

网络出版时间:2025-10-28 11:44:16 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20251027.1509.025

◇ 综 述 ◇

## C/EBP $\beta$ 在女性生殖中的作用及其机制研究进展

刘淑真<sup>1</sup>, 彭佳华<sup>1,2</sup>, 肖 敏<sup>1</sup> 综述 梁瑞宁<sup>1,2,3</sup> 审校

(<sup>1</sup> 江西中医药大学临床医学院, 南昌 330004; <sup>2</sup> 江西中医药大学中医妇产科学研究所, 南昌 330008; <sup>3</sup> 江西中医药大学附属医院妇科, 南昌 330006)

**摘要** CCAAT/增强子结合蛋白  $\beta$  (C/EBP $\beta$ ) 作为一种转录因子, 参与细胞增殖凋亡、炎症和免疫反应等多个生物过程。其在卵巢、子宫等女性生殖器官中均有表达, 是女性生殖生理功能和多种生殖系统疾病的关键调节因子之一。该文对 C/EBP $\beta$  在卵泡发育、子宫蜕膜化等生理功能和多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症和卵巢肿瘤等女性生殖疾病中发挥的重要作用及其机制进行综述, 旨在为生殖领域提供潜在的研究靶点。

**关键词** CCAAT/增强子结合蛋白  $\beta$ ; 生殖; 卵泡发育; 蜕膜化; 多囊卵巢综合征

**中图分类号** R 71

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2025)11-2175-07

**doi**:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.11.025

因环境污染、生活压力、遗传等多重因素的影响, 女性生殖健康问题日益凸显, 生殖系统疾病发病率持续攀升, 且患者群体呈年轻化趋势。女性生殖系统的生理功能需要多个系统、器官及分子层面的精细协调。深入研究女性生殖过程的调控机制, 对阐明相关生殖障碍疾病的发病机制和发现生物标志物具有重要意义。1997 年, Sterneck et al<sup>[1]</sup> 发现 CCAAT/增强子结合蛋白  $\beta$  (CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$ , C/EBP $\beta$ ) 缺陷型小鼠表现出黄体不足和生殖障碍。因此, C/EBP $\beta$  被认为是卵巢卵泡发育所需的首批转录因子之一。随着生殖医学领域对 C/EBP $\beta$  的深入研究, 其在女性生殖系统中的调控机制逐渐被揭示。该文对 C/EBP $\beta$  在女性卵泡发育、排卵及子宫蜕膜化等生理过程和多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS)、子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 和妇科肿瘤等生殖疾病的

研究进展进行综述, 以期提供实验研究思路。

### 1 C/EBP $\beta$ 蛋白及其生物学特性

CCAAT/增强子结合蛋白是碱性亮氨酸拉链 (bZIP) 转录因子家族成员, 通过同源二聚体或异源二聚体的形式结合序列特异性 DNA, 并与其他蛋白相互作用, 从而调控真核基因转录。作为该家族成员之一, C/EBP $\beta$  在细胞分化、存活、能量代谢、免疫炎症、衰老和肿瘤发生中起关键作用<sup>[2-3]</sup>。C/EBP $\beta$  由单个外显子基因编码, 翻译成 3 种蛋白质亚型: 38 ku 的肝富集转录激活蛋白 (liver-enriched transcriptional activating protein, LAP) 1、34 ku 的 LAP2 和 21 ku 肝富集转录抑制蛋白 (LIP)。三者具有相同的 C 末端 DNA 结合域和二聚化结构域, 但在 N 端存在差异。肝富集转录抑制蛋白缺少 LAP1 和 LAP2 具备的转录结合域, 可能会竞争性地抑制 LAP1 和 LAP2 的转录活性。C/EBP $\beta$  可以维持染色质的开放状态, 与其他转录因子协同作用, 从而促进多种基因的转录。C/EBP $\beta$  的结构中还包含了多个翻译后修饰位点, 如磷酸化、乙酰化和甲基化位点。这些位点的修饰可以调节 C/EBP $\beta$  的活性、稳定性以及与其他蛋白质的相互作用<sup>[4]</sup>。

### 2 C/EBP $\beta$ 与雌性生殖生理过程

**2.1 C/EBP $\beta$  与中枢的激素合成** 下丘脑-垂体-卵巢轴是调控女性生殖功能的神经内分泌系统。下丘脑分泌的促性腺激素释放激素 (gonadotropin-

2025-09-17 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81560783、82060880、81860865); 江西省重点研发计划 (编号: 20223BBG71012); 江西中医药大学首批校级科技创新团队立项 (编号: CXTD22013); 江西省教育厅科学技术研究项目 (编号: GJJ2200915); 江西省自然科学基金 (编号: 20202BAB206073); 江西省科技专项资金项目 (编号: 20232BAB216115)

作者简介: 刘淑真, 女, 博士研究生;

梁瑞宁, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 通信作者, E-mail: jack169@sina.com

releasing hormone, GnRH)促使垂体分泌促卵泡生长激素(follicle stimulating hormone, FSH)和促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH),促进卵巢分泌雌激素,调控月经周期、卵泡发育和排卵等生殖过程。

在成年小鼠垂体中,分泌球蛋白 3A2 (secretoglobulin 3A2, SCGB3A2)主要分布在 FSH 和 LH 分泌细胞中,能够与促性腺激素共定位。SCGB3A2 显著抑制啮齿动物垂体原代细胞培养物中 LH 和 FSH 的表达。此外,C/EBP $\beta$  在成年小鼠的垂体中高表达,其可能参与垂体前叶中 SCGB3A2 的转录过程<sup>[5]</sup>。褪黑激素产生于松果体,其不仅通过与 GnRH 增强子区域的 C/EBP $\beta$  结合直接调控 GnRH 表达,还能刺激卵巢颗粒细胞(granulosa cells, GCs)产生卵泡生长调控因子,促进卵泡有丝分裂和成熟<sup>[6-7]</sup>。邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)是一种常见的塑化剂。研究<sup>[8]</sup>表明,DHEP 暴露可导致小鼠卵巢细胞基因表达紊乱和卵母细胞组蛋白甲基化修饰减弱,而褪黑激素干预可逆转这些不良影响。具体机制为:褪黑激素能上调 C/EBP $\beta$  表达,同时增加原始卵泡形成关键蛋白(LHX8 和 SOHLH1)以及组蛋白甲基化修饰相关基因(*Smyd3* 和 *Kdm5a*)的表达,从而改善原始卵泡的发育进程。

**2.2 C/EBP $\beta$ 与卵巢卵泡发育** 卵巢是卵泡生长发育的摇篮。GCs 作为卵泡中的主要细胞群,通过分泌多种物质,为卵泡发育提供必要的物质基础和激素环境。改善 GCs 增殖凋亡不平衡等异常状态对促进卵泡发育具有重要意义。

周小枫<sup>[9]</sup>的实验证明,猪卵巢 GCs 中的 C/EBP $\beta$  蛋白与信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)启动子结合并促进其转录和翻译。此外,在环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)调控下,C/EBP $\beta$  能增强 STAT3 对 GCs 的促增殖和抗凋亡作用。芳香化酶是卵巢 GCs 中的关键酶,与雌激素合成、卵泡发育及排卵密切相关。卵泡发育和分化的特征之一是细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1, CYP19A1)的显著上调,催化雄激素转化为雌激素,促进卵泡发育<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明,在内毒素耐受的水牛 GCs 中,miR-326 表达显著上调。miR-326 通过激活 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response binding protein, CREB)促进 C/EBP $\beta$  信号级联反应,进而抑制 CYP19A1 的转录并降低 17- $\beta$  雌二醇

水平,导致 GCs 功能受损和类固醇生成改变,最终形成免疫耐受样状态。抑制素是一种卵巢 GCs 中产生的二聚体肽激素,可抑制垂体中 FSH 的合成和分泌。Burkart et al<sup>[12]</sup>研究发现,在 C/EBP $\beta$  敲除小鼠的卵巢 GCs 中,抑制素  $\alpha$  亚基的 mRNA 水平显著上调,表明 C/EBP $\beta$  能够抑制 GCs 中抑制素  $\alpha$  亚基的表达,这一作用与 C/EBP $\beta$  对其启动子活性的抑制密切相关。

**2.3 C/EBP $\beta$ 与排卵和黄体化** 在月经周期中,成熟卵泡从卵巢中排出的过程称为排卵,这一过程受到规律性激素的调控。研究<sup>[1]</sup>表明,C/EBP $\beta$  敲除小鼠的卵巢缺乏黄体,且前列腺素内过氧化物酶合酶 2 和 P450arom 的表达无法下调,通过正反馈机制导致促性腺激素释放减少,出现排卵障碍。

排卵本质上是一种炎症反应。肿瘤坏死因子是一种炎症相关细胞因子,其水平在排卵前后升高。Son et al<sup>[13]</sup>研究发现,在小鼠 GCs 中,肿瘤坏死因子和 cAMP 通过环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶 A (cAMP dependent protein kinase A, PKA) -CREB 通路诱导 C/EBP $\beta$ 。进一步研究发现,C/EBP $\beta$  可通过结合血清淀粉样蛋白 A3 (serum amyloid A3, SAA3)启动子区的 4 个特异性结合位点,显著增强 SAA3 的转录水平。功能分析显示,SAA3 能够抑制 cAMP 诱导的雌二醇合成,并降低芳香化酶 CYP19 的表达水平,这一发现揭示了 SAA3 在调控排卵过程中的重要作用。

在人的 GCs 中,C/EBP $\beta$  的表达受到 LH 激发的诱导,与上游的细胞外信号调节激酶 1 和 2 (extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, ERK1/2)构成 LH 调控排卵和黄体化的重要信号通路<sup>[14]</sup>。在排卵过程中,神经调节蛋白 1 (neuregulin 1, NRG1)促进双调蛋白(amphiregulin, AREG)诱导 GCs 产生孕酮,并促进卵母细胞成熟并诱导黄体化。NRG1 基因在排卵期间受到 ERK1/2 和 C/EBP $\beta$  依赖性诱导,同时 NRG1 进一步增强了 AREG 诱导的 GCs 中 ERK1/2 磷酸化<sup>[15]</sup>。另有研究<sup>[16]</sup>表明 C/EBP $\beta$  似乎通过维持黄体细胞所需的血管网络形成相关基因的表达来调节黄体生成过程。在人绒毛膜促性腺激素干预雌性大鼠后,GCs 中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达升高,部分原因是 C/EBP $\beta$  与 VEGF 的结合增加。同时,转录抑制标志物 H3K9me3 和 H3K27me3 的表达显著降低,C/EBP $\beta$  结合区的染色质结构变得更加松散,有益于转录过程<sup>[17]</sup>。

**2.4 C/EBP $\beta$ 与子宫蜕膜化和胚胎植入** 卵巢排出的卵子在输卵管中与精子结合形成受精卵,随后被输送至子宫完成胚胎植入和发育。子宫内膜基质细胞在雌孕激素作用下转化为分泌型蜕膜细胞,为早期妊娠和胎盘形成提供营养和免疫支持,这一过程称为蜕膜化。

研究<sup>[18-19]</sup>表明,C/EBP $\beta$ 在小鼠植入胚胎周围的蜕膜化基质细胞中表达,并在囊胚附着时被雌孕激素迅速诱导。C/EBP $\beta$ 下调核肌动蛋白输出因子,从而加速核肌动蛋白积累及其组装以进行蜕膜化,其表达下降会导致基质细胞增殖、分化受损及蜕膜化障碍。在蜕膜化过程中,C/EBP $\beta$ 通过调节葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)启动子区域的H3K27乙酰化和p300募集,促进内膜基质细胞的葡萄糖摄取,支持妊娠建立<sup>[20-21]</sup>。层粘连蛋白A5在蜕膜化过程中显著增加,其表达受黄体酮通过PKA-CREB-C/EBP $\beta$ 通路调控。层粘连蛋白A5敲低会抑制蜕膜化标志物Pr18a2的表达<sup>[22]</sup>。子宫内膜管腔上皮转化为接受状态是胚胎成功植入的必要事件。同时,C/EBP $\beta$ 在胚胎附着前阶段高度激活,促进基质

金属蛋白酶8的转录;在黄体中期,C/EBP $\beta$ 调控视黄酸受体 $\alpha$ 的表达,均在子宫内膜管腔上皮的容受性中发挥重要作用<sup>[23-24]</sup>。因此,C/EBP $\beta$ 在胚胎植入和蜕膜化过程中起着关键的调控作用(图1)。

### 3 C/EBP $\beta$ 与女性生殖疾病

**3.1 PCOS** PCOS是一种生殖功能障碍与代谢功能紊乱并存的内分泌疾病,常见于育龄期女性。研究<sup>[25]</sup>表明,C/EBP $\beta$ 是PCOS病理进程中的关键因子。促红细胞生成素产生肝细胞A7(EPHA7)作为C/EBP $\beta$ 的正向调控蛋白,其敲低会导致PCOS模型大鼠卵巢中卵母细胞数量减少、月经紊乱及卵巢多囊样改变,同时C/EBP $\beta$ 表达下降。此外,4个半LIM结构域2(FHL2)通过抑制C/EBP $\beta$ 表达,进一步减少卵母细胞数量<sup>[26]</sup>。以上证明C/EBP $\beta$ 为PCOS病理进程中的关键因子之一。

**3.2 EMs和子宫腺肌病** EMs和子宫腺肌病均是雌激素依赖性疾病,以慢性盆腔疼痛和不孕为特征。雌激素的生物合成受两种限速蛋白控制,即类固醇生成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory

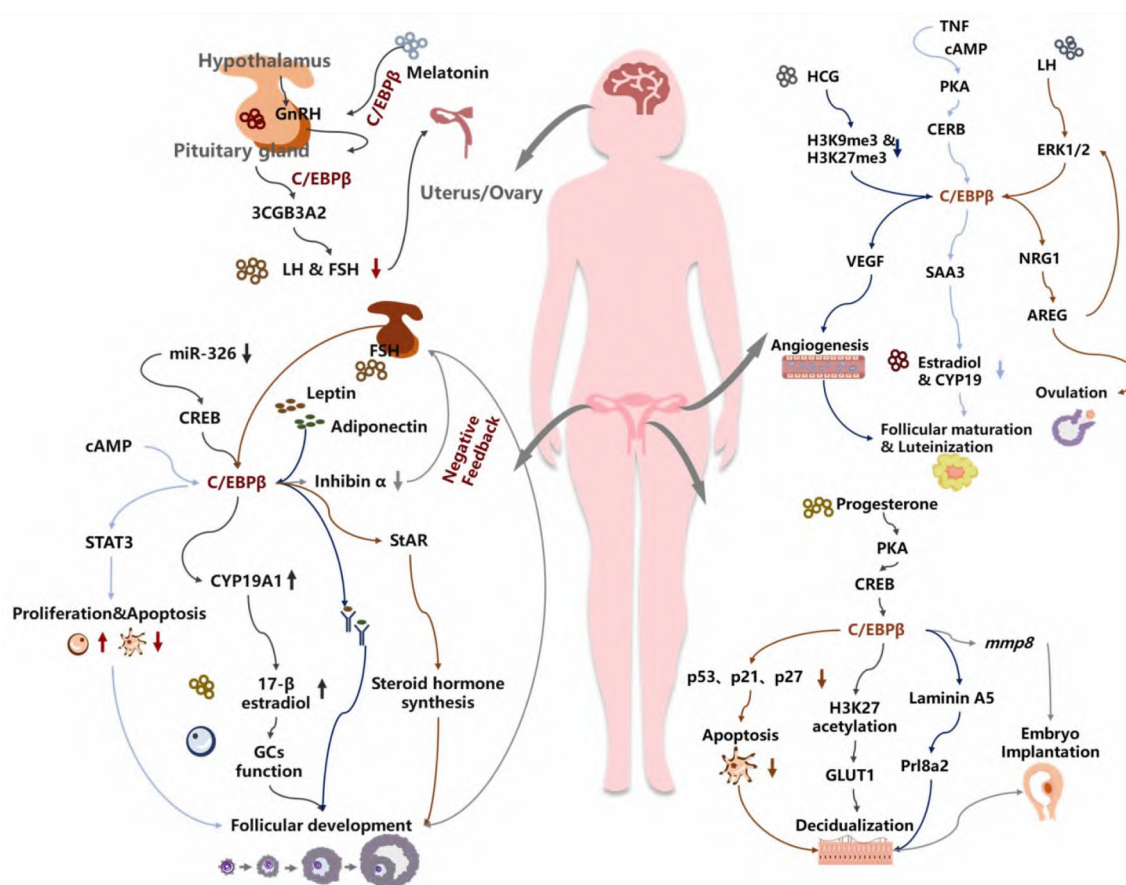


图1 C/EBP $\beta$ 在女性生殖生理过程中的作用

Fig.1 The role of C/EBP $\beta$  in female reproductive functions

protein, StAR) 和芳香化酶。在异位子宫内膜基质细胞中, P450arom 通过 cAMP 途径被前列腺素 E2 强烈刺激, 产生雌激素。而 C/EBP $\beta$  表达下调, 并通过结合 CRE 抑制 P450arom 启动子活性<sup>[27]</sup>。异位子宫内膜基质细胞中 StAR 蛋白的异常表达同样影响着异位组织中雌激素的生物合成, StAR 的启动子活性由 CREB 和 C/EBP $\beta$  协同调节<sup>[28]</sup>。作为一种新型免疫疗法, 舒尼替尼通过促进骨髓衍生抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)成熟与分化, 抑制免疫抑制功能来改善 EMs。该研究进一步发现, 转录因子 C/EBP $\beta$  在 MDSCs 向粒细胞谱系分化过程中表达显著上调, 并直接参与调控 MDSCs 的免疫抑制活性<sup>[29]</sup>。Xiang et al<sup>[30]</sup> 对子宫腺肌病和对照组的子宫内膜进行 RNA 测序, 发现 C/EBP $\beta$  表达增加与子宫腺肌病有关。研究揭示了 C/EBP $\beta$  与子宫腺肌病之间的潜在关联, 但相关病理和分子机制仍需进一步阐明。

**3.3 流产** 蜕膜早期巨噬细胞极化失调(M1/ M2 升高)可导致同种异体胎儿排斥反应, 引发早期自然流产。研究<sup>[31]</sup>发现, 自然流产患者的孕早期蜕膜组织中胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)和 Fms 样酪氨酸激酶受体 1(Fms-like-tyrosine-kinase receptor 1, FLT-1)表达下降, 可能诱导蜕膜巨噬细胞(decidual macrophages, dM $\phi$ s)向 M1 样极化。重组 PLGF 通过刺激 FLT-1 受体, 激活 STAT3 磷酸化并提高 C/EBP $\beta$  表达, 促进 M2 相关标志物(CD209 和 IL-10)表达, 驱动 dM $\phi$ s 向 M2 样极化。因此, PLGF 通过 FLT-1-STAT3-C/EBP $\beta$  信号通路在维持早期妊娠中起关键作用。

**3.4 早产** 早产(premature birth, PTB)定义为妊娠 37 周前分娩。研究<sup>[32]</sup>表明, 与子宫中血管紧张素 II 受体 2 型(the angiotensin II receptor type 2, AGTR2)表达相关的等位基因与 PTB 风险增加和胎期缩短有关。rs7889204 是 PTB 相关的非编码遗传变体, 是 AGTR2 表达的关键数量性状位点。C/EBP $\beta$  与 rs7889204 等位基因的结合减少, 导致 AGTR2 表达降低, 从而增加 PTB 风险。

### 3.5 生殖系统肿瘤

**3.5.1 宫颈癌(cervical cancer, CCA)** CCA 是由人乳头瘤病毒感染引起的恶性肿瘤。CCA 组织中 C/EBP $\beta$  蛋白表达显著降低。C/EBP $\beta$  过表达可抑制 CCA 细胞增殖、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡并阻滞细胞周期于 S 期<sup>[33]</sup>。吸引素样蛋白 1(ATRNL1)在 CCA 中表达也下降, 其通过 C/EBP $\beta$  转录激活,

可抑制 CCA 细胞活力、迁移和上皮间质转化<sup>[34]</sup>。CCA 与辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)参与的炎症微环境相关。肿瘤细胞通过诱导成纤维细胞旁分泌 IL-6, 激活 C/EBP $\beta$  信号通路, 进而促进 Th17 细胞的浸润, 从而重塑肿瘤局部微环境。C/EBP $\beta$  还通过上调 Th17 趋化因子 CCL20 的表达, 进一步增强 Th17 的招募与活化, 最终加速 CCA 的恶性进展<sup>[35]</sup>。Fas 配体(Fas ligand, FASL)是一种细胞表面蛋白, 通过与 FAS 受体结合触发细胞凋亡。rs763110 是与 FASL 相关的单核苷酸多态性(SNP)位点。携带 rs763110 TT 基因型的患者患癌风险增加。研究<sup>[36]</sup>表明, 有机阳离子转运体 1(organic cation transporter 1, OCT1)通过与 C/EBP $\beta$  相互作用, 调节 FASL 启动子区域的转录。rs763110 变体通过影响 C/EBP $\beta$ /OCT1 与染色质的结合亲和力调控 CCA 进展。

**3.5.2 卵巢癌(ovarian cancer, OCA)** OCA 通常指起源于卵巢上皮细胞的恶性肿瘤, 是卵巢恶性肿瘤中最主要的类型。C/EBP $\beta$  在上皮性卵巢肿瘤细胞核中表达, 且其表达水平随肿瘤分化程度增加而升高, 可能在肿瘤增殖和进展中起核心作用。卵巢腺癌经常转移到腹膜腔, 形成腹水, 构成促进肿瘤的微环境。C/EBP $\beta$  与 GATA 结合蛋白 6 促进免疫抑制性腹膜巨噬细胞向免疫活性大腹膜巨噬细胞分化, 增强抑癌免疫机制<sup>[37]</sup>。化疗的耐药性是 OCA 预后不良的主要原因之一。C/EBP $\beta$  通过募集 DOT1 样组蛋白赖氨酸甲基转移酶促进组蛋白 H3K79 甲基化, 维持开放染色质状态, 促进顺铂耐药性的形成<sup>[38]</sup>。小核仁 RNA 宿主基因 SNHG16-L/S 通过与 C/EBP $\beta$  结合抑制 GATA 结合蛋白 3 转录, 减缓 OCA 进展和紫杉醇耐药<sup>[39]</sup>。此外, C/EBP $\beta$  还通过上调同源重组基因(如 *BRCA1*、*BRIP1*、*BRIT1* 和 *RAD51*)介导 PARP 抑制剂耐药<sup>[40]</sup>。综上, C/EBP $\beta$  直接或间接参与 OCA 的进展和化疗耐药。

## 4 结语

C/EBP $\beta$  作为关键转录调控因子, 在女性生殖生理和病理过程中发挥核心调控作用。现有研究已证实, 它不仅参与卵泡发育、激素合成、排卵和黄体形成等基础生理过程, 还在子宫蜕膜化、胚胎着床等妊娠相关事件中扮演关键角色。在病理方面, C/EBP $\beta$  的表达异常与 PCOS、EMs、流产、PTB 以及多种妇科肿瘤的发生发展密切相关。这些发现为理解

女性生殖疾病的分子机制提供了重要线索。然而,当前研究仍存在若干局限:首先,多数机制研究停留在细胞和动物模型层面,临床转化不足;其次,对C/EBP $\beta$ 不同亚型在特定生理病理条件下的功能分化认识不足;再者,尽管C/EBP $\beta$ 的调控网络已被初步揭示,但其具体信号通路和下游靶基因的相互作用仍需进一步阐明,尤其是在不同生殖疾病中的特异性机制。未来研究可关注:基础研究方面,可整合单细胞测序等新高通量测序技术绘制其精准调控网络,开发靶向C/EBP $\beta$ 通路的小分子药物或基因治疗新策略,深入研究其作用机制<sup>[41]</sup>;转化医学方面,应开展多中心临床研究验证其作为诊断标志物或治疗靶点的价值。通过多学科交叉融合,有助于更全面地理解生殖调控机制,并为相关疾病的防治提供研究依据,逐步推进转化研究的开展。

### 参考文献

- [1] Sterneck E, Tessarollo L, Johnson P F. An essential role for C/EBP $\beta$  in female reproduction[J]. *Genes Dev*, 1997, 11(17): 2153 – 62. doi:10.1101/gad.11.17.2153.
- [2] de Laval B, Maurizio J, Kandalla P K, et al. C/EBP $\beta$  – dependent epigenetic memory induces trained immunity in hematopoietic stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(5): 657 – 74. e8. doi:10.1016/j.stem.2020.01.017.
- [3] 郑 煦. C/EBP $\beta$  促进卵巢癌细胞增殖的相关机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021. doi:10.27157/d.cnki.ghzku.2021.000575.
- [3] Zheng X. C/EBP $\beta$  sustains a gene expression program that promotes tumor growth of ovarian cancer cells[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2021. doi:10.27157/d.cnki.ghzku.2021.000575.
- [4] Ren Q, Liu Z, Wu L, et al. C/EBP $\beta$ : the structure, regulation, and its roles in inflammation-related diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115938. doi:10.1016/j.biopha.2023.115938.
- [5] Miyano Y, Tahara S, Sakata I, et al. Regulation of LH/FSH expression by secretoglobin 3A2 in the mouse pituitary gland[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 356(1): 253 – 60. doi:10.1007/s00441-014-1794-z.
- [6] Yong W, Ma H, Na M, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112001. doi:10.1016/j.biopha.2021.112001.
- [7] Gillespie J M A, Roy D, Cui H, et al. Repression of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression by melatonin may involve transcription factors COUP-TFI and C/EBP beta binding at the GnRH enhancer[J]. *Neuroendocrinology*, 2004, 79(2): 63 – 72. doi:10.1159/000076629.
- [8] Wang J J, Zhang X Y, Zeng Y, et al. Melatonin alleviates the toxic effect of di(2-ethylhexyl) phthalate on oocyte quality resulting from CEBPB suppression during primordial follicle formation[J]. *J Hazard Mater*, 2024, 465: 132997. doi:10.1016/j.jhazmat.2023.132997.
- [9] 周小枫. STAT3 基因的表达调控及其在猪卵巢颗粒细胞中的作用研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2018.
- [9] Zhou X F. Study on the regulation and cell function of STAT3 gene in porcine ovary granulosa cells[D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2018.
- [10] Shao T, Ke H, Liu R, et al. Autophagy regulates differentiation of ovarian granulosa cells through degradation of WT1[J]. *Autophagy*, 2022, 18(8): 1864 – 78. doi:10.1080/15548627.2021.2005415.
- [11] Chaurasiya V, Kumari S, Onteru S K, et al. miR-326 down-regulate CYP19A1 expression and estradiol-17 $\beta$  production in buffalo granulosa cells through CREB and C/EBP- $\beta$ [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 199: 105608. doi:10.1016/j.jsmb.2020.105608.
- [12] Burkart A D, Mukherjee A, Sterneck E, et al. Repression of the inhibin alpha-subunit gene by the transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein-beta[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(4): 1909 – 21. doi:10.1210/en.2004-0842.
- [13] Son D S, Terranova P F, Roby K F. Interaction of adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate and tumor necrosis factor-alpha on serum amyloid A3 expression in mouse granulosa cells: dependence on CCAAT-enhancing binding protein-beta isoform[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(7): 3407 – 19. doi:10.1210/en.2009-1321.
- [14] Fan H Y, Liu Z, Shimada M, et al. MAPK3/1 (ERK1/2) in ovarian granulosa cells are essential for female fertility[J]. *Science*, 2009, 324(5929): 938 – 41. doi:10.1126/science.1171396.
- [15] Noma N, Kawashima I, Fan H Y, et al. LH-induced neuregulin 1 (NRG1) type III transcripts control granulosa cell differentiation and oocyte maturation[J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(1): 104 – 16. doi:10.1210/me.2010-0225.
- [16] Fan H Y, Liu Z, Johnson P F, et al. CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBP)- $\alpha$  and - $\beta$  are essential for ovulation, luteinization, and the expression of key target genes[J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(2): 253-68. doi:10.1210/me.2010-0318.
- [17] Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R, et al. C/EBP $\beta$  regulates *Vegf* gene expression in granulosa cells undergoing luteinization during ovulation in female rats[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 714. doi:10.1038/s41598-018-36566-y.
- [18] Mantena S R, Kannan A, Cheon Y P, et al. C/EBP $\beta$  is a critical mediator of steroid hormone-regulated cell proliferation and differentiation in the uterine epithelium and stroma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(6): 1870 – 5. doi:10.1073/pnas.0507261103.
- [19] Tamura I, Miyamoto K, Hatanaka C, et al. Nuclear actin assembly is an integral part of decidualization in human endometrial stromal cells[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 830. doi:10.1038/s42003-024-06492-z.
- [20] Tamura I, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, et al. The essential glucose

- transporter GLUT1 is epigenetically upregulated by C/EBP $\beta$  and WT1 during decidualization of the endometrium[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(4): 101150. doi:10.1016/j.jbc.2021.101150.
- [21] Tamura I, Shiroshita A, Fujimura T, et al. Glucose and lipid metabolisms in human endometrial stromal cells during decidualization[J]. *Endocr J*, 2023, 70(5): 465–72. doi:10.1507/endocrj.EJ23–0099.
- [22] Yang Z S, Pan H Y, Shi W W, et al. Regulation and function of laminin A5 during mouse and human decidualization[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 199. doi:10.3390/ijms23010199.
- [23] Sun Y, Yang Y, Jiang Z, et al. C/EBP- $\beta$  contributes to pig endometrial LE receptivity by targeting cell remodeling genes during implantation[J]. *Reproduction*, 2022, 164(6): 269–81. doi:10.1530/REP–22–0270.
- [24] Huang C, Zhang Q, Ni T, et al. Deficiency of RAR $\alpha$  suppresses decidualization *via* downregulating CEBPB transcription in women with recurrent implantation failure[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 753416. doi:10.3389/fendo.2022.753416.
- [25] Li S, Zhai J, Liu J, et al. Erythropoietin-producing hepatocellular A7 triggering ovulation indicates a potential beneficial role for polycystic ovary syndrome[J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 539–52. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.046.
- [26] Zhou R, Li S, Liu J, et al. Up-regulated FHL2 inhibits ovulation through interacting with androgen receptor and ERK1/2 in polycystic ovary syndrome[J]. *EBioMedicine*, 2020, 52: 102635. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102635.
- [27] Yang S, Fang Z, Suzuki T, et al. Regulation of aromatase P450 expression in endometriotic and endometrial stromal cells by CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBPs): decreased C/EBP $\beta$  in endometriosis is associated with overexpression of aromatase[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(5): 2336–45. doi:10.1210/jcem.87.5.8486.
- [28] Hsu C C, Lu C W, Huang B M, et al. Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate response element-binding protein and CCAAT/enhancer-binding protein mediate prostaglandin E2-induced steroidogenic acute regulatory protein expression in endometriotic stromal cells[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(2): 433–41. doi:10.2353/ajpath.2008.080199.
- [29] He Y, Hung S W, Liang B, et al. Receptor tyrosine kinase inhibitor sunitinib as novel immunotherapy to inhibit myeloid-derived suppressor cells for treatment of endometriosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641206. doi:10.3389/fimmu.2021.641206.
- [30] Xiang Y, Sun Y, Yang B, et al. Transcriptome sequencing of adenomyosis eutopic endometrium: a new insight into its pathophysiology[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12): 8381–91. doi:10.1111/jcmm.14718.
- [31] Chang R, Dai J, Wang L, et al. PlGF/FLT-1 deficiency leads to reduced STAT3-C/EBP $\beta$  signaling and aberrant polarization in decidual macrophages during early spontaneous abortion[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1061949. doi:10.3389/fimmu.2023.1061949.
- [32] Wang L, Rossi R M, Chen X, et al. A functional mechanism for a non-coding variant near AGTR2 associated with risk for preterm birth[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 258. doi:10.1186/s12916–023–02973–w.
- [33] Long H, Li Y, Wang H, et al. C/EBP $\beta$  expression decreases in cervical cancer and leads to tumorigenesis[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 79. doi:10.1186/s12885–023–10543–9.
- [34] Fang M, Zhou Y, Li Z, et al. Transcriptional factor CCAAT enhancer binding protein  $\beta$  inhibits epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer *via* regulating attractin-like 1[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(13): 1–7. doi:10.14715/cmb/2023.69.13.1.
- [35] Walch-Rückheim B, Mavrova R, Henning M, et al. Stromal fibroblasts induce CCL20 through IL6/C/EBP $\beta$  to support the recruitment of Th17 cells during cervical cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(24): 5248–59. doi:10.1158/0008–5472.CAN–15–0732.
- [36] Wu S, Wang S, Fu Y, et al. A novel mechanism of rs763110 polymorphism contributing to cervical cancer risk by affecting the binding affinity of C/EBP $\beta$  and OCT1 complex to chromatin[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(4): 756–63. doi:10.1002/ijc.30490.
- [37] Prat M, Coulson K, Blot C, et al. PPAR $\gamma$  activation modulates the balance of peritoneal macrophage populations to suppress ovarian tumor growth and tumor-induced immunosuppression[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(8): e007031. doi:10.1136/jitc–2023–007031.
- [38] Liu D, Zhang X X, Li M C, et al. C/EBP $\beta$  enhances platinum resistance of ovarian cancer cells by reprogramming H3K79 methylation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1739. doi:10.1038/s41467–018–03590–5.
- [39] Wang H, Zhou Y, Zhang S, et al. PRPF6 promotes metastasis and paclitaxel resistance of ovarian cancer *via* SNHG16/CEBPB/GATA3 axis[J]. *Oncol Res*, 2022, 29(4): 275–89. doi:10.32604/or.2022.03561.
- [40] Tan J, Zheng X, Li M, et al. C/EBP $\beta$  promotes poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor resistance by enhancing homologous recombination repair in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(22): 3845–58. doi:10.1038/s41388–021–01788–4.
- [41] 曹云霞. 高通量测序技术在生殖医学领域的研究与应用[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(6): 929–34. doi:10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2024.06.001.
- [41] Cao Y X. Research and applications of high-throughput sequencing technology in reproductive medicine[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(6): 929–34. doi:10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2024.06.001.



## Research progress on the role and mechanism of C/EBP $\beta$ in female reproduction

Liu Shuzhen<sup>1</sup>, Peng Jiahua<sup>1,2</sup>, Xiao Min<sup>1</sup>, Liang Ruining<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup>*School of Clinical Medicine of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004;*

<sup>2</sup>*Institute of Obstetrics and Gynecology of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330008;*

<sup>3</sup>*Dept of Gynecology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006)*

**Abstract** CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$  (C/EBP $\beta$ ) is a transcription factor that plays a vital role in diverse biological processes, including cell proliferation, cell apoptosis, inflammation, and immune regulation. It is expressed in female reproductive organs such as the ovary and uterus, and it serves as a critical regulator of both physiological functions and pathological conditions. This review comprehensively summarizes the significant contributions of C/EBP $\beta$  to physiological processes such as follicular development and decidualization, as well as its involvements and mechanisms in reproductive disorders including polycystic ovary syndrome, endometriosis, and ovarian tumors, aiming to provide a potential research target in the field of reproduction.

**Key words** CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$ ; reproduction; follicular development; decidualization; polycystic ovary syndrome

**Fund programs** National Natural Science Foundation of China (Nos. 81560783, 82060880, 81860865); Key Research and Development Program of Jiangxi Province (No. 20223BBG71012); the First Batch of Scientific and Technological Innovation Team Project of Jiangxi University of Chinese Medicine (No. CXTD22013); Science and Technology Research Project of Jiangxi Provincial Department of Education (No. GJJ2200915); Natural Science Foundation of Jiangxi Province (No. 20202BAB206073); Special Fund for Science and Technology of Jiangxi Province (No. 20232BAB216115)

**Corresponding author** Liang Ruining, E-mail: jack169@sina.com

(上接第 2174 页)

(scRNAseq). The association between TIPE3 expression and clinicopathological factors, prognosis, and immune cell infiltration was analyzed. **Results** Transcriptomic and proteomic analyses revealed that among the TIPE family, TIPE ( $P < 0.05$ ) and TIPE3 ( $P < 0.001$ ) were significantly upregulated in CRC tissues compared to adjacent normal tissues, with TIPE3 showing the most pronounced increase. IHC further confirmed that TIPE3 expression was significantly higher in CRC tissues ( $P < 0.001$ ). Kaplan-Meier survival analysis indicated that high TIPE3 expression was associated with reduced survival and poorer prognosis. Immune infiltration analysis demonstrated that patients with high TIPE3 expression exhibited fewer CD8<sup>+</sup> T cells and CD20<sup>+</sup> B cells but more CD66b<sup>+</sup> neutrophils, suggesting a correlation between TIPE3 and unfavorable tumor prognosis. Additionally, scRNA-seq of CRC tissues yielded results consistent with the IHC findings. **Conclusion** TIPE3 expression in CRC is associated with tumor immune infiltration, and its upregulation predicts poor prognosis, indicating its potential as a therapeutic and preventive target in CRC.

**Key words** TIPE3; colorectal cancer; immune infiltration; prognosis; tumor tissue; tumor normal tissue

**Fund programs** National Natural Science Foundation of China (No. 81801317); Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 1808085QH277); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH050752)

**Corresponding author** Zhang Pingping, E-mail: pingpingzhang@ahmu.edu.cn