通过质子梯度驱动外排过程。ABC 外排泵:能够利用 ATP 直接驱动物质的转运。适用于较大的分子^[17]。与 RND 外排泵相关基因有:mexAB-oprM:这是铜绿假单胞菌中最为著名的外排泵系统之一,其基因编码的外排泵能够排除多种抗生素,包括青霉素类和氟喹诺酮类^[18,19];mexCD-oprJ:目前已知能对某些抗生素具有耐药性(常见的抗生素如 β -内酰胺类、喹诺酮类等);mexEF-oprN:参与排出多种有毒物质和抗生素。ndvA:编码一种 MFS 家族的外排泵,可以帮助细菌排除抗生素。这些外排基因的表达和调控影响铜绿假单胞菌的抗药性,且通过调控因子可引起这些基因的表达增强,从而导致耐药性的进一步加剧^[20]。因此,研究外排泵的调控机制,对开发新型抗生素以及制定有效的抗感染策略具有重要意义。同时,抑制这些外排泵的活性可能成为克服细菌耐药性的新途径。通过深入探索外排泵的结构与功能关系,我们有望发现新的药物靶点,为抗感染治疗提供新的思路。此外,针对外排泵的抑制剂研究也日渐成为热点。科学家们正致力于寻找能够有效阻断外排泵功能的化合物,以期提高现有抗生素的疗效。此外,通过基因敲除技术,降低外排泵基因在细菌中的表达,也是一项具有前景的策略。这些研究进展将为临床医生提供更多治疗选择,有助于应对日益严重的细菌耐药性问题。

此外,铜绿假单胞菌还能通过改变菌体表面的电荷,减少抗生素的吸附,从而降低药物的有效浓度。因此,监测和控制这些基因的流行趋势对于延缓耐药菌的产生至关重要。同时,研究人员正探索通过抑制耐药基因表达或阻断其功能,来恢复抗生素的敏感性,为临床治疗提供新的方向。这些机制相互作用,导致抗生素疗效下降。针对这些耐药途径,研究者们正在开发新型抑制剂,以期阻断耐药菌的生存策略,为临床治疗提供新思路。同时,通过监测细菌耐药性变化,合理使用抗生素,对控制铜绿假单胞菌感染具有重要意义。这些策略的实施,如群体感应系统抑制剂的研发和耐药性监测,将有助于提高目前抗感染治疗的成效,并为应对日益严峻的抗生素耐药问题提供有力支持。同时,结合分子生物学技术和微生物学研究,进一步挖掘铜绿假单胞菌的致病机理,有望为临床治疗提供更多精准的靶点。此外,跨学科合作和临床转化研究将为战胜这一全球公共卫生问题作出贡献。

3 群体感应系统

群体感应系统(Quorum sensing, QS)是细菌之间相互交流的一种机制,通过感应群体密度变化来调控基因表达,进而影响细菌的生理行为和致病能力。在铜绿假单胞菌中,群体感应系统对生物膜的形成、毒素的产生及耐药性的发展等过程起着关键作用^[21,22]。信号传递分子又被称为自诱导小分子(autoinducers),它们能够自由地通过细胞膜释放到细胞外,能够随着细菌密度的增加而累积,当达到一定阈值时,便激活相关基因的表达,调控细菌的群体行为。群体感应是细菌协调特

定功能的一种方式,使得它们能够作为一个整体对外部环境变化作出反应^[23]。在铜绿假单胞菌中,群体感应系统尤为复杂且高度调控,涉及多个信号分子和受体蛋白,其中最为人所知的是 Las 和 Rhl 两个系统^[24]。

Las 系统主要由 LasI 合成酶和 LasR 受体蛋白组成,它们共同调控着一种名为 3-氧代-C12-高丝氨酸内酯(3OC12-HSL)的信号分子的合成与感知。随着细菌密度的增加,3OC12-HSL 浓度上升,与 LasR 结合后激活下游基因的表达,这些基因涉及生物膜形成、毒性因子产生以及抗生素抗性等多个方面^[25]。Las 系统作为铜绿假单胞菌群体感应中的主导系统,其激活往往触发级联反应,进一步激活 Rhl 系统,形成更为复杂的调控网络。

Rhl 系统则通过 RhlI 合成酶产生另一种信号分子—C4-高丝氨酸内酯(C4-HSL),并由 RhlR 受体蛋白感知。与 Las 系统类似,Rhl 系统也调控着一系列与细菌生存和致病性相关的基因表达。然而,Rhl 系统通常被视为 Las 系统的下游调控者,其激活依赖于 Las 系统的先期作用。这种层级调控机制确保了铜绿假单胞菌在不同生长阶段和环境条件下能够精确调整其生理状态和行为模式^[26]。

除了 Las 和 Rhl 系统外,铜绿假单胞菌还存在其他类型的群体感应系统,如 PQS(Pseudomonas Quinolone Signal)系统,它利用一种独特的喹诺酮类信号分子进行细胞间通讯。PQS 系统不仅与 Las 和 Rhl 系统存在交互作用,还独立调控着一些特定的生理过程,如铁摄取和抗生素耐药性等。

4 结语

针对铜绿假单胞菌的群体感应系统,研究者们正在探索多种干预策略以削弱其致病性和耐药性。例如,开发群体感应抑制剂以阻断信号分子的合成或受体蛋白的功能,从而干扰细菌之间的通讯和协调行为。此外,通过基因编辑技术敲除或下调群体感应相关基因的表达,也可以有效降低细菌的致病性和耐药性。这些策略不仅为抗感染治疗提供了新的思路,也为未来抗生素的研发开辟了新的方向。因此,干扰群体感应系统被认为是降低细菌致病性和克服耐药性的有效策略之一。研究者们正努力揭示群体感应系统的调控网络,希望找到新的药物靶点,为临床治疗提供更多选择。同时,这也将为合理设计抗感染药物,延缓细菌耐药性发展提供理论依据。在此基础上,通过分子模拟和生物信息学方法,深入解析群体感应系统的信号传导途径,力求找到更为精准的干预靶点。此外,结合微生物生态学视角,研究细菌在特定环境下的群体感应现象,有助于全面理解耐药菌的传播与演化机制,为开发新型抗感染药物提供科学依据。在实践中,这些研究成果将指导临床更有效地应对铜绿假单胞菌感染,降低抗生素使用压力,助力全球公共卫生事业的发展。此外,通过多学科合作,对耐药菌的传播与演化机制进行深入研究,为抗生素的合理使用和新型抗感染药物的研发提供有力支持。

综上所述,铜绿假单胞菌的群体感应系统是其生存和致病的关键机制之一。通过深入研究该系统的分子机制和调控网络,可以更好地理解细菌的生理行为和致病过程,并为开发新型抗生素和制定有效的治疗策略提供科学依据。同时,通过新医科背景下的药学专业虚拟教研室建设项目探索,跨学科合作和临床转化研究将进一步推动相关领域教研合作的发展,为应

对全球公共卫生挑战作出重要贡献。

【参考文献】

- [1] 李耘,郑波,薛峰,等. 中国细菌耐药监测研究(CARST)2021-2022年革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(23):3525-3544.
- [2] Thi MTT, Wibowo D, Rehm BHA. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J/OL]. Internat J Mol Sci 2020,21(22):1-25.
- [3] Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial quorum sensing: Its role in virulence and possibilities for its control[J/OL]. Cold Spring Harbor Perspect Med, 2012,2(11):1-25.
- [4] 温福龙. 抗铜绿假单胞菌生物膜和毒力因子小分子化合物的筛选与作用机制研究[D]. 成都大学,2024.
- [5] Abd ERM, Masoud SM, Mohamed DS, et al. Prevalence and some possible mechanisms of colistin resistance among multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Infect Drug Resistance, 2020,13:323-332
- [6] 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志,2021,20(1):15-31.
- [7] Willyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats[J/OL]. Nature, 2017,543(7643):15.
- [8] 吴娅丽,李伟霞,王晓艳,等. 基于群体感应和免疫逃逸的铜绿假单胞菌耐药机制及中药干预策略研究进展[J]. 中草药,2024,55(14):4991-5001.
- [9] 焦梅,林宁,孙海平. 多药耐药铜绿假单胞菌接合性质粒/转座子、整合子遗传标记研究 [J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(22):3455-3458.
- [10] Gillings M, Boucher Y, Labbate M, et al. The evolution of class I integrons and the rise of antibiotic resistance[J]. J Bacteriol, 2008,190(14):5095-5100.
- [11] 梁修珍,杨晓琼. 2013-2020 年某医院耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的临床分布、耐药性及金属 β -内酰胺酶基因检测情况分析 [J]. 中国抗生素杂志,2022,47(12):1299-1304.
- [12] Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*-mechanisms, epidemiology and evolution [J]. Drug Resist Updat, 2019,44:100640.
- [13] 吴艳丽,祝司霞. 2017-2021 年临床分离多重耐药铜绿假单胞菌的分布、耐药性变迁及 OprD2 基因突变分析 [J]. 国外医药(抗生素分册),2022,43(6):415-420.
- [14] Staczek J, Gilliland HE, Gilleland LB, et al. A chimeric Influenza Virus expressing an epitope of outer membrane protein F of *Pseudomonas aeruginosa* affords protection against challenge with *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of chronic pulmonary infection[J]. Infect Immun, 1998,66(8):3990-3994.
- [15] 李雅静. 铜绿假单胞菌 oprH 基因和 flgE 基因壳聚糖纳米 DNA 疫苗的研究[D]. 河南科技大学,2023.
- [16] Pang Z, Raudonis R, Glick BR, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and alternative therapeutic strategies [J]. Biotechnol Adv, 2019,37(1):177-192.
- [17] Gbian DL, Omri A. The impact of an efflux pump inhibitor on the activity of free and liposomal antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Pharmaceutics, 2021,13(4):577.
- [18] Tsutsumi K, Yonehara R, Ishizaka-ikeda E, et al. Structures of the wild-type MexAB-OprM tripartite pump reveal its complex

- formation and drug efflux mechanism[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1520.
- [19] Gomez NO, Tetard A, Ouerdane L, et al. Involvement of the *Pseudomonas aeruginosa* MexAB-OprM efflux pump in the secretion of the metallophore pseudopaline[J]. Mol Microbiol, 2021, 115(1):84-98
- [20] Amsalu A, Sapula SA, De Barros Lopes M, et al. Efflux pump driven antibiotic and biocide cross-resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from different ecological niches; A case study in the development of multidrug resistance in environmental hotspots[J]. Microorganisms, 2020, 8(11):1647
- [21] Antonioni L, Blandizzi C, Pacher P, et al. Quorum sensing in the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(9):537-538.
- [22] Oshri RD, Zrihen KS, Itzhak S, et al. Selection for increased quorum-sensing cooperation in *Pseudomonas aeruginosa* through the shut-down of a drug resistance pump [J]. ISME J, 2018, 12(10):2458-2469
- [23] Abbas HA, Shaldam MA, Eldamasi D. Curtailing quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* by sitagliptin [J]. Current Microbiol, 2020, 77(6):1051-1060.
- [24] Elnegry AA, Mowafy WK, Zahra TA, et al. Study of quorum-sensing LasR and RhlR genes and their dependent virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from infected burn wounds[J]. Access Microbiol, 2021. 3(3):211.
- [25] Guo JJ, Yoshida K, Ikegame M, et al. Quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone; An all-rounder in mammalian cell modification[J]. OraBiosci, 2020, 62(1):16-29.
- [26] Schwarzer C, Fu Z, Shuai S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* homoserine lactone triggers apoptosis and Bak/Bax-independent release of mitochondrial cytochrome C in fibroblasts[J]. Cell Microbiol, 2014, 16(7):1094-1104.
- 【收稿日期】 2024-07-08 【修回日期】 2024-09-13

(上接 1370 页)

- [6] Wang X, Yan C, Liu J. Hyperinsulinemia-induced KLF5 mediates endothelial angiogenic dysfunction in diabetic endothelial cells[J]. J Mol Histol, 2019, 50(3):239-251.
- [7] Kyriazis ID, Hoffman M, Gaignebet L, et al. KLF5 Is induced by FOXO1 and causes oxidative stress and diabetic cardiomyopathy [J]. Circ Res, 2021, 128(3):335-357.
- [8] Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: An overview[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(1):169-178.
- [9] Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch Dp, et al. Validation of the infectious diseases society of America's diabetic foot infection classification system[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(4):562-565.
- [10] 陈彦旭, 金智生, 李圆, 等. 肠道微生态紊乱与糖尿病肾病发生发展的相关性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(6):723-725, 731.
- [11] 逯青霞, 李素和, 薛月梅, 等. 2型糖尿病老年患者合并尿路感染及其与血清 sTREM-1、HMGB1 的关系[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(9):1083-1087.
- [12] Aldana PC, Cartron AM, Khachemoune A. Reappraising diabetic foot ulcers: A focus on mechanisms of ulceration and clinical evaluation[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2022, 21(3):294-302.
- [13] Mponponso K, Sibbald RG, Somayaji R. A comprehensive review of the pathogenesis, diagnosis, and management of diabetic foot infections[J]. Adv Skin Wound Care, 2021, 34(11):574-581.
- [14] Wang S, Guan Y, Li T. The Potential therapeutic role of the HMGB1-TLR pathway in epilepsy[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(2):171-182.
- [15] Ding X, Li S, Zhu L. Potential effects of HMGB1 on viral replication and virus infection-induced inflammatory responses: A promising therapeutic target for virus infection-induced inflammatory diseases[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2021, 62(1):54-61.
- [16] Hubert P, Roncarati P, Demoulin S, et al. Extracellular HMGB1 blockade inhibits tumor growth through profoundly remodeling immune microenvironment and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3):e001966.
- [17] 郑琴, 彭朝明, 杨红, 等. 血清 UA、HMGB1、UAT 预测糖尿病伴下肢 ASO 患者预后的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19):2337-2341.
- [18] 郭睿, 马瑞娟, 郝雁杰, 等. 血清 TNF- α 、HMGB1 与糖尿病合并带状疱疹疼痛程度的相关性初步探讨[J]. 宁夏医学杂志, 2022, 44(1):14-17.
- [19] Sun L, Zhou X, Li Y, et al. KLF5 regulates epithelial-mesenchymal transition of liver cancer cells in the context of p53 loss through miR-192 targeting of ZEB2 [J]. Cell Adh Migr, 2020, 14(1):182-194.
- [20] 薛诚, 马骏. 未破裂颅内动脉瘤病人血清 miR-448-3p、KLF5 表达水平及临床意义[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(6):565-568.
- [21] Li YX, Zhang BT, Xiang LW, et al. TGF- β causes docetaxel resistance in prostate cancer via the induction of Bel-2 by acetylated KLF5 and protein stabilization [J]. Theranostics, 2020, 10(17):7656-7670.
- [22] Wang Y, Cui Y, Liu J, et al. Krppel-like factor 5 accelerates the pathogenesis of Alzheimer's disease via BACE1-mediated APP processing[J]. Alzheimer's Res Therapy, 2022, 14(1):1-15.
- [23] Yan W, Wu J, Song B, et al. Retracted article: Treatment with a brain-selective prodrug of 17 β -estradiol improves cognitive function in Alzheimer's disease mice by regulating klf5-NF- κ B pathway[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2019, 392(7):879-886.
- 【收稿日期】 2024-05-30 【修回日期】 2024-08-20