

# SOCS3 经 JAK/STAT 信号通路调控气道黏蛋白高分泌

陈凌霄<sup>1</sup>, 周向东<sup>1,2</sup>

**摘要** 目的 研究细胞因子信号转导抑制因子 3(SOCS3) 在炎症情况下经 JAK/STAT 通路调控气道黏蛋白高分泌。方法 培养气道 16HBE 上皮细胞, 设置空白对照组、白介素(IL)-6 处理组、IL-6 和 microRNA(miR)-203 处理组, Western blot 法分析细胞中磷酸化 JAK 激酶(p-JAK1/2)、SOCS3、黏蛋白(MUC)5AC 蛋白水平; Real-time 法检测各组细胞中 SOCS3、STAT3、MUC5AC mRNA 表达量; ELISA 法检测各组培养上清液中 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白含量。结果

在 IL-6 刺激下, IL-6 处理组的 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白量及 SOCS3、STAT3 mRNA 含量较空白对照组显著升高( $P < 0.05$ ), IL-6 和 miR-203 处理组的 p-JAK1/2、MUC5AC 蛋白量及 STAT3 mRNA 含量较 IL-6 处理组显著升高( $P < 0.05$ ), 但 SOCS3 mRNA 与 IL-6 处理组比较差异无统计学意义, SOCS3 蛋白含量较 IL-6 处理组显著降低( $P < 0.05$ )。结论 细胞在 IL-6 刺激后 SOCS3 呈现高表达, 同时经 JAK/STAT 信号通路负反馈调控 MUC5AC。

**关键词** SOCS3; miR-203; JAK/STAT 信号通路; MUC5AC

**中图分类号** R 34

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2017)10-1476-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.013

气道黏液高分泌是气道上皮细胞在炎症反应中重要的临床病理特征<sup>[1]</sup>。黏蛋白(mucin, MUC)5AC 是气道黏液的重要成分, 也是炎症时病理黏液的主要成分, 当 MUC5AC 呈高表达, 痰液粘稠度增加, 继而引起黏液清除功能障碍, 炎症致气道水肿时引起肺部通气功能障碍, 痰液排除障碍则进一步加重气道的梗阻, 导致患者病情恶化, 乃至死亡<sup>[2-4]</sup>。目前研究<sup>[5]</sup>表明 IL-6 炎症因子是促发气道黏液高分泌的扳机点, 促使 JAK 激酶/信号转导与转录激活因子(janus kinase/signal transducer and activator of

transcription, JAK/STAT) 信号通路中重要蛋白磷酸化并进一步引起气道黏液高分泌。新近研究<sup>[6-7]</sup>证实细胞组织经白介素(interleukin, IL)-6 刺激后能引起细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS) 高表达, 炎症反应减轻。目前 SOCS3 是否能经 JAK/STAT 通路减轻气道炎症尚不清楚。该研究通过 IL-6 刺激气道上皮细胞、SOCS3 基因沉默处理, 检测 SOCS3 及 JAK/STAT 信号通路重要的蛋白及 mRNA 含量, 探讨 SOCS3 对 JAK/STAT 信号通路和气道黏蛋白的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 主要材料及试剂** 支气管上皮 16HBE 细胞株(中科院上海细胞所); 高糖型 DMEM 和胎牛血清(美国 Gibco 公司); 无血清无抗性 DMEM、HRP-羊抗兔 IgG、TRIzol RNA 提取试剂盒、SYBR<sup>®</sup> Premix EX Taq<sup>™</sup> 试剂盒(大连宝生物工程有限公司); 重组鼠 IL-13(美国 R&D 公司); 兔抗人 MUC5AC 单克隆抗体、兔抗人 SOCS3 单克隆抗体、兔抗人 p-JAK1/2 多克隆抗体(上海研晶公司); SOCS3、STAT3、MUC5AC 的单克隆抗体及 GAPDH 引物(上海生工生物工程有限公司); microRNA(miR)-203(广东辉骏生物公司); Qiagen Attractane transfectant Reagent 转染液、RIPA 裂解液、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术研究); 其余试剂均为国产分析纯化。

**1.2 细胞培养及传代** 于 96 孔板内培养支气管上皮 16HBE 细胞, 将细胞培养在含 10% FBS 的 DMEM 培养液中, 然后放置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 湿度的培养箱内孵育, 按规定换液, 当培养细胞铺满瓶底 80% 时进行传代, 传至 7~10 代, 待细胞成长至约 80% 融合后收获细胞。

**1.3 细胞转染** 16HBE 细胞先置于无血清高糖 DMEM 中, 加入 16HBE 细胞、miR-203 60 μl 以及 1.5 μl Qiagen Attractane transfectant Reagent 转染液, 混匀后在室温下孵育 15 min, 用无血清无抗性的培养基清洗细胞 2 次, 于 96 孔板中添加 500 μl 高糖

2017-04-18 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81370111)

作者单位: <sup>1</sup> 重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆 400010

<sup>2</sup> 海南医学院附属医院呼吸内科, 海口 570102

作者简介: 陈凌霄, 女, 硕士研究生;

周向东, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: zxd999

@263.net

DMEM 培养液,在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 湿度的培养箱内孵育 3 h,丢弃培养液,再于 10% FBS 的 DMEM 培养液中培养以及后续操作。

**1.4 实验分组及处理** 上述收获的细胞使用 Stata 软件产生随机数字进行随机分组:① 空白对照组:换用无胎牛血清的培养液;② IL-6 处理组:加入 10 μg/L 重组鼠 IL-6,并于无胎牛血清的培养液培养;③ IL-6 和 miR-203 处理组:16HBE 细胞转染 miR-203 后,用 10 μg/L 重组鼠 IL-6 刺激 6 h 后常规培养。每组设 5 个复孔用于统计学分析,检测重复 4 次。

**1.5 RT-PCR 法检测 SOCS3、STAT3、MUC5AC 的 mRNA 表达量** 充分裂解细胞,采用 TRIzol 法分别提取各组细胞总 RNA,检测 RNA 含量及甲醛变性胶电泳质检后分装,-70 °C 冰冻保存。RT-PCR 反应使用宝生物试剂盒。SOCS3 上游引物:5'-GT-CACCCACAGCAAGTTTCC-3',下游引物:5'-CCGACAGAGATGCTGAAGAG-3',退火温度为 53 °C;STAT3 上游引物:5'-ACCAAGCGAGGACTGAGCAT-3',下游引物:5'-CCAGACCCAGAAGGAGAAGC-3',退火温度为 57 °C;MUC5AC 上游引物:5'-TGTTCTATGAGGGCTGCGTCT-3',下游引物:5'-ATGTCGTGGGACGCACAGA-3',退火温度为 59 °C;内参 GAPDH 上游引物:5'-GATCATCAGCAATGCCTCT-3',下游引物:5'-TTCAGCTCAGGGATGACCTT-3',PCR 产物大小为 520 bp。按大连宝生物工程有限公司试剂盒具体步骤进行 RT-PCR 反应,PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定,图像采集后用 Quantity one 分析软件将图片上的每个特异条带灰度值数字化。PCR 的 DNA 碱基大小与基因库的碱基进行对比。

**1.6 Western blot 法检测 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白水平** 收集各组细胞并加入预冷的 RIPA 裂解液和相应的蛋白酶抑制剂,分别提取上清液的蛋白质,于 4 °C 冰预冷的 M-PER 中,冰浴 20 min,15 000 r/min 离心 20 min 后取上清液,BCA 法测定并调整蛋白浓度。蛋白样品放置至室温后,取 30 μg 上清液经 8% SDS-PAGE 电泳分离后转移至 PVDF 膜,经充分洗涤后,用封闭蛋白干粉室温下封闭 3 h,将封闭液吸去,加入兔抗人 p-JAK1/2 多克隆抗体,室温下孵育 1 h 后 4 °C 过夜,洗膜后加入 HRP-羊抗兔 IgG 37 °C 孵育 1 h。增敏化学发光法显色,充分显色后,蒸馏水冲洗终止显色,阴干后,暗处

保存,拍照。同法检测各组对应的 SOCS3、MUC5AC 的表达。图片上的每个条带灰度值运用 Quantity one 分析软件进行数字化。以 GAPDH 为内参,用目的蛋白条带灰度值和内参灰度值的比值作为目的蛋白的相对表达含量。

**1.7 ELISA 法检测 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白含量** 收集各组细胞并加入预冷的 RIPA 裂解液和相应的蛋白酶抑制剂,分别提取上清液的蛋白质,于 4 °C 冰预冷的 M-PER 中,冰浴 20 min,15 000 r/min 离心 20 min 后取上清液,BCA 法测定并调整蛋白浓度。每组取 30 μl 蛋白样本置于 96 孔酶标反应板,40 °C 孵育 24 h,2% BSA 封闭后,加入 p-JAK1/2 多克隆抗体,SOCS3、MUC5AC 单克隆抗体(1:200,30 μl)37 °C 孵育 1 h 后,HRP-羊抗兔 IgG(1:5 000,100 μl)室温孵育 0.5 h。用四甲基联苯胺过氧化物溶液显色,再予以 1 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 终止反应,之后检测各孔在 450 nm 处吸光度值,与标准品比较计算各蛋白含量。

**1.8 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,所有实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。先行方差齐性检测,根据检测结果做不同检验,两两间比较采用 LSD-*t* 检验,齐性数据用单因素方差分析;如为非齐性数据,则运用秩和检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 RT-PCR 法检测各组 SOCS3、STAT3、MUC5AC 的 mRNA 表达量** 本研究通过 RT-PCR 检测到 SOCS3、STAT3 及 MUC5AC 的 mRNA 表达量,IL-6 处理组 SOCS3、STAT3、MUC5AC 的 mRNA 表达量均较空白对照组显著升高(*P* < 0.05),IL-6 和 miR-203 组通过沉默 SOCS3 基因,检测的 STAT3 mRNA 量均较 IL-6 处理组差异无统计学意义,但 IL-6 和 miR-203 组中 SOCS3 和 MUC5AC 的 mRNA 量较 IL-6 处理组显著降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。SOCS3、STAT3 及 MUC5AC 各组方差分析比较差异有统计学意义(*F* = 489.134、562.684、541.122, *P* = 0.015、0.004、0.005)。见图 1、表 1。

**2.2 Western blot 法检测各组 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白水平** 本研究通过 Western blot 检测蛋白水平,IL-6 处理组的 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白量均较空白对照组显著升高,IL-6 和 miR-203 处理组检测的 p-JAK1/2、MUC5AC 蛋白量均较空白

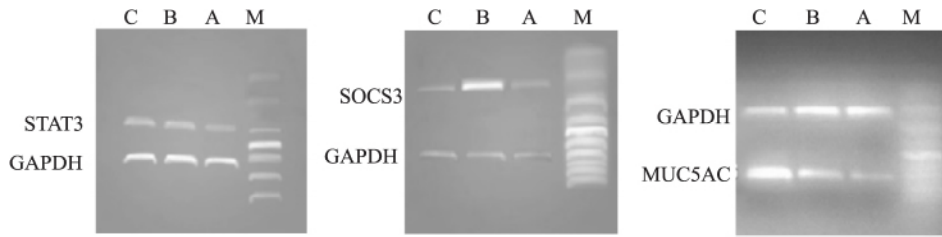


图1 各组细胞 SOCS3、STAT3、MUC5AC 的 mRNA 表达量

M: Marker; A: 空白对照组; B: IL-6 处理组; C: IL-6 和 miR-203 处理组

表1 各组 SOCS3、STAT3、MUC5AC mRNA 的表达量 (n = 5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SOCS3	STAT3	MUC5AC
空白对照	0.221 ± 0.006	0.310 ± 0.011	0.242 ± 0.005
IL-6 处理	0.562 ± 0.005*	0.707 ± 0.007*	0.486 ± 0.002*
IL-6 和 miR-203 处理	0.253 ± 0.004	0.682 ± 0.005*	0.891 ± 0.008#

与空白对照组比较: \* P < 0.05; 与 IL-6 处理组比较: # P < 0.05

对照组、IL-6 处理组显著升高, SOCS3 蛋白量较 IL-6 处理组显著降低, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。p-JAK1/2、SOCS3 及 MUC5AC 各组方差分析比较差异有统计学意义 (F = 433.175、502.484、511.105, P = 0.017、0.011、0.010)。见图 2、表 2。

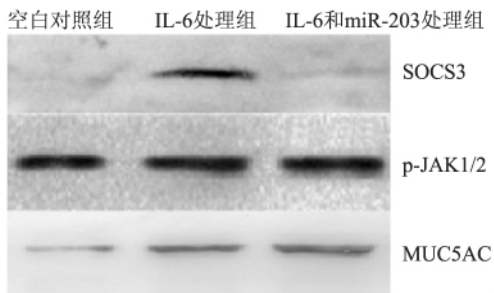


图2 各组 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白的表达水平

表2 各组 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白质含量 (n = 5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SOCS3	p-JAK1/2	MUC5AC
空白对照	0.196 ± 0.003	0.213 ± 0.004	0.274 ± 0.007
IL-6 处理	0.575 ± 0.004*	0.604 ± 0.009*	0.543 ± 0.005*
IL-6 和 miR-203 处理	0.181 ± 0.001	0.906 ± 0.006#	0.892 ± 0.003#

与空白对照组比较: \* P < 0.05; 与 IL-6 处理组比较: # P < 0.05

2.3 ELISA 法定量分析各组 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白水平 本研究通过 ELISA 法检测蛋白量, IL-6 处理组的 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白均较空白对照组显著升高, IL-6 和 miR-203 组检测的 p-JAK1/2、MUC5AC 表达蛋白均较空白对照

组、IL-6 处理组显著升高, SOCS3 蛋白量较 IL-6 处理组显著降低, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。p-JAK1/2、SOCS3 及 MUC5AC 各组方差分析比较差异有统计学意义 (F = 453.175、492.372、502.147, P = 0.016、0.012、0.011)。见表 3。

表3 各组 p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白质含量 (n = 5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SOCS3	p-JAK1/2	MUC5AC
空白对照	0.203 ± 0.002	0.215 ± 0.006	0.286 ± 0.008
IL-6 处理	0.612 ± 0.004*	0.572 ± 0.010*	0.555 ± 0.007*
IL-6 和 miR-203 处理	0.184 ± 0.005	0.915 ± 0.007#	0.896 ± 0.005#

与空白对照组比较: \* P < 0.05; 与 IL-6 处理组比较: # P < 0.05

### 3 讨论

SOCS 是调节细胞因子信号转导强度和作用时间的蛋白质, 其可避免细胞因子过度刺激对机体造成危害, SOCS 家族包括 SOCS1 ~ 7 及 CIS, 这 8 个成员不仅氨基酸数不同, 结构上也存在差异, 但均有恒定的 SH2 结构, 此结构是 SOCS 结合 p-JAK 的重要部分, 正常情况下, SOCS 不表达或低表达, 多种细胞因子可致其高表达。SOCS3 是 SOCS 中的一员, 其基因位于 17q25.3, 长度 850 bp, 只有一个外显子, 无内含子, 当 IL6 刺激时其显著表达, 通常在 15 ~ 20 min 内迅速表达, 通过 4 个机制负反馈调控炎症反应: 第一, SH2 结构与 P-JAK 的 SH2 停泊位点相结合, 通过抑制 JAKs 激酶活性和 STATs 活性达到降低炎症相关蛋白的转录翻译; 第二, SOCS3 还存在由 12 个氨基酸残基构成的激酶抑制区, 其与 JAK 活化环相似, 激酶抑制区可能作为 JAK 的假底物与 JAK 结合后抑制真底物与 JAK 催化区结合, 抑制 JAK 活性; 第三, SOCS3 可以竞争性地结合细胞因子受体, 切断信号传导; 最后, 通过 SOCS 盒与蛋白酶体途径 E long inB、E long inC 蛋白复合物结合而促进 JAKs

降解<sup>[6-7]</sup>。上述途径对 SOCS3 调控炎症反应意义重大。

JAK/STAT 是人体内普遍存在的信号传导通路之一,参与细胞的炎症、分化、凋亡、免疫调节等, JAK 家族由 4 个成员组成: JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2, JAK1/2 及 Tyk2 广泛分布于人体中, JAK3 在肿瘤细胞和造血细胞常见,细胞因子与 JAK 激酶之间没有一一对应关系,一种细胞因子可促使多种 JAK 表达; STAT 是能结合 DNA 的独特蛋白家族,调控基因的转录,目前有 7 个家族成员: STAT1-4、STAT5a、STAT5b、STAT6,其均有 6 个功能区: N 端的保守区、DNA 结合区、Src 同源区、SH2 结构、酪氨酸磷酸化位点、C 端转录活性功能区。每个成员有自己特有的激活物质及应答方式。当 IL-6 与 IL-6R 结合时,使与受体结合的 JAKs 激活,再分别磷酸化磷脂酰肌醇 3 激酶(p13k)/蛋白激酶 B(PKB)和 STAT3,一方面,受体胞质段磷酸化酪氨酸残基为 SH2 的停泊位点<sup>[8]</sup>,为 JAKs 招募并激活下游信号蛋白分子,如激活胰岛素受体底物后,再依序 p13k 和 PKB,PKB 使原本与  $\kappa$  因子结合因子(NF- $\kappa$ B)结合的 NF- $\kappa$ B 抑制因子(I- $\kappa$ B)磷酸化并被蛋白酶体降解,I- $\kappa$ B 被破坏后,NF- $\kappa$ B 便入核启动生存基因的转录,目前有研究<sup>[9-12]</sup>表明 NF- $\kappa$ B 能启动 MUC5AC 基因的转录;另一方面, JAKs 触发 STAT3 C 端磷酸化,激活的 STAT3 与同源区结合形成二聚体后入胞核,直接结合靶基因的启动子,启动其转录。

本文主要研究 SOCS3 经 JAK/STAT 信号通路调控气道黏蛋白高分泌,在正常细胞中,SOCS3 低表达, MUC5AC、p-JAK1/2 蛋白、SOCS3 mRNA、STAT3 mRNA 含量低,当给予 IL-6 刺激后, p-JAK1/2、SOCS3、MUC5AC 蛋白以及 SOCS3、MUC5AC、STAT3 mRNA 表达显著增加,表明炎症介质一方面经 JAK/STAT 途径增加了 MUC5AC 蛋白量,另一方面促使 SOCS3 表达翻译。在 IL-6 和 miR-203 处理组实验中, SOCS3 mRNA 的 3'-UTR 与 miR-203 结合,沉默其 mRNA<sup>[13-14]</sup>,使 SOCS3 mRNA 不能完成蛋白质翻译过程,但 MUC5AC、p-JAK1/2 蛋白在 SOCS3 抑制情况下,给予 IL-6 刺激后呈现高表达,且其表达量高于仅给予 IL-6 处理组,故推测 SOCS3 通过抑制 JAK 磷酸化而达到调控 MUC5AC 高分泌。

综上所述,本研究提示气道上皮细胞在 IL-6 刺激下能高表达 SOCS3,负反馈抑制 JAK/STAT 信号

通路重要蛋白磷酸化致 MUC5AC mRNA 的转录减少从而到达调控气道黏液高分泌作用。

### 参考文献

- [1] Rubin B K, Priftis K N, Schmidt H J, et al. Secretory hyperresponsiveness and pulmonary mucushypersecretion [J]. *Chest*, 2014, 146(2): 496-507.
- [2] Fahy J V, Dickey B F. Airway mucus function and dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(23): 2233-47.
- [3] Rogers D F. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion [J]. *Respir Care*, 2007, 52(9): 1134-46.
- [4] 李敏超, 尤列·皮尔曼, 周向东. MARCKS 磷酸化对冷刺激诱导人气道上皮细胞 MUC5AC 分泌的影响 [J]. *中南大学学报医学版*, 2012, 37(5): 447-52.
- [5] 杨春梅, 徐焱成. 细胞信号转导抑制因子 3 与白细胞介素 6、胰岛素抵抗的关系 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(1): 77-8.
- [6] 吴文涌. STAT3 和 SOCS3 表达对人肝细胞癌恶性演进作用及其机制的研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(5): 63-5.
- [7] Senn J J, Klover P J, Nowak I A, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(16): 13740-6.
- [8] Avizienyte E, Fincham V J, Brunton V G, et al. Src SH3/2 domain-mediated peripheral accumulation of Src and phospho-myosin is linked to deregulation of E-cadherin and the epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(6): 2794-803.
- [9] Lesina M, Kurkowski M U, Ludes K, et al. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(4): 456-69.
- [10] Gursel D B, Connell-Albert Y S, Tuskan R G, et al. Control of proliferation in astrocytoma cells by the receptor tyrosine kinase/PI3K/AKT signaling axis and the use of PI-103 and TCN as potential anti-astrocytoma therapies [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(6): 610-21.
- [11] Wilson S J, Leone B A, Anderson D, et al. Immunohistochemical analysis of the activation of NF- $\kappa$ B and expression of associated cytokines and adhesion in human models of allergic inflammation [J]. *Pathol*, 1999, 189(2): 265-72.
- [12] 李琪, 陈贵华, 周向东. Wnt-catenin 信号通路参与高渗条件下气道上皮细胞黏液高分泌 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34(5): 603-8.
- [13] Lena A M, Shalom-Feuerstein R, Rivetti di Val Cervo P, et al. miR-203 represses stemness by repressing DeltaNp63 [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(7): 1187-95.
- [14] 刘雨潇, 吉蕾, 袁红丰, 等. siRNA 沉默 socs3 对红系发育的影响 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2008, 35(7): 778-84.

## 87 株多重耐药鲍曼不动杆菌多位点序列分型

林吴兵<sup>1</sup> 叶英<sup>1,2</sup> 李家斌<sup>1,2</sup>

**摘要** 目的 了解安徽地区近年来临床分离的多重耐药鲍曼不动杆菌的耐药性、菌群结构和流行菌株,分析其基因同源性及其亲缘进化关系,为临床抗菌药物应用提供一定的实验室依据。方法 收集安徽地区临床分离的多重耐药鲍曼不动杆菌 87 株,采用琼脂稀释法测定其对 11 种临床常见抗菌药物的最小抑菌浓度。通过多位点序列分型方法,反映菌株间进化关系,利用 BioNumerics 软件构建聚类图,从而进行基因分型。结果 87 株鲍曼不动杆菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 74.7%、66.7%,对其他常用抗菌药物耐药率都很高。其分为 42 个 ST 型,其中 6 个型别是数据库里原来有的,36 个型别为新的型别(暂时命名为 STnew01 ~ STnew36)。ST2 包含 37 株菌,是优势型别,其属于克隆复合体 CCl。结论 多重耐药鲍曼不动杆菌对 11 种常见临床抗菌

药物均呈现出较高的耐药率,ST2 为安徽地区多重耐药鲍曼不动杆菌主要的流行克隆,安徽地区主要的流行株 ST2 与世界上主要的流行克隆具有高度的同源性。

**关键词** 多重耐药鲍曼不动杆菌; MIC; 多位点序列分型 (MLST); 管家基因; PCR

中图分类号 R 378; R 446

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)10-1480-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.014

鲍曼不动杆菌是引起院内感染的重要机会致病菌,属于革兰阴性非发酵菌,可引起败血症、心内膜炎、脑膜炎、肺炎、创口感染和尿路感染等在内的多种院内感染<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[2]</sup>指出,鲍曼不动杆菌的临床分离率位于非发酵菌分离率第一位。多重耐药鲍曼不动杆菌是指对碳青霉烯类、头孢菌素类、β-内酰胺类、氨基糖苷类和氟喹诺酮类 3 种及以上抗生素同时表现出耐药<sup>[3]</sup>。随着临床广谱抗生素和免疫抑制剂的应用,多重耐药鲍曼不动杆菌越来越多,给临床预防感染及治疗带来巨大挑战<sup>[4]</sup>。为了准确

2017-05-17 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81373072)

作者单位: <sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院感染病科,合肥 230022

<sup>2</sup>安徽省细菌耐药监测中心,合肥 230022

作者简介: 林吴兵,男,硕士研究生;

叶英,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-

mail: yeying2@139.com

## SOCS3 regulates mucus hypersecretion via JAK/STAT signal pathway

Chen Lingxia<sup>1</sup>, Zhou Xiangdong<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010;

<sup>2</sup>Dept of Respiratory Medicine, The Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102)

**Abstract Objective** To investigate the SOCS3 regulates mucus hypersecretion via JAK/STAT signal pathway in inflammatory cells. **Methods** Culture 16HBE cells and divide into three groups: control group, inter leukin (IL)-6-exposed group; IL-6-exposed and microRNA-203-transferred group. The protein levels of JAK1/2, SOCS3 and MUC5AC were measured by Western blot. The mRNA expressions of SOCS3, STAT3 and MUC5AC were detected by Real-time PCR. The protein levels of p-JAK1/2, SOCS3 and MUC5AC were analyzed by ELISA. **Results** Compared with the control group, the mRNA expressions of SOCS3, STAT3, MUC5AC and the protein levels of p-JAK1/2, SOCS3, MUC5AC were both significantly increased in IL-6-exposed group ( $P < 0.05$ ); in the IL-6-exposed and miR-203-transferred group, the protein levels of p-JAK1/2, MUC5AC and the mRNA expressions of STAT3 were both significantly increased ( $P < 0.05$ ), but the mRNA expressions of SOCS3 was almost as much as that in IL-6-exposed group, the protein levels of SOCS3 was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** SOCS3 over-express when cells are stimulated by IL-6, and negative-feedback regulates MUC5AC secretion via JAK/STAT signal pathway.

**Key words** SOCS3; miR-203; JAK/STAT signal pathway; MUC5AC