综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003922

转录因子PU.1在炎症性疾病中的研究进展

袁怡婷[1]，田　艾[2]

（1.贵州医科大学口腔医学院，贵阳　550001；2.贵州医科大学附属口腔医院修复种植科，贵阳　550001）

【摘　要】炎症性疾病是由免疫系统异常激活引起的一类疾病，包括自身免疫性疾病、慢性炎症性肠病、代谢性炎症疾病和牙周炎等。转录因子富含嘌呤盒1（purine rich box-1，PU.1）通过调控免疫细胞的发育、分化及炎症信号通路，在炎症性疾病的发生发展过程中发挥重要作用。近年来，研究逐渐揭示PU.1在炎症反应中的核心作用，并突出了其作为潜在治疗靶点的临床应用价值。本文系统综述PU.1的生物学特征与调控机制，探讨其在炎症反应及常见炎症性疾病中的作用，并分析其临床应用策略，以期为未来研究及临床应用提供参考。

【关键词】富含嘌呤盒1；脾脏病灶病毒前病毒整合原癌基因-1；炎症性疾病；免疫调控；治疗靶点

【中图分类号】R392　　【文献标志码】A

Research advances in the transcription factor purine rich box-1 in inflammatory diseases

Yuan Yiting[1]，*Tian Ai*[2]

（*1.School of Stomatology，Guizhou Medical University；2.Department of Prosthodontics and Implantology，The Affiliated Stomatological Hospital of Guizhou Medical University*）

【**Abstract**】Inflammatory diseases are a group of disorders caused by abnormal activation of the immune system，including autoimmune diseases，chronic inflammatory bowel disease，metabolic inflammatory diseases，and periodontitis. The transcription factor purine rich box-1（PU.1）plays an important role in the development and progression of inflammatory diseases by regulating the development and differentiation of immune cells and related inflammatory signaling pathways. In recent years，studies have gradually revealed the central role of PU.1 in inflammatory response and highlighted its clinical application value as a potential therapeutic target. This article systematically summarizes the biological features and regulatory mechanisms of PU.1，explores its role in inflammatory response and common inflammatory diseases，and analyzes its clinical application strategies，in order to provide a reference for future research and clinical application.

【**Key words**】purine rich box-1；SPI1 gene；inflammatory diseases；immune regulation；therapeutic target

炎症性疾病（inflammatory diseases，ID）被定义为由环境、遗传和病原体感染等多种因素综合作用引起的复杂疾病。研究表明，炎症反应中免疫细胞活化、凋亡、细胞因子释放和抗原递呈等免疫功能的失衡是解释这些疾病病理特征的核心因素[1]。在此背景下，富含嘌呤盒1（purine rich box-1，PU.1）作为关键免疫转录因子的核心作用逐渐清晰。PU.1不仅在造血细胞的发育和分化中发挥重要作用，而且在免疫反应中调控多种免疫细胞的活性[2]。研究表明，PU.1的表达与许多ID密切相关，并通过调节免疫细胞的增殖、分化和细胞因子分泌来调节免疫反应[3]。在自身免疫性疾病中，PU.1的过表达会导致免疫系统过度激活，增加Th9细胞的比例，从而促进自身免疫性疾病的发展[4]。另一方面，在慢性炎症和感染性疾病中，PU.1不仅影响白血病细胞的活性[5]，还参与调节巨噬细胞的功能及其消灭病原体的能力[6]。目前已有多项研究表明，PU.1在炎症相关信号通路中发挥着重要作用，这不仅为了解炎症性疾病的发病机制提供了新的视

作者介绍：袁怡婷，Email：18798153519@163.com，研究方向：免疫与炎症。

通信作者：田　艾，Email：tianaident@foxmail.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82260193）；贵州省科学技术厅基金资助项目（编号：黔科台基础ZK[2024]一般251）；贵州省卫生健康委科学技术基金资助项目（编号：gzwkj2024-193）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250827.1438.012（2025-08-27）

角，也为开发治疗这些疾病的新疗法提供了方向。因此，探索 PU.1 在多种炎症疾病中的调控方式，不仅能增进对炎症反应的了解，还能为提高临床治疗效果提供理论支持。

1 PU.1 的生物学特征与调控机制

1.1 PU.1 的生物学特征

PU.1 由脾脏病灶病毒前病毒整合原癌基因-1（spleen focus forming virus proviral integration oncogene，SPI1）编码，属于 ETS（E26 transformation-specific）转录因子家族，是一类具有多效性生物学功能的关键调控因子。该家族成员均含有高度保守的 ETS 结构域（约 85 个氨基酸残基），该结构域位于蛋白质 C 末端，通过特异性识别并结合 DNA 上的 GGA(A/T) 核心基序发挥调控作用[7]（图 1）。在该结构域中，螺旋-转角-螺旋（helix-turn-helix）结构使 PU.1 与 DNA 具有很高的亲和力，这种结合机制受细胞内外生物信号的调控，使 PU.1 的活性可被促进或抑制，从而调节靶基因的转录[8-9]。此外，PU.1 的活性受多个功能位点的影响，特别是磷酸化修饰，可能影响其与 DNA 的结合亲和力和稳定性[10]。在某些信号刺激下，PU.1 的构象或与其他蛋白的相互作用可能发生改变，从而调控靶基因的表达。因此，活化的 PU.1 可通过增强下游免疫相关基因的转录，在免疫反应中发挥重要作用。

在基因组定位方面，SPI1 基因（又称 PU.1 基因）定位于人类第 11 号染色体短臂 1 区 1 带 2 亚带（11p11.2）。PU.1 表达的调控不仅与遗传因素相关，还依赖于其上游调控区域（如启动子和增强子）（图 1）。例如，在炎症反应中，SPI1 基因启动子区域的去甲基化和组蛋白乙酰化等修饰可增加 PU.1 的表达[11]，以满足免疫细胞在炎症状态下的功能需求[12-13]。此外，PU.1 在不同类型的免疫细胞中有不同的表达水平。研究表明，PU.1 在 B 细胞和树突状细胞中的表达量相对较高，而在 T 细胞和自然杀伤细胞中的表达量相对较低[7]。这种异质性表达模式使 PU.1 在不同免疫细胞的发育和功能发挥中有特定的调控作用，其在炎症环境中的动态变化对维持正常的免疫反应起着重要作用。

1.2 PU.1 的调控机制

PU.1 的转录调控作用主要是通过其与目标基因启动子区域的特异性位点相结合的生物学意义来实现的。PU.1 通过与目标基因启动子区域的特异性结合来调控基因的转录活性。例如，PU.1 可调控肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等重要免疫反应相关基因的转录[13]。这些靶基因的表达在炎症过程中起着重要作用。作为一种促炎细胞因子，TNF-α 在

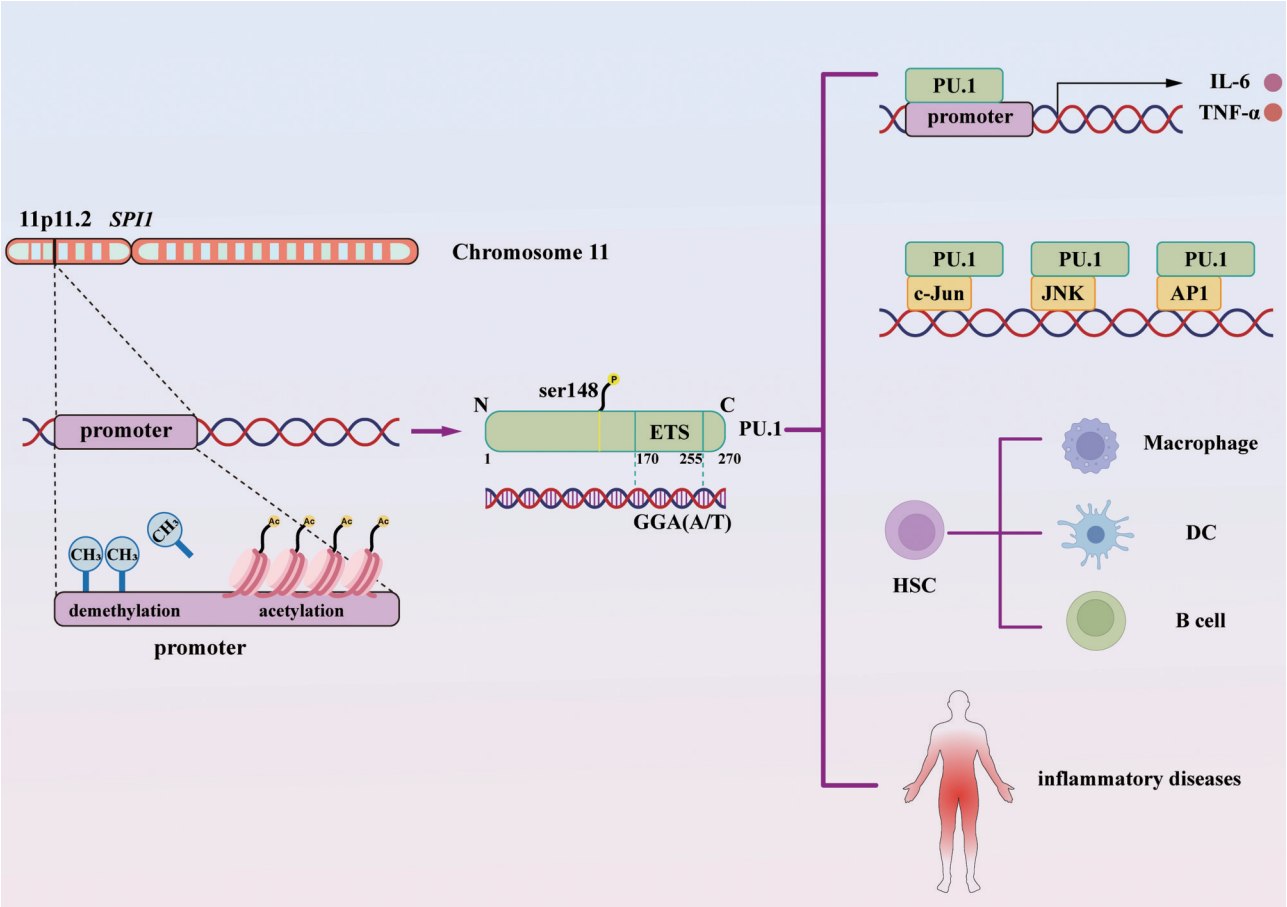


图 1 PU.1 的生物学特征

许多自身免疫性疾病中明显上调，PU.1 与其启动子区域结合并促进其转录，导致炎症加剧[14]。此外，PU.1 还与其他转录因子协同作用，共同调控免疫相关基因的表达。例如，PU.1 可与 c-Jun 氨基末端激酶 1(c-Jun N-terminal kinase 1，JNK1)和脂肪细胞蛋白-1(adipocyte protein -2，AP-1)等转录因子合作，增强免疫细胞对某些炎症刺激做出反应和分泌细胞因子的能力[15]。这种协同作用使 PU.1 在复杂的细胞信号调控网络中能发挥重要的整合作用。

此外，PU.1 还调控免疫细胞的发育。在 B 细胞发育过程的早期，PU.1 的表达水平是决定 B 细胞命运的重要因素。研究表明，PU.1 通过调节 Toll 样受体配体和白细胞介素-7 受体 α 链（Interleukin-7 receptor alpha chain，IL-7Rα）的表达参与 B 细胞的发育，影响特定抗体类型的产生[16]。在成熟的树突状细胞中，PU.1 能通过增强共刺激分子的表达来增强抗原递呈细胞的功能，从而增强初始免疫反应[17]。此外，PU.1 对巨噬细胞具有广泛的调节功能，其表达会影响巨噬细胞的极化状态，从而影响其在不同免疫反应中的功能[18]。然而，PU.1 的失调与多种免疫相关疾病密切相关。PU.1 的异常表达会损害免疫细胞的发育并导致功能障碍。例如，中性粒细胞是自身免疫反应的重要调节因子，PU.1 的低表达可能会干扰中性粒细胞的正常发育和功能，导致免疫缺陷[19]。另一方面，PU.1 的过度表达可能会促进自身免疫性疾病的发生。根据相关研究，PU.1 在系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎等疾病中表现出异常活性[4]。因此，进一步探讨 PU.1 在免疫细胞发育中的作用及其调控机制，对于了解炎症性疾病的发病机制具有重要意义。

2 PU.1 在炎症反应中的作用

2.1 PU.1 调节炎症因子的表达

转录因子 PU.1 作为重要的调控因子，可以通过调节炎症细胞因子表达诱导炎症反应的发生。在已鉴定的增强子中，PU.1 的结合位点与普遍存在的应激诱导转录因子，如核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、干扰素(interferon，IFN)调节因子和激活蛋白-1（Activator Protein-1，AP-1）的结合位点共存[20-21]。涉及全基因组染色质分析的研究表明，PU.1 为由炎症激活的广泛转录因子的活性奠定了基础，例如 NF-κB、AP-1 和 IFN 调控因子[20-21]。具体而言，决定谱系的转录因子与激活的转录因子在基因增强子区域的交集解释了炎症反应中的细胞类型特异性。研究表明，PU.1 通过与转录因子的组合作用，通过增加炎症基因如环氧化酶-2(cyclooxygenase-2，COX-2)的表达，在增强内毒素反应方面发挥着重要作用[22]。PU.1 和干扰素调节因子 8(interferon regulatory factor 8，IRF8)通过结合 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）启动子内的调控元件参与单核细胞谱系特异性 NLRP3 炎症小体的表达[23]。此外，PU.1 受炎症刺激时表达上调。研究表明，PU.1 在造血干细胞转录和蛋白质表达水平上被促炎细胞因子 IL-1β 等慢性炎症信号刺激上调[24-25]。因此，围绕 PU.1 在炎症信号传导中的关键环节，深入的研究不仅能够加深对炎症机制的理解，还有助于为治疗炎症相关性疾病提供潜在的靶点。

2.2 PU.1 在免疫反应中的调节作用

免疫细胞既是炎症反应的“启动者”，也是“调控者”，PU.1 通过调控免疫细胞的分化和成熟从而调节免疫反应进而影响炎症进程。PU.1 在 M1 型与 M2 型巨噬细胞的分化过程中都发挥着重要作用[26-27]。M1 型巨噬细胞通常与炎症反应有关，能产生大量促炎细胞因子，而 M2 型巨噬细胞则与抗炎和免疫调节相关。Karpurapu M 等[26]建立了 1 个具有功能性 PU.1 基因敲除表型的骨髓嵌合体模型，并证明 PU.1 与成熟巨噬细胞的炎症反应直接相关。与野生型小鼠相比，正常小鼠的不同器官显示炎症介导的 NF-κB 激活水平明显降低。这些结果明确指出，PU.1 对脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的经典巨噬细胞活化至关重要。此外，PU.1 在完全分化的巨噬细胞的存活过程中也发挥着重要作用[26]，Qian F 等[27]的研究表明，PU.1 通过调控巨噬细胞表型转换促进其替代性激活（M2 型极化），并在过敏性炎症的形成和发展过程中发挥重要作用。在树突状细胞中，PU.1 的作用更为复杂。树突状细胞是先天性免疫和获得性免疫之间的重要桥梁，其成熟和活化过程对整个免疫反应至关重要。树突状细胞中 PU.1 的表达对其成熟、抗原递呈能力和 T 细胞活化功能有重要影响[17]。树突状细胞通常可分为 2 个主要类型：浆细胞样树突状细胞（plasmacytoid dendritic cell，pDC）和传统树突状细胞(conventional dendritic cell，cDC)。pDC 的主要功能是抗病毒作用，与固有免疫相关；而 cDC 专职抗原提呈细胞，通过 MHC Ⅱ类分子介导的抗原提呈和共刺激信号（如 CD80/CD86）激活初始 T 细胞，在适应性免疫应答的启动中起核心作用。转录因子 PU.1 在 cDC 中高表达，而在 pDC 中低表达[28]。此外，PU.1 可以诱导前体 T 细胞变成 cDC，而 PU.1 缺陷小鼠的造血祖细胞不能在体外产生 cDC[10]。因此，PU.1 在炎症和免疫反应中的核心调节作用，不仅关系到先天免疫的激活，也直接影响到后续的适应性免疫应答，对炎症反应的发展和进程起着至关重要的作用。

2.3 PU.1 在免疫耐受中的调控作用

机体内的免疫耐受机制能够抑制过度的炎症反应，防止免疫细胞对自身抗原产生反应，避免自身免疫性疾病的发生。PU.1 在调节免疫耐受性方面也发挥着重要作用，尤其是针对 T 细胞的功能性调节。PU.1 通过 2 种独立的机制促进或抑制早期 T 细胞中的基因表达。其通过打开染色质并与转录辅因子成核复合物，如特殊富含 AT 序列结合蛋白 1

（special AT rich sequence binding protein 1，SATB1）和 Runt 相关转录因子 1（runt-related transcription factor 1，RUNX1）合作来促进基因表达。相反，也可以通过竞争性地重新分配其辅因子来间接抑制T细胞基因表达[28]。辅助性T淋巴细胞（如Th1、Th2、Th9和Th17）在免疫系统中具有关键功能，而PU.1在Th9细胞中的作用已被广泛探讨。Ramming A等[29]发现，Th9细胞的分化过程是由其主要转录因子PU.1启动子区域出现独特的表观遗传修饰决定的。研究表明，抑制性组蛋白甲基化会导致Th9细胞特异性PU.1的表达[29]。Vyas SP等[30]的研究表明，骨化三醇通过降低PU.1的表达并与之结合来阻断PU.1与IL-9基因的结合，进而影响Th9细胞的分化。此外，PU.1可通过选择性自噬机制被降解，从而抑制Th9细胞分化并减少IL-9的产生[31]。PU.1在调节这些信号的表达方面发挥着重要作用，为免疫系统提供了一个稳定的支撑。因此，PU.1的失调可能会引起免疫失调进而导致自身免疫性疾病的发生，如系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎。在这些疾病中，PU.1会导致免疫系统过度激活。因此，深入探讨PU.1在免疫耐受中的功能可能会为治疗免疫相关炎症疾病提供新的策略。

3 PU.1在常见炎症性疾病中的作用

3.1 自身免疫性疾病

自身免疫性疾病的核心特征是免疫系统异常活化，攻击自身组织，引发持续性或反复性的炎症反应。转录因子PU.1在自身免疫性疾病中具有重要作用，尤其是在类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）和系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）的研究中，PU.1的表达和功能受到广泛关注。在RA患者滑膜组织中，PU.1的高表达特征与关节的破坏性炎症密切相关。多项研究表明，RA患者滑膜中的PU.1表达高于健康个体，且该表达水平与滑膜组织的炎症程度呈正相关[32-33]。PU.1促进了炎症细胞的浸润以及促炎因子如IL-6、IL-1β的产生，从而加剧了关节组织的损伤和炎症反应[32]。这种高表达的PU.1似乎使得滑膜成纤维细胞获得了促炎特性，进一步促进了关节移行细胞的增殖，从而导致滑膜增生和关节破坏的发生[33]。研究者们认为，PU.1不仅是调控炎症反应的关键因子，同时也是RA进展中的1个潜在治疗靶点。SLE是一种多系统自身免疫性疾病，与健康对照相比，SLE患者中$CD4^+PU.1^+$T细胞的比例增加，而且SLE患者$CD4^+$T细胞中IL-1β水平与PU.1表达呈正相关，PU.1也与SLE疾病活动指数2K（SLE disease activity index 2，KSLEDAI-2K）呈正相关[34]。研究表明，PU.1的3′-UTR存在一个功能性单核苷酸多态性位点（rs1057233），该位点与位于PU.1基因第2内含子区的另一个SNP（rs132080）呈现强连锁不平衡状态。此外，rs1057233的风险等位基因数量与PU.1的表达水平密切相关，且PU.1的3′-UTR中的SNP与PU.1mRNA表达升高和SLE易感性相关[35]。此外，研究表明PU.1还与其他免疫性疾病相关，如自身免疫性脑炎[36]和自身免疫性葡萄膜视网膜炎[37]等。虽然关于PU.1在自身免疫性疾病中作用的研究仍处于初期，但毫无疑问，PU.1在这些疾病中扮演着重要角色。

3.2 炎症性肠病

炎症性肠病（inflammatory bowel diseases，IBD）是1组与肠道异常炎症反应有关的疾病。转录组分析表明，PU.1在IBD中发挥着核心作用[38]。在溃疡性结肠炎患者中，PU.1的表达和分泌IL-9的T细胞数量增加。在结肠炎动物模型中，缺乏IL-9的小鼠急性和慢性结肠炎的发病率降低，而缺乏PU.1的T细胞的小鼠对结肠炎有抵抗力。此外，使用抗IL-9抗体治疗也能有效延缓结肠炎的进展[39]。PU.1在IBD患者的肠道组织中明显上调，尤其是在急性和慢性炎症期[40]。PU.1通过调节肠道免疫细胞的活性来影响肠道屏障功能。具体来说，PU.1通过Th9细胞调节IL-9的表达，维持肠上皮细胞的完整性及肠屏障功能，抵御肠道病原体的入侵[41]。还有研究表明，PU.1的异常表达会导致肠道免疫系统失衡，加剧炎症反应。例如，PU.1的过度激活会导致大量促炎细胞因子如TNF-α和IL-1β的释放[42]，而这2种细胞因子在IBD的病理过程中起着重要的促进作用。因此，PU.1在IBD的致病过程中发挥着重要作用，对PU.1信号通路的干预可能有助于缓解肠道炎症，促进IBD患者肠道屏障的修复。

3.3 代谢性炎症疾病

代谢性炎症指的是由于营养过剩、肥胖、胰岛素抵抗等代谢异常引发的、持续存在的低度慢性炎症状态。目前常见的代谢性炎症疾病包括动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS），2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM），肥胖和非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic fatty hepatitis，NASH）。研究发现，PU.1在AS斑块的形成过程中发挥重要作用。在AS小鼠模型中，敲除Spi1基因可以减少斑块的形成，改善心血管功能，表明PU.1参与AS的发病过程[43]。在AS中，Th9细胞的数量以及IL-9和PU.1的表达水平明显上升。Th9细胞通过分泌IL-9激活巨噬细胞，从而导致AS病变的形成和发展[44]。PU.1与T2DM相关，PU.1能够结合在TLR4基因的3′UTR区域，该区域的1个单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）可以影响PU.1的结合，进而导致T2DM症状加重[45]。研究表明，PU.1抑制剂能够减少小鼠的肥胖和NASH[46]。该研究发现通过靶向抑制PU.1，NASH小鼠呈现出炎症减弱和抗肥胖等效果，同样有效缓解了小鼠肥胖产生的NASH。此外，Lackey DE等[47]在小鼠脂肪组织中特异性敲除PU.1，结果发现，与对照组小鼠相比，高脂喂养组的敲除鼠全身葡萄糖耐量和胰岛素敏感性明显改善。这些结果表明，PU.1可能是治疗肝脏代谢、胰岛素抵抗的潜在靶点。

今后，深入研究PU.1在代谢性炎症疾病中的作用及调控机制，能够为治疗这类疾病提供新的切入点。

3.4 牙周炎

牙周炎（periodontitis，PD）是由微生物菌斑和宿主炎症反应之间的生态失调引起的炎症性疾病，其特点是牙周支持组织受到持续的、不可逆的破坏。其主要临床表现包括牙龈出血、牙周袋形成和牙槽骨吸收，最终可导致牙齿动摇和脱落，严重者还会影响患者的咀嚼功能和美观。研究表明，PU.1作为一种重要的转录因子，调控着参与AS和PD疾病进展的关键基因。此外免疫渗透分析还表明，炎症的进展可能与巨噬细胞的浸润有关[48]。不仅如此，通过分析临床样本和体外实验，发现PU.1在慢性牙周炎患者牙龈组织中CD11b阳性的巨噬细胞中表达。在PU.1被沉默后，牙龈卟啉单胞菌（Porphyromonas gingivalis P.g）来源的脂多糖LPS诱导巨噬细胞中炎性因子表达有所下降[49]。这表明，PU.1参与了牙周组织中巨噬细胞炎症表型的转换。因此，深入探讨PU.1在牙周炎中的作用，不仅有助于了解其作用机制，还可能为牙周炎的治疗提供新的方向和策略。

4 靶向PU.1的临床应用方向

4.1 小分子抑制剂

目前针对PU.1的疗法也成为新的研究重点。其中，小分子抑制剂的开发逐渐被研究者们认可，因为这些抑制剂能与PU.1的DNA结合位点特异性结合，从而有效抑制其转录活性。研究表明，用PU.1抑制剂治疗肥胖小鼠可通过降低PU.1的表达水平，改善胰岛素信号、葡萄糖摄取和缓解肝脏炎症[46]。Park SY等[50]在研究RA时观察到，西洛他唑以剂量依赖的方式明显降低了RA患者滑膜巨噬细胞中PU.1的转录活性，同时也降低了TLR4的表达。这使得西洛他唑成为治疗RA的潜在新候选药物。此外，PU.1的靶向治疗也可能适用于其他慢性炎症性疾病。如炎症性肠病[39]和自身免疫性脑炎[36]。PU.1抑制剂可大大降低炎症细胞因子的水平，减轻炎症反应，缓解组织损伤，并有能力改善患者的生活质量。然而，小分子抑制剂的应用面临着生物利用度、特异性和潜在副作用等挑战，研究人员正在探索新的策略，以提高小分子的选择性。

4.2 基因编辑及其他分子靶向疗法

近年来，随着基因编辑技术的迅速发展，利用成簇规律间隔短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats，CRISPR）干扰及RNA干扰等手段对PU.1进行精准调控成为新的研究热点。利用CRISPR技术，可以在细胞层面对PU.1基因进行敲降或敲除，从而实现持久性抑制PU.1表达，这一方法在体外及动物模型中均显示出改善炎症反应和调控免疫细胞功能的潜力[51]。与此同时，针对PU.1 mRNA的siRNA或反义寡核苷酸也被开发出来，这些分子靶向药物能够快速降低PU.1的表达水平，并在病理模型中证明了其治疗效果[52]。此外，一些新型分子靶向策略，如单克隆抗体，也正在探索中，这些方法有望通过干扰PU.1的蛋白-蛋白相互作用或促进其降解来达到调控作用[53]。然而，目前基因编辑和其他分子靶向疗法在临床应用中仍面临递送效率、特异性以及脱靶效应等一系列挑战，研究人员正在不断优化载体设计及调控策略，以期在未来实现更安全、有效的临床转化。

4.3 生物标志物与早期筛查

PU.1在多种炎症性疾病及代谢异常中扮演着重要的调控角色，因此其表达水平和活性状态已被认为是潜在的生物标志物。利用液体活检、高通量测序和实时定量PCR等先进检测技术，可以在外周血或其他易获取的样本中检测到PU.1的异常表达，为疾病的早期筛查提供可能[37]。初步研究表明，在类风湿性关节炎、炎症性肠病以及部分代谢综合征患者中，PU.1表达水平与病情的严重程度和炎症因子的释放密切相关[34,40,44]。通过建立标准化的检测平台，PU.1不仅可以作为疾病早期诊断的指标，还可能用于预测患者对靶向治疗的反应，从而帮助临床医生制定更为个性化的治疗方案。尽管前景广阔，但目前在生物标志物的敏感性、特异性以及跨人群一致性等方面还存在一定局限，未来仍需大规模临床验证和技术优化以确保其在临床中的适用性和可靠性。

5 结语与展望

在炎症性疾病领域，转录因子PU.1的重要性日益凸显，转录因子PU.1在巨噬细胞、树突状细胞、B细胞和T细胞等多种免疫细胞中的调控作用为了解炎症反应的复杂机制提供了一个新的视角。PU.1在免疫细胞在发育、功能、细胞形态、细胞因子释放和免疫反应中发挥关键作用[4]，当免疫系统异常激活时，PU.1的过度表达会导致促炎因子的释放，从而导致慢性炎症及相关疾病的发生。因此，深入探索PU.1在不同免疫细胞中的调控方式有助于更好地理解炎症性疾病的发病机制，并为精准医疗提供理论依据[10]。未来的研究应重点关注PU.1在不同炎症疾病中的作用机制，尤其是如何通过细胞-细胞相互作用影响炎症微环境，并开发针对的疗法。随着单细胞RNA测序和基因编辑技术等新技术的发展，研究人员有望进一步阐明PU.1调控网络的细节。因此，PU.1作为炎症研究的重要靶点，未来的相关研究可能会为炎症性疾病的诊断和治疗提供新见解。

然而，PU.1相关研究也面临着诸多挑战。首先，PU.1参与多个信号通路，其在不同细胞类型和不同病理状态下所扮演的角色复杂多变，如何在如此动态的调控网络中精准定位其核心作用仍是一大难题。其次，不同炎症疾病中免疫细胞

的异质性以及局部微环境的多样性，使得PU.1的调控效应在不同情境下存在较大差异，这给实验设计、数据比较和临床转化带来了挑战。最后，由于PU.1在维持免疫平衡中扮演着关键角色，靶向其活性的治疗策略可能会引发免疫系统的非特异性反应或其他副作用。因此，如何实现精准调控，避免潜在风险，是未来临床应用必须攻克的难题。

总而言之，尽管PU.1作为炎症研究的重要靶点展现出广阔的应用前景，但其复杂的调控网络、细胞异质性以及临床转化风险，都提示本课题组在未来的研究中需不断优化方法和策略，以实现从基础研究向临床应用的发展。

参 考 文 献

[1] Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, et al. Inflammation and immune dysfunction in parkinson disease[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(11): 657-673.

[2] Li G, Hao W, Hu W. Transcription factor PU.1 and immune cell differentiation (Review)[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(6): 1943-1950.

[3] Umazume A, Kezuka T, Matsuda R, et al. Role of PU.1 expression as an inflammatory marker in experimental autoimmune uveoretinitis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2018, 26(6): 951-963.

[4] Fang Y, Chen W, Li Z, et al. The role of a key transcription factor PU.1 in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1001201.

[5] Boasman K, Simmonds MJ, Graham C, et al. Using PU. 1 and Jun dimerization protein 2 transcription factor expression in myelodysplastic syndromes to predict treatment response and leukaemia transformation [J]. Ann Hematol, 2019, 98(6): 1529-1531.

[6] Samaniego R, Dominguez-Soto A, Ratnam M, et al. Folate receptor beta (FRbeta) expression in tissue-resident and tumor-associated macrophages associates with and depends on the expression of PU. 1[J]. Cells, 2020, 9(6): 1445.

[7] Yang Y, Han X, Sun L, et al. ETS transcription factors in immune cells and immune-related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18): 10004.

[8] Antonczyk A, Krist B, Sajek M, et al. Direct inhibition of IRF-dependent transcriptional regulatory mechanisms associated with disease[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1176.

[9] Xhani S, Lee S, Kim HM, et al. Intrinsic disorder controls two functionally distinct dimers of the master transcription factor PU. 1[J]. Sci Adv, 2020, 6(8): eaay3178.

[10] Rothenberg EV, Hosokawa H, Ungerbäck J. Mechanisms of action of hematopoietic transcription factor PU. 1 in initiation of T-cell development[J]. Front Immunol, 2019, 10: 228.

[11] Wohlfahrt T, Rauber S, Uebe S, et al. PU.1 controls fibroblast polarization and tissue fibrosis[J]. Nature, 2019, 566(7744): 344-349.

[12] Minderjahn J, Schmidt A, Fuchs A, et al. Mechanisms governing the pioneering and redistribution capabilities of the non-classical pioneer PU.1[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 402.

[13] Xie Z, Qu Y, Shen P, et al. PU. 1 attenuates TNF-α-induced proliferation and cytokine release of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by regulating miR-155 activity[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 8349-8356.

[14] Lin L, Pang W, Chen K, et al. Adipocyte expression of PU.1 transcription factor causes insulin resistance through upregulation of inflammatory cytokine gene expression and ROS production[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(12): 1550-1561.

[15] Zhao X, Bartholdy B, Yamamoto Y, et al. PU. 1-c-Jun interaction is crucial for PU. 1 function in myeloid development[J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 961.

[16] MacKenzie ACE, Sams MP, Lin J, et al. Negative regulation of activation-induced cytidine deaminase gene transcription in developing B cells by a PU.1-interacting intronic region[J]. Mol Immunol, 2024, 175: 103-111.

[17] Chopin M, Lun AT, Zhan Y, et al. Transcription factor PU. 1 promotes conventional dendritic cell identity and function *via* induction of transcriptional regulator DC-SCRIPT[J]. Immunity, 2019, 50(1): 77-90.

[18] Lim CS, Gu JK, Ma Q. The ETS domain-containing hematopoietic transcription factor PU. 1 mediates the induction of arachidonate 5-lipoxygenase by multi-walled carbon nanotubes in macrophages *in vitro* [J]. Arch Toxicol, 2025, 99(2): 597-610.

[19] Watt S, Vasquez L, Walter K, et al. Genetic perturbation of PU. 1 binding and chromatin looping at neutrophil enhancers associates with autoimmune disease[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2298.

[20] Mandal C, Yoon T, Park JY, et al. Lipopolysaccharide-dependent transcriptional regulation of PU. 1 in microglial cells[J]. Mol Cell Toxicol, 2020, 16(1): 51-61.

[21] Natoli G, Ghisletti S, Barozzi I. The genomic landscapes of inflammation[J]. Genes Dev, 2011, 25(2): 101-106.

[22] Terrell JR, Taylor SJ, Schneider AL, et al. DNA selection by the master transcription factor PU.1[J]. Cell Rep, 2023, 42(7): 112671.

[23] Yashiro T, Yamamoto M, Araumi S, et al. PU. 1 and IRF8 modulate activation of NLRP3 inflammasome *via* regulating its expression in human macrophages[J]. Front Immunol, 2021, 12: 649572.

[24] Ahmed N, Etzrodt M, Dettinger P, et al. Blood stem cell PU. 1 upregulation is a consequence of differentiation without fast autoregulation [J]. J Exp Med, 2022, 219(1): e20202490.

[25] Aivalioti MM, Bartholdy BA, Pradhan K, et al. PU. 1-dependent enhancer inhibition separates Tet2-deficient hematopoiesis from malignant transformation[J]. Blood Cancer Discov, 2022, 3(5): 444-467.

[26] Karpurapu M, Wang X, Deng J, et al. Functional PU. 1 in macrophages has a pivotal role in NF-κB activation and neutrophilic lung inflammation during endotoxemia[J]. Blood, 2011, 118(19): 5255-5266.

[27] Qian F, Deng J, Lee YG, et al. The transcription factor PU.1 promotes alternative macrophage polarization and asthmatic airway inflammation[J]. J Mol Cell Biol, 2015, 7(6): 557-567.

[28] Hosokawa H, Ungerbäck J, Wang X, et al. Transcription factor

PU.1 represses and activates gene expression in early T cells by redirecting partner transcription factor binding[J]. Immunity, 2018, 49(4): 782.

[29] Ramming A, Druzd D, Leipe J, et al. Maturation-related histone modifications in the PU. 1 promoter regulate Th9-cell development[J]. Blood, 2012, 119(20): 4665-4674.

[30] Vyas SP, Hansda AK, Kaplan MH, et al. Calcitriol regulates the differentiation of IL-9 - secreting Th9 cells by modulating the transcription factor PU.1[J]. J. Immunol, 2020, 204(5): 1201-1213.

[31] Rivera Vargas T, Cai Z, Shen Y, et al. Selective degradation of PU.1 during autophagy represses the differentiation and antitumour activity of T_H9 cells[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 559.

[32] Tu J, Chen W, Huang W, et al. Positive feedback loop PU.1-IL9 in Th9 promotes rheumatoid arthritis development[J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(12): 1707-1721.

[33] Tu J, Chen W, Fang Y, et al. PU.1 promotes development of rheumatoid arthritis *via* repressing FLT3 in macrophages and fibroblast-like synoviocytes[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(2): 198-211.

[34] Xiang N, Fang X, Sun XG, et al. Expression profile of PU.1 in $CD4^+$ T cells from patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Med, 2021, 21(4): 621-632.

[35] Hikami K, Kawasaki A, Ito I, et al. Association of a functional polymorphism in the 3′-untranslated region of SPI1 with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(3): 755-763.

[36] Shakerian L, Ghorbani S, Talebi F, et al. MicroRNA-150 targets PU.1 and regulates macrophage differentiation and function in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroimmunol, 2018, 323: 167-174.

[37] Umazume A, Kezuka T, Matsuda R, et al. Role of PU.1 expression as an inflammatory marker in experimental autoimmune uveoretinitis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2018, 26(6): 951-963.

[38] Nowak JK, Adams AT, Kalla R, et al. Characterisation of the circulating transcriptomic landscape in inflammatory bowel disease provides evidence for dysregulation of multiple transcription factors including NFE2, SPI1, CEBPB, and IRF2[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(8): 1255-1268.

[39] Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, et al. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis *via* IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells[J]. Nat Immunol, 2014, 15(7): 676-686.

[40] Iboshi Y, Nakamura K, Fukaura K, et al. Increased IL-17A/IL-17F expression ratio represents the key mucosal T helper/regulatory cell-related gene signature paralleling disease activity in ulcerative colitis[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(3): 315-326.

[41] Wang D, Li H, Duan YY, et al. TL1A modulates the severity of colitis by promoting Th9 differentiation and IL-9 secretion[J]. Life Sci, 2019, 231: 116536.

[42] Gerlach K, Popp V, Wirtz S, et al. PU.1-driven Th9 cells promote colorectal cancer in experimental colitis models through il-6 effects in intestinal epithelial cells[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(12): 1893-1910.

[43] Chmielewski S, Piaszyk-Borychowska A, Wesoly J, et al. STAT1 and IRF8 in vascular inflammation and cardiovascular disease: diagnostic and therapeutic potential[J]. Int Rev Immunol, 2016, 35(5): 434-454.

[44] Li Q, Ming T, Wang Y, et al. Increased Th9 cells and IL-9 levels accelerate disease progression in experimental atherosclerosis[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(3): 1335-1343.

[45] Korneev KV, Sviriaeva EN, Mitkin NA, et al. Minor C allele of the SNP rs7873784 associated with rheumatoid arthritis and type-2 diabetes mellitus binds PU.1 and enhances TLR4 expression[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2020, 1866(3): 165626.

[46] Liu Q, Yu J, Wang L, et al. Inhibition of PU.1 ameliorates metabolic dysfunction and non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2020, 73(2): 361-370.

[47] Lackey DE, Reis FCG, Isaac R, et al. Adipocyte PU.1 knockout promotes insulin sensitivity in HFD-fed obese mice[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14779.

[48] Zeng Y, Cao S, Chen M. Integrated analysis and exploration of potential shared gene signatures between carotid atherosclerosis and periodontitis[J]. BMC Med Genomics, 2022, 15(1): 227.

[49] Zhang K, Wang S, Wang Z, et al. Critical roles of PU.1/cathepsin S activation in regulating inflammatory responses of macrophages in periodontitis[J]. J Periodontal Res, 2023, 58(5): 939-947.

[50] Park SY, Lee SW, Baek SH, et al. Suppression of PU.1-linked TLR4 expression by cilostazol with decrease of cytokine production in macrophages from patients with rheumatoid arthritis[J]. Br J Pharmacol, 2013, 168(6): 1401-1411.

[51] Bell CC, Fennell KA, Chan YC, et al. Targeting enhancer switching overcomes non-genetic drug resistance in acute myeloid leukaemia [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2723.

[52] Antony-Debré I, Paul A, Leite J, et al. Pharmacological inhibition of the transcription factor PU. 1 in leukemia[J]. J Clin Invest, 2017, 127(12): 4297-4313.

[53] Chi QQ, Lu XJ, Dai YW, et al. Two transcription factors PU.1a and PU. 1b have different functions in the immune system of teleost ayu [J]. Mol Immunol, 2021, 133: 1-13.

（收稿：2025-02-16；修回：2025-04-12；录用：2025-02-16）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

袁怡婷，田　艾. 转录因子 PU.1 在炎症性疾病中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(10)：1392-1398.