

CAPZA1 的 3'UTR 的高表达对食管癌细胞的增殖、侵袭的影响

康 南 詹启敏

摘 要 **目的** 探究 CAPZA1 的 3'UTR 的高表达对食管癌细胞的增殖和迁移的影响。**方法** 提取 10 株食管癌细胞系的总 DNA 及 RNA,对 CAPZA1 的 3'UTR 进行测序,并采用实时定量 PCR 方法检测其在 10 株食管癌细胞系中的表达量情况。将构建的高表达 CAPZA1 的 3'UTR 的质粒和对照质粒瞬时转入 KYSE180 中,采用流式细胞检测高表达后对细胞凋亡的影响。采用 MTS 及克隆形成实验检测 CAPZA1 的 3'UTR 高表达后对细胞增殖和生长的影响。利用 Transwell 实验检测高表达后对食管癌迁移、转移能力的影响。**结果** 测序结合 real-time PCR 结果选择 KYSE180 作为实验对象,之后实验证明 CAPZA1 的 3'UTR 高表达后可以促进细胞生长和增殖并且可以促进细胞的侵袭。**结论** CAPZA1 的 3'UTR 的高表达是具有促癌的作用的。

关键词 食管癌 CAPZA1 细胞增殖 侵袭 促癌

[中图分类号] R373 [文献标识码] A

Overexpression of CAPZA1 3'UTR Promotes Proliferation and Invasion of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Kang Nan, Zhan Qimin. State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute and Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Objective To explore the effect of overexpression of CAPZA1 3'UTR on proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** The total DNA and RNA were extracted from 10 strains of the esophageal squamous cell carcinoma cell lines. Then CAPZA1 3'UTR was sequenced. Real-time PCR was used to detect the expression of 3'UTR in 10 strains of the esophageal squamous cell carcinoma cell lines. After transfection of the overexpression and control plasmids into KYSE180, flow cytometry was used to detect the effect on cell apoptosis. MTS and colony formation assay were applied to test the influence on cell proliferation and vitality. The effect on cell migration and invasion was evaluated by transwell assay. **Results** KYSE180 was chosen according to the results of sequencing and real time PCR. The following experiment proved that overexpressing 3'UTR might promote cell growth and proliferation as well as cell invasion. **Conclusion** Overexpression of CAPZA1 3'UTR is of tumorigenicity.

Key words ESCC; CAPZA1; Cell proliferation; Invasion; Tumorigenicity

食管癌是人类恶性肿瘤之一,而中国又是食管癌的高发区,发病人口接近世界总发病人口的 70%,我国食管癌患者的组织学类型绝大多数是食管鳞状细胞癌,其早期症状通常不明显,临床诊治患者大多处于中晚期,因此造成预后效果和生存率很低,5 年生存率低^[1-3]。在当前治疗效果不佳的情况下,基因水平的治疗已经成为研究的热点。CAPZA1 是 F-actin 加帽蛋白(CP) α 亚基中的一个成员,广泛分布在组织中,编码 actin 结合蛋白尾部的 α 亚基,通过稳定肌动蛋白微丝运动来促进细胞骨架的运动,进而诱导细

胞延伸,与细胞运动有关^[4]。目前有研究表明 CAPZA1 在多种肿瘤中异常表达包括乳腺癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤等^[5-7]。3'非翻译区即 3'UTR 在转录后水平的调控及其突变在细胞分化、生长发育、增殖凋亡及肿瘤发生发展过程中发挥巨大作用,越来越多的引起研究人员的关注。本研究根据实验室前期全基因组测序结果发现在食管鳞癌病人组织中 CAPZA1 的 3'UTR 存在异常表达,通过体外构建 CAPZA1 的 3'UTR 高表达质粒转入食管癌细胞系中验证与肿瘤细胞增殖和迁移等功能的关系,结果提示 CAPZA1 3'UTR 高表达是具有促癌功能的。

材料与方法

1. 细胞培养:食管癌细胞 KYSE2、KYSE30、KYSE70、KYSE140、KYSE180、KYSE410、KYSE450、KYSE510、COL0680 的培养条件是 90% RPMI1640 培养基加 10% 胎牛血清。食管

基金项目:国家基金委创新研究群体基金资助项目(81321091)

作者单位:100021 北京协和医学院/中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室

通讯作者:詹启敏,中国工程院院士,教授,电子信箱:zhanqimin@pumc.edu.cn

癌细胞 KYSE150 的培养条件是 49% RPMI1640 培养基与 49% F12 培养基混合加 2% 胎牛血清,于 37℃、5% CO₂ 孵箱中培养。

2. 细胞测序:提取 10 株食管癌细胞的基因组总 DNA,按照试剂盒进行,根据 CAPZA1 基因的整个 3'UTR 设计引物,进行 PCR,引物为上游:5' - AGGCTGAATGTAGGATTCTTCAG - 3',下游:5' - CCTGTTTGTCTAAAATTG - 3'。

3. 实时定量 PCR:实时定量 PCR 在 ABI Prism 7300 仪器上进行,步骤根据 SYBR - Green 半定量进行,每次试验重复至少 3 次。其反应体系如下:1 × SYBR - Green Premix EX Taq 试剂;50ng DNA;基因引物 0.1 μmol/L,终体积为 20 μl。反应条件为 95℃ 30s,95℃ 5s,60℃ 31s,各 40 个循环。通过分析产物的溶解曲线来确定扩增的特异性。采用特异性引物序列如下:CAPZA1 引物为上游:5' - CACATTCATCCTTCTCCCTC - 3',下游:5' - CACTTCCTTTGCCCTCC - 3';内参 GAPDH 引物为上游:5' - TATGACAACAGCCTCAAGAT - 3',下游:5' - AGTCCTTCCACGATACCA - 3'。

4. 瞬时转染:取对数生长期细胞接种于相应培养皿中,将高表达和对照的质粒转入细胞,转染步骤参照 Lipofectamine™ 2000 试剂盒说明书。其中高表达质粒是将人类 CAPZA1 的 3' UTR 通过 PCR 扩增到 GV141 载体上构建而成的(由上海吉凯基因公司构建)。

5. 流式细胞技术检测细胞凋亡:Annexin V 测细胞凋亡:将高表达质粒和对照质粒转染 KYSE180 中,48h 后,收上去并消化细胞,1000r/min 离心,5min,用预冷的 1 × PBS 洗细胞两次,按照凋亡试剂盒步骤操作,分别染 FITC 和 PI,上流式细胞仪进行分析。

6. MTS 和克隆形成实验:(1)MTS:将转染 48h 的细胞消化,计数,接种于 96 孔板中,每孔加 200 μl 含 2000 个细胞的 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基,每组做 5 个复孔,种 4 个 96 孔板(分别为 0、24、48、72h)每次测之前将培养基换成含 1% ~ 2% MTS 的培养基(避光),37℃、5% CO₂ 孵箱中孵育 0.5 ~ 1.0h,取出,用 iMark 酶标仪(bio - rad,15178)选择波长 490nm 为检测滤光片,630nm 为参照滤光片,测细胞的 MTS 值,计数,计算每组的平均值,细胞的生长快慢与 MTS 值呈正比。(2)克隆形成实验:将转染 48h 的细胞消化,计数,以每皿 500 ~ 1000 个细胞接种于 60mm 的培养皿中,每组做 3 ~ 4 个重复,约 7 ~ 10 天,观察每个细胞克隆球里面单个细胞数大于 50 个时,收细胞,用 1 × PBS 洗 2 次,再用甲醇固定 5 ~ 10min,之后用结晶紫染 15 ~ 20min,晾干,用仪器拍照并计数,计算每组的平均值。

7. Transwell 实验:细胞迁移实验:将基质胶在 4℃ 融化,用无血清 RPMI1640 培养基配制 2% 的基质胶,将配好的胶铺到 Costar 24 孔 Transwell™ 上室,每孔 100 μl,孵育过夜,将转染 36h 后用无血清的 RPMI1640 培养基饥饿细胞 6 ~ 8h,消化的细胞用无血清的 RPMI1640 培养基洗 2 遍,以每孔 200 μl 含 10⁵ 个细胞的 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基接种于 Costar

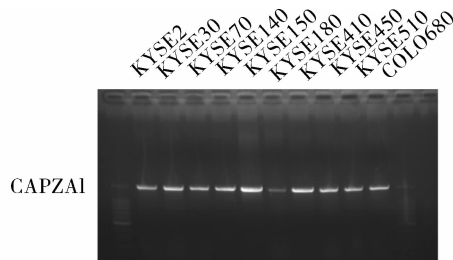
24 孔 Transwell™ 上室,在下室中加入 600 μl 含 20% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基,于 37℃、5% CO₂ 孵箱中培养 20h,用甲醇固定 Transwell 小室 1min,结晶紫染色 5min,将小室放入水中冲洗一下,再用棉棒擦去小室内底部表面的细胞,用正置显微镜(10 倍)拍照,每孔选择 9 个视野、计数并计算每组小室细胞的平均数。

8. 统计学方法:统计学处理通过 GraphPad Prism 5 软件在 Windows7 平台下进行统计学处理,符合正态分布的计量资料用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. CAPZA1 的 3'UTR 的 PCR 和测序结果:对 10 株食管癌细胞的 CAPZA1 的整个 3'UTR 进行 PCR 并测序(图 1A),结果发现只有 KYSE180 和 COLO680 两株细胞表达有野生型的 CAPZA1(图 1B)。

A



B



图 1 CAPZA1 的 3'UTR 的 PCR 及测序

A. PCR 结果;B. CAPZA1 的 3'UTR 的测序结果

2. CAPZA1 的 3'UTR 在 10 株食管癌细胞系中的表达量:CAPZA1 的 3'UTR 在 10 株食管癌细胞系中表达量不同(图 2),结合上述测序结果发现只有 KYSE180 和 COLO680 含有野生型的 CAPZA1 的 3'UTR(图 1),real - time PCR 结果提示 KYSE180 在 10 株食管癌细胞系中相对表达较低,可以用与高表达的研究,因此选用 KYSE180 可作为实验对象。

3. CAPZA1 的 3'UTR 高表达对细胞凋亡的影响:构建 CAPZA1 的 3'UTR 高表达质粒,将对照和 CAPZA1 的 3'UTR 高表达质粒转入 KYSE180 细胞中,用流式细胞技术检测对凋亡的影响,其中对照组凋亡细胞占得比例为 5.8% ± 1.0%,实验组为 3.4% ±

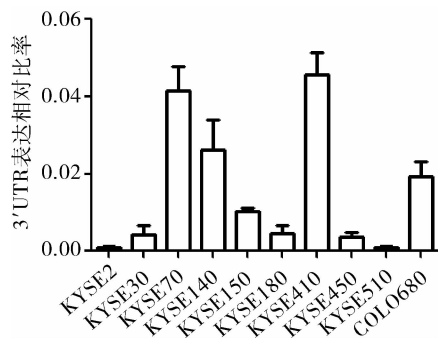


图2 real-time PCR检测CAPZA1的3'UTR在10株食管癌细胞系中的表达量

0.4%, 统计学差异有统计学意义 ($P = 0.025$), 这提示高表达CAPZA1的3'UTR高表达可以抑制细胞凋亡(图3)。

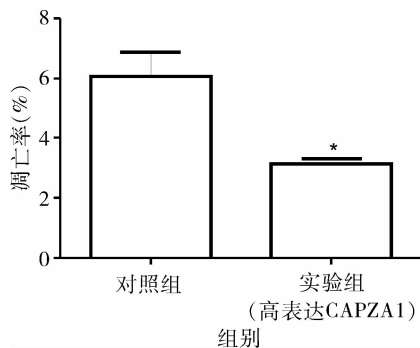


图3 用流式细胞技术检测高表达CAPZA1的3'UTR对凋亡的影响
与对照组相比, * $P < 0.05$

4. 高表达CAPZA1的3'UTR后对细胞生长增殖的影响。图4A是MTS检测细胞生长, 绘制细胞生长曲线, 结果发现在24h时存在统计学差异 ($P = 0.043$), 48h时没有统计学差异 ($P = 0.159$), 72h时存在统计学差异 ($P = 0.007$)。图4B是克隆形成实验检测细胞增殖, 其中对照组克隆数为 290 ± 21 , 实验组为 440 ± 18 , 差异有统计学意义 ($P = 0.030$), 这说明高表达CAPZA1的3'UTR后能够促进细胞生长增殖。

5. 高表达CAPZA1的3'UTR对细胞侵袭转移的影响: 将每孔 10^5 个细胞接种于Transwell小室经20h培养后计数并计算每个小室平均值, 其中对照组细胞数平均为 40 ± 6 , 实验组平均为 162 ± 13 , 具有统计学差异 ($P < 0.0001$), 结果表明高表达CAPZA1的3'UTR可以显著地促进细胞侵袭转移(图5)。

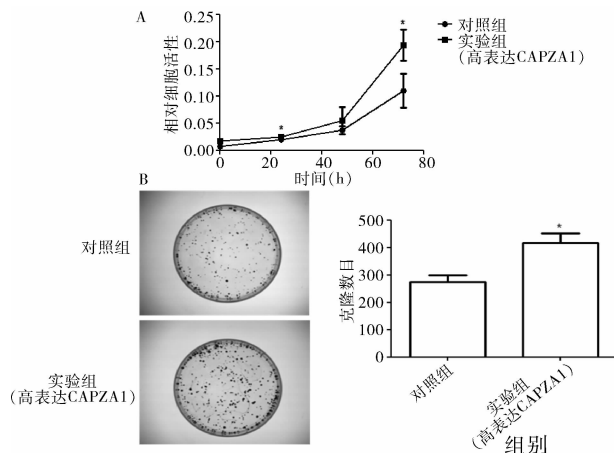


图4 MTS和克隆形成实验检测高表达CAPZA1的3'UTR对细胞生长增殖的影响

A. MTS检测细胞生长; B. 克隆形成实验检测细胞增殖。与对照组相比, * $P < 0.05$

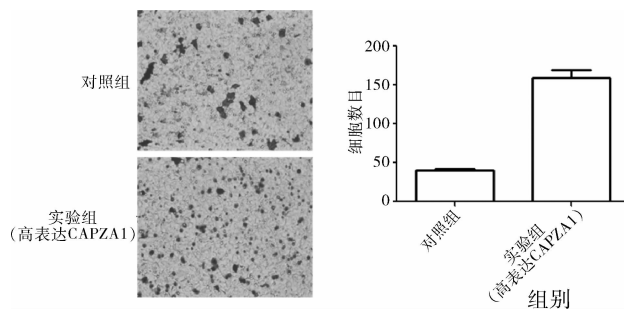


图5 Transwell实验检测高表达CAPZA1的3'UTR对细胞侵袭转移的影响
与对照组相比, * $P < 0.0001$

讨 论

食管鳞状细胞癌往往在中晚期才被诊断且已经存在近端和远端的转移, 因此造成预后效果差和患者生存率很低, 基因水平的研究已经越来越受到关注。近年来有文献报道CAPZA1在多种肿瘤中异常表达, 它在黑色素瘤细胞包括葡萄膜黑色素瘤细胞中蛋白和mRNA表达水平高于正常黑色素细胞, 提示可能与肿瘤细胞侵袭转移有关, 使其可能作为黑色素瘤抗转移药物靶点^[5]。有研究发现在食管鳞状细胞癌中经IR照射(2Gy和8Gy)后CAPZA1的表达下调^[6], 并在神经母细胞瘤4期上调但是在4S期却下调, 在妊娠滋养细胞瘤中上调, 还与心脏病和嗅觉神经元TGF- β 有关^[7]。有文献报道在胃癌中CAPZA1的高表达可抑制胃癌细胞的侵袭转移能力, 使其有望成为预后的标志物发挥作用^[8]。

另外有研究发现在口腔鳞状细胞癌中 CAPZA1 存在异常表达,在 HPV18 阳性的口腔鳞状细胞癌中 CAPZA1 表达水平是其他 HPV18 阳性的癌症中的 10 倍,但是并没有在食管癌细胞中报道过 CAPZA1 的功能的报道^[9]。3'UTR 的相关研究表明,它不仅可以与相应的 miRNA 结合来影响 mRNA 的翻译从而抑制靶基因的表达,也可以作为独立的 RNA 分子发挥反式作用因子的作用来调控靶基因的表达和相应的生物学活性,而 3'UTR 的差异表达既可以作为抑癌基因又可以作为癌基因来发挥作用^[10]。目前已经在一些人类肿瘤细胞中发现 3'UTR 的突变和异常表达,并且这些是存在于肿瘤的病变开始到侵袭转移过程中的,它能调控肿瘤发生、进展和转移,包括宫颈癌细胞(HeLa)、成胶质细胞瘤细胞(T98G)、膀胱癌细胞(J82)和转化皮肤成纤维细胞(GM2096SV9),这些细胞的细胞周期可以被抗增殖蛋白的 3'UTR 所抑制,并证实反式作用因子 3'UTR 的亚片段可以作为一种新的调控 RNA,它在调控细胞生长、分化和肿瘤发生中起重要的作用^[11-13]。在另外一些研究中发现,3'UTR 作为一种重要的 DNA 合成中的限制酶参与肿瘤细胞的生长和转移等^[14,15]。有文献报道 BRCA1 的 3'UTR 区的单核苷酸突变将成为一个肿瘤标志物来预测肿瘤风险^[16,17]。在前期的全基因组关联研究中发现 CAPZA1 的 3'UTR 在食管鳞状细胞癌病人组织中异常表达,在此基础上构建高表达 CAPZA1 的 3'UTR 质粒在细胞水平进行功能的验证。

本研究为了排除 3'UTR 突变的影响,首先进行了 CAPZA1 的 3'UTR 的测序,从而排除了有突变的细胞系,选用野生型的 KYSE180 作为实验对象。流式细胞检测细胞凋亡的实验中,发现凋亡的细胞在对照组中占的比例为 $5.8\% \pm 1.0\%$,实验组为 $3.4\% \pm 0.4\%$,并具有统计学差异($P < 0.05$),这提示高表达 CAPZA1 的 3'UTR 可以抑制细胞凋亡。MTS 实验说明高表达 CAPZA1 的 3'UTR 后可以显著地促进细胞的生长($P < 0.05$),克隆形成实验中对照组和实验组克隆数分别为 290 ± 21 和 40 ± 18 ,差异具有统计学意义($P < 0.05$),这提示高表达 CAPZA1 的 3'UTR 后可以显著地促进细胞的生长增殖。Transwell 实验中,对照组的个数为 440 ± 6 ,实验组为 162 ± 13 ,差异具有统计学意义($P < 0.0001$),说明高表达 CAPZA1 的 3'UTR 后可以明显地促进细胞侵袭能力,这说明高表达 3'UTR 在食管癌中具有促癌作用。

综上所述,食管癌中高表达 CAPZA1 的 3'UTR 与食管癌的增殖和迁移、侵袭密切相关,这提示 CAPZA1 的 3'UTR 的异常表达具有促癌的功能,这提示 3'UTR 可能作为一种新的 RNA 分子家族成员来调控细胞生长、增殖和侵袭等重要生物学过程,但是 3'UTR 如何调控 CAPZA1 基因的机制并不清楚,还有待于以后的研究,这为以后的研究提供思路。这使 3'UTR 可能成为疾病诊断的新的标志物或者药物靶点,从而为人类疾病及肿瘤的预防、诊断和治疗提供一种新的手段。

参考文献

- 1 Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, *et al.* Distinctive clinicopathological characteristics in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2003, 9(1): 6-13
- 2 Kumagai Y, Toi M, Kawada K, *et al.* Angiogenesis in superficial esophageal squamous cell carcinoma: magnifying endoscopic observation and molecular analysis[J]. *Digestive Endoscopy*, 2010, 22(4): 259-267
- 3 Parker SL, Tong T, Bolden S, *et al.* Cancer Statistics[J]. *Cancer J Clin*, 1996, 46: 5-27
- 4 Akihiro N, Shuichi T, Atsuko Y, *et al.* Structural basis of actin filament capping at the barbed-end: a cryo-electron microscopy study[J]. *EMBO J*, 2006, 25(23): 5626-5633
- 5 Sun D, Zhou M, Kowolik CM *et al.* Differential expression patterns of capping protein, protein phosphatase 1, and casein kinase 1 may serve as diagnostic markers for malignant melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2011, 21(4): 335-343
- 6 Hideki B, Mohammad G, Hajime S, *et al.* Effect of ionizing irradiation on human esophageal cancer cell lines by cDNA microarray gene expression analysis[J]. *J Nippon Med Sch*, 2004, 71(3): 172-180
- 7 Yu F, Zhu X, Feng C, *et al.* Proteomics-based identification of spontaneous regression-associated proteins in neuroblastoma[J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(10): 1948-1955
- 8 Lee YJ, Jeong SH, Hong SC, *et al.* Prognostic value of CAPZA1 overexpression in gastric cancer[J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 42: 1569-1577
- 9 Lo WY, Lai CC, Hua CH, *et al.* S100A8 is identified as a biomarker of HPV18-infected oral squamous cell carcinomas by suppression subtraction hybridization, clinical proteomics analysis, and immunohistochemistry staining[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6: 2143-2151
- 10 Manjeshwar S, Branam DE, Lerner MR, *et al.* Tumor suppression by the prohibitin gene 3'untranslated region RNA in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 52517-5256
- 11 McNally LR, Manne U, Grizzle WE. Post-transcriptional processing of genetic information and its relation to cancer[J]. *Biotechnic & Histochemistry: Early Online*, 2013: 1-8
- 12 Jupe E, Liu XT, Kiehlbauch J, *et al.* The 3'untranslated region of prohibitin and cellular immortalization[J]. *Exp Cell Res*, 1996, 224: 128-135

- 13 Sharmila M, Branam DE, Lerner MR, *et al.* Tumor suppression by the prohibitin Gene 3' untranslated region RNA in human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 52517 - 52556
- 14 Fan H, Villegas C, Huang A, *et al.* Suppression of malignancy by the 3' untranslated regions of ribonucleotide reductase R1 and R2 messenger RNAs [J]. *Cancer Res*, 1996, 56: 4366 - 4369
- 15 Fan H, Huang A, Villegas C, *et al.* The R1 component of mammalian ribonucleotide reductase has malignancy suppressing activity as demonstrated by gene transfer experiments [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, 94: 13181 - 13186
- 16 Jakubowska A, Gronwald J, Go' rski B, *et al.* The 3' untranslated region C > T polymorphism of prohibitin is a breast cancer risk modifier in Polish women carrying a BRCA1 mutation [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 104: 67 - 74
- 17 Jakubowska A, Rozkrut D, Antoniou A, *et al.* Association of PHB 1630 C > T and MTHFR 677C > T polymorphisms with breast and ovarian cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: results from a multicenter study [J]. *British Journal of Cancer*, 2012, 106 (16): 2016 - 2024
(收稿日期: 2014 - 03 - 24)
(修回日期: 2014 - 04 - 01)

GIRK4 在肥胖大鼠模型心肺组织中的表达研究

杨 海 胡燕荣 李南方 洪 静 张向阳

摘 要 **目的** 研究饮食诱导肥胖大鼠 G - 蛋白偶联 (门控) 内向整流钾离子通 (GIRK4) 基因在心肺组织中的表达, 探讨 GIRK4 与肥胖的相关性。**方法** 30 只 SD 大鼠, 雌雄各半, 10 对照组 ($n = 10$), 予以普通饲料饲喂作为, 实验组 ($n = 20$), 以高脂肪高热量饮食饲喂 8 周, 建立肥胖大鼠模型, 肥胖大鼠体重超过正常饮食饲喂大鼠 20% 以上为成功模型, 处死大鼠, 提取两组大鼠的心肺组织, 分别提取心肺的总蛋白, 应用 Western blot 检测技术, 检测 GIRK4 蛋白表达, Quantity One 软件处理实验结果。**结果** ① 15 只大鼠进入肥胖组 (体重大于正常对照组 20%); ② 肥胖组血清总胆固醇及甘油三酯水平高于对照组 ($P < 0.05$), 高脂高糖饮饲喂建立大鼠模型, 肥胖大鼠心、肺中表达 GIRK4 蛋白较正常饲喂大鼠低, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** GIRK4 在大鼠心、肺均有表达, 可能与肥胖时心律失常及肺损伤相关。

关键词 肥胖大鼠 GIRK4 心肺组织

[中图分类号] R3 [文献标识码] A

Study of GIRK4 Expression in Heart and Lung Tissue of Diet - Induced Obesity Rats. Yang Hai, Hu Yanrong, Li Nanfang, *et al.* Xinjiang Medical University; Hypertension Unit of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Hypertension Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region Tianchi Road, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To investigate GIRK4 (G protein - coupled inward rectifier K⁺ channels 4 gene) expression in heart and lung tissue of diet induced obesity rat model, and speculate the correlation between GIRK4 and obesity. **Methods** Thirty SD rats were randomly assigned to obesity group ($n = 20$) as fed by high - fat and high - sugar diet for establishment of obesity model and normal control group ($n = 10$) as fed by normal diet. The rats were sacrificed followed by separation of heart and lung tissue, Protein of heart and lung tissue was extracted for detection of GIRK4 expression via Western blot. The weight, length and fat coefficient were compared. **Result:** Obese rats yielded markedly higher weight ($381.78 \pm 73.58\text{g}$ vs $285.57 \pm 59.17\text{g}$), length ($24.87 \pm 2.23\text{cm}$ vs $22.40 \pm 2.01\text{cm}$), fat coefficient (3.17 ± 1.06 vs 1.10 ± 0.43) ($P < 0.05$, respectively). Not significantly statistic difference of GIRK4 expression in heart and lung tissue between obesity group and normal control group ($P > 0.05$) was found. **Conclusion** The GIRK4 expression in heart and lung tissue may be associated with arrhythmia and pulmonary injury in obesities and obesity induced by diet.

Key words Obesity; GIRK4; Heart and lung tissue

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81160109); 新疆维吾尔自治区重点实验室开放性课题 (XJYS0906 - 2011 - 05)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆医科大学 (杨海、张向阳); 新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心、新疆高血压研究所 (胡燕荣、李南方、洪静)

通讯作者: 李南方, 电子信箱: lnanf2010@sina.com

肥胖是心血管疾病的危险因素之一, 与心律失常、心肌病、高血压、动脉粥样硬化以及呼吸疾病等密切相关^[1~4]。近几年来, 随着对脂肪功能的深入研究, 发现脂肪组织承担重要的内分泌及免疫功能。肥大的脂肪细胞可分泌脂联素、瘦素、游离脂肪酸、肿瘤坏死因子 (TNF - α)、白细胞介素 - 6 (IL - 6)、血管