

circRNA - ITCH 通过 TET1 基因抑制 Wnt/ β - catenin 信号通路对鼻咽癌细胞增殖和侵袭的影响

常昆鹏 魏珍星 李 斐 张 炜

摘 要 **目的** 观察环状 RNA (circRNA) - ITCH 在鼻咽癌组织和细胞系中的表达,探讨 circRNA - ITCH 对鼻咽癌细胞增殖和侵袭的影响及其分子机制。**方法** qPCR 分别检测 circRNA - ITCH 在 49 例鼻咽癌组织和鼻咽癌细胞系中的表达。选取 circRNA - ITCH 表达最低的细胞系,分别转染阴性质粒或过表达 circRNA - ITCH 的质粒,定义为对照组和实验组。CCK - 8 法和 Transwell 侵袭实验分别检测过表达 circRNA - ITCH 对细胞增殖和侵袭能力的影响。qPCR 和 Western blot 法分别检测过表达 circRNA - ITCH 对 10 - 11 转位酶 1 (ten - eleven translocation1, TET1) 基因和 Wnt/ β - catenin 信号通路表达的影响。**结果** circRNA - ITCH 在鼻咽癌组织中表达水平明显低于癌旁组织 ($P < 0.01$)。circRNA - ITCH 在鼻咽癌细胞系中表达水平明显低于人永生化鼻咽上皮细胞 ($P < 0.05$),在 CNE - 2Z 细胞中的表达水平最低 ($P < 0.01$)。与对照组比较,实验组 CNE - 2Z 细胞的增殖能力明显降低 ($P < 0.05$),细胞侵袭能力明显降低 ($P < 0.01$)。与对照组比较,实验组 CNE - 2Z 细胞中 TET1 在 mRNA 和蛋白水平的表达明显增加 ($P < 0.01$),Wnt1、PLC、PKC 和 β - catenin 蛋白表达明显降低,Wnt/ β - catenin 信号通路被抑制。**结论** circRNA - ITCH 在鼻咽癌组织及细胞系中表达降低,过表达 circRNA - ITCH 可明显抑制鼻咽癌 CNE - 2Z 细胞的增殖和侵袭能力,其分子机制可能是促进 TET1 基因的表达,抑制 Wnt/ β - catenin 信号通路。

关键词 鼻咽癌 环状 RNA 细胞增殖 细胞侵袭 10 - 11 转位酶 1

中图分类号 R739.63 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.034

CircRNA - ITCH Affects Proliferation and Invasion of Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Inhibiting Wnt/ β - catenin Signaling Pathway through TET1 Gene. Chang Kunpeng, Wei Zhenxing, Li Fei, et al. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan 471000, China

Abstract **Objective** To observe the expression of circRNA - ITCH in nasopharyngeal carcinoma tissues and cell lines, and to explore the effect and molecular mechanism of circRNA - ITCH on the proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells. **Methods** qPCR was used to detect the expression of circRNA - ITCH in 49 nasopharyngeal carcinoma tissues and nasopharyngeal carcinoma cell lines. Cell lines with the lowest circRNA - ITCH expression were selected and transfected with negative plasmids or plasmids that over - expressed circRNA - ITCH, respectively, and defined as control and experimental groups. CCK - 8 method and Transwell invasion test were used to detect the effects of over - expressed circRNA - ITCH on cell proliferation and invasive ability. qPCR and Western blotting were used to detect the effects of circRNA - ITCH overexpression on the expression of ten - eleven translocation1 (TET1) gene and Wnt/ β - catenin signaling pathway. **Results** The expression level of circRNA - ITCH in nasopharyngeal carcinoma tissues was significantly lower than that in adjacent tissues ($P < 0.01$). The expression level of circRNA - ITCH in nasopharyngeal carcinoma cell lines was significantly lower than that of human immortalized nasopharyngeal epithelial cells ($P < 0.05$), and the expression level in CNE - 2Z cells was the lowest ($P < 0.01$). Compared with the control group, the proliferation ability of CNE - 2Z cells in the circRNA - ITCH group was significantly reduced ($P < 0.05$), and the cell invasion capacity was significantly reduced ($P < 0.01$). Compared with the control group, the expression of TET1 at the mRNA and protein levels in the cells of the circRNA - ITCH group were significantly increased ($P < 0.01$), Wnt1, PLC, PKC, and β - catenin proteins expression were significantly reduced, and the Wnt/ β - catenin signaling pathway was significantly reduced. **Conclusion** circRNA - ITCH expression is reduced in nasopharyngeal carcinoma tissues and cell lines. Overexpression of circRNA - ITCH can significantly inhibit the proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma CNE - 2Z cells. Its molecular mechanism may be to promote the expression of TET1 gene and inhibit Wnt/ β - catenin signaling pathway.

Key words Nasopharyngeal carcinoma; Circular RNA; Cell proliferation; Cell migration; Ten - eleven translocation1

作者单位:471000 郑州大学附属洛阳中心医院耳鼻咽喉头颈外科

通讯作者:常昆鹏,电子邮箱:changkunpeng01@126.com

鼻咽癌是我国最常见的耳鼻咽喉部位的恶性肿瘤,具有明显的地理分布特征,我国是鼻咽癌的高发国^[1]。鼻咽癌的治疗多采用放射治疗,放射治疗后可对残余癌灶行手术切除^[2]。然而由于解剖位置较隐蔽,鼻咽癌早期不易发现,导致很多患者确诊时已发生颈部淋巴结转移,导致患者预后不良^[3,4]。明确鼻咽癌的发生、发展机制,寻找早期诊断和转移的分子标志物,对改善鼻咽癌患者的预后具有重要意义。环状非编码 RNA (circRNA) 是一种内源性、非编码 RNA,由外显子和(或)内含子选择性剪切形成的闭合环状结构^[5]。circRNA 由于不含 3'端和 5'端,因而很难被外切核酸酶降解,具有很高的稳定性^[6]。近年来,circRNA 已被证明在多种肿瘤中异常表达,广泛参与肿瘤细胞的分化、增殖、侵袭、凋亡等恶性生物学行为^[7]。circRNA - ITCH 是近年来新发现的 circRNA,其在膀胱癌、卵巢癌、肺癌等肿瘤中表达明显降低,上调其表达可显著抑制肿瘤细胞的生长和转移,具有明显的抑癌基因作用^[8-10]。circRNA - ITCH 在鼻咽癌中的表达和作用机制研究尚未报道。本研究通过检测鼻咽癌组织和细胞系中 circRNA - ITCH 的表达水平,进一步分析过表达 circRNA - ITCH 影响鼻咽癌细胞增殖和侵袭的分子机制。

材料与方法

1. 材料:(1)组织标本:收集 2016 年 9 月~2019 年 5 月笔者医院耳鼻喉科 49 例鼻咽癌及癌旁组织标本,其中男性 28 例,女性 21 例,患者年龄 31~65 岁,平均年龄 49.72 ± 12.15 岁。根据 2002 年国际抗癌联盟(UICC)头颈肿瘤临床分期对鼻咽癌临床分期:I 期 5 例,II 期 12 例,III 期 26 例,IV 期 6 例。鼻咽癌标本根据世界卫生组织鼻咽癌组织学分类确定病理诊断:角化性鳞状细胞癌 33 例,非角化性癌 16 例。所有患者在标本收集时均未接受放疗、化疗,本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准,患者均签署知情同意书。(2)细胞系和主要试剂:RPMI 1640 培养基、K - SFM 培养基和胎牛血清购自美国 Gibco 公司。鼻咽癌细胞系(HNE - 1、CNE - 2Z、C666 - 1、SUNE - 1、HONE - 1)和人永生鼻咽上皮细胞(NP69)购自中国典型培养物保藏中心。携有无意义序列的阴性对照质粒和携有 circRNA - ITCH 的质粒购自上海吉玛制药有限公司。qPCR 试剂盒购自美国 Roche 公司。LipofectamineTM2000 和 Trizol 试剂购自美国 Invitrogen 公司。Transwell 小室购自美国 Corning 公司。GAPDH、TET1、Wnt1、PLC、PKC 和 β - catenin 蛋白抗体购

自英国 Abcam 公司。CCK - 8 试剂盒购自美国 Sigma 公司。

2. 细胞培养和转染:人永生鼻咽上皮细胞(NP69)接种于 K - SFM(含 10% 胎牛血清)培养基,鼻咽癌细胞系(HNE - 1、CNE - 2Z、C666 - 1、SUNE - 1、HONE - 1)接种于 RPMI 1640(含 10% 胎牛血清)培养基,在 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。待 CNE - 2Z 细胞稳定传代后,取对数生长期细胞接种于 6 孔板,接种密度以转染时融合度达 60% 为准。根据 LipofectamineTM2000 说明书进行转染,以无血清 RPMI 1640 培养基配制转染体系,分别向 CNE - 2Z 细胞转染阴性对照质粒和携有 circRNA - ITCH 的质粒,分别定义为对照组和实验组。转染 8h 后,更换为含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基。

3. qPCR 检测组织或细胞中 circRNA - ITCH、TET1 mRNA 的表达:分别提取组织或细胞总 RNA,经紫外分光光度计检测后,取 500ng 总 RNA 反转录为 cDNA。qPCR 反应总体系为 20 μ l。circRNA - ITCH 上游引物序列:5' - AGCAATGCAGCAGTTT - 3',下游引物序列:5' - TGTAGCCCATCAAGACA - 3',产物片断 197bp。TET1 上游引物序列:5' - TGTAGC - CCATCAAGACA - 3',下游引物序列:5' - TGTAGC - CCATCAAGACA - 3',产物片断 265bp。以 GAPDH 为管家基因,GAPDH 上游引物序列:5' - TGTAGC - CCATCAAGACA - 3',下游引物序列:5' - TGTAGC - CCATCAAGACA - 3',产物片断 265bp。qPCR 反应条件:94℃ 5min,94℃ 20s,55℃ 20s,72℃ 20s,共 40 个循环。以 2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算 circRNA - ITCH、TET1 mRNA 的相对表达。

4. CCK - 8 法检测 CNE - 2Z 细胞增殖:将转染后 48h 的两组细胞消化、重悬,分别以 3000 个/孔接种于 96 孔板,细胞悬液体积为 200 μ l。CCK - 8 检测时,加入 15 微升/孔 CCK - 8 溶液,培养箱内培养 3h,消除孔内气泡,采用酶标仪检测每孔在 450nm 波长处的吸光度值,分别于接种后 1、2、3、4、5 天行 CCK - 8 法检测。

5. Transwell 侵袭实验检测 CNE - 2Z 细胞侵袭:按 1:10 的比例将 RPMI 1640 培养基与 Matrigel 基质胶充分混合,分别在每个 Transwell 小室上室加入 100 μ l 混合物,于培养箱中充分凝固。将转染后 48h 的两组细胞消化,用无血清的 RPMI 1640 培养基重悬,分别在每个 Transwell 小室上室加入 200 μ l 细胞悬液(细胞密度为 1×10^5 个/毫升),分别在每个 Tr-

answell 小室下室加入 600 μ l 含血清的 RPMI 1640 培养基。连续培养 24h, 取出 Transwell 小室上室, 无水乙醇固定 10min, 0.1% 结晶紫染色 10min, 流水漂洗、晾干后, 于显微镜下计数。

6. Western blot 法检测各组细胞 TET1 及下游蛋白的表达: 将转染后 48h 的两组细胞消化、离心, 采用 RIPA 裂解液裂解细胞并提取总蛋白, 测定蛋白浓度后, 每组按 40 μ g 蛋白上样量进行聚丙烯酰胺凝胶 (浓度为 10%) 电泳 2h, 硝酸纤维素膜转膜 2h, 采用 5% 脱脂奶粉封闭 3h, 分别与一抗 GAPDH (1:3000 稀释)、TET1 (1:1000 稀释)、Wnt1 (1:2000 稀释)、PLC (1:2000 稀释)、PKC (1:2000 稀释) 和 β -catenin (1:1000 稀释) 在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。洗膜后, 与二抗 (1:10000 稀释) 在室温下孵育 2h 后, 均匀滴加化学发光试剂, 在凝胶成像系统扫描、拍照, 比较目的蛋白表达。

7. 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间计量资料比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. circRNA-ITCH 在鼻咽癌组织和癌旁组织中的表达: 与癌旁组织比较 (图 1), circRNA-ITCH 在鼻咽癌组织中表达下调 ($P < 0.01$)。

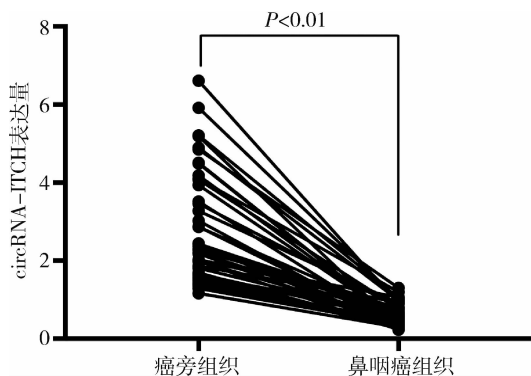


图 1 circRNA-ITCH 在鼻咽癌组织和癌旁组织中的表达

2. circRNA-ITCH 在正常肝细胞和鼻咽癌细胞系的表达: 与人永生鼻咽上皮细胞 (NP69) 比较 (图 2), circRNA-ITCH 在鼻咽癌细胞系 (HNE-1、CNE-2Z、C666-1、SUNE-1、HONE-1) 中表达下调 ($P < 0.05$), CNE-2Z 细胞中 circRNA-ITCH 的表达量最低 ($P < 0.01$)。

3. 检测 circRNA-ITCH 质粒的转染效率: 对照组和实验组 CNE-2Z 细胞中 circRNA-ITCH 相对表

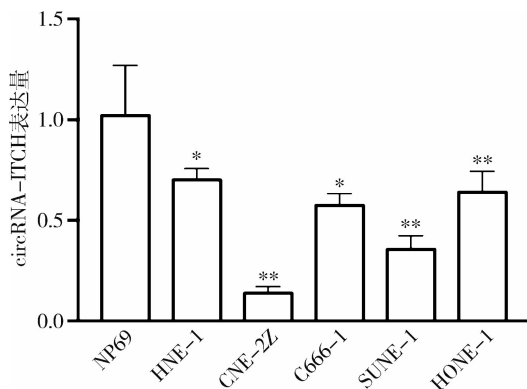


图 2 circRNA-ITCH 在人永生鼻咽上皮细胞和鼻咽癌细胞系中的表达

与 NP69 细胞比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

达量分别为 1.00 ± 0.02 和 8.09 ± 1.12 ($t = 6.34$, $P < 0.01$), 质粒转染成功。

4. 过表达 circRNA-ITCH 对 CNE-2Z 细胞增殖的影响: CCK-8 检测结果显示, 与对照组比较, 实验组的 CNE-2Z 细胞从第 2 天开始, 增殖能力降低 ($P < 0.05$, 图 3)。

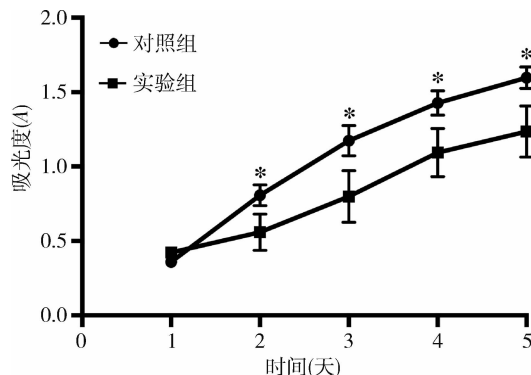


图 3 circRNA-ITCH 对鼻咽癌细胞 CNE-2Z 增殖的影响

与对照组比较, * $P < 0.05$

5. 过表达 circRNA-ITCH 对 CNE-2Z 细胞侵袭的影响: 对照组和实验组 CNE-2Z 细胞侵袭细胞计数分别为 80.17 ± 7.64 个和 39.12 ± 6.57 个 ($P < 0.01$)。与对照组比较, 转染 circRNA-ITCH 后的鼻咽癌细胞侵袭能力被抑制 (图 4)。

6. 两组细胞中 TET1 mRNA 的表达: 对照组和实验组 CNE-2Z 细胞中 TET1 mRNA 相对表达量分别为 1.00 ± 0.04 和 5.03 ± 0.50 ($t = 7.98$, $P < 0.01$)。与对照组比较, 实验组细胞中 TET1 mRNA 的表达增加。

7. 过表达 circRNA-ITCH 对 TET1 蛋白及 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白表达的影响: Western blot 法

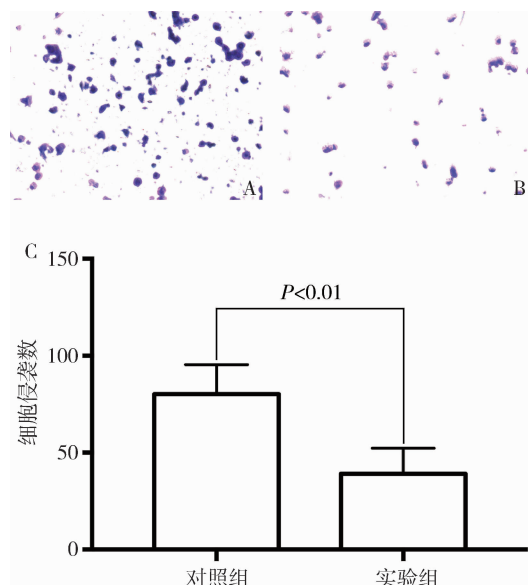


图 4 circRNA-ITCH 对鼻咽癌细胞 CNE-2Z 侵袭的影响 (×100)

A. 对照组细胞侵袭; B. 实验组细胞侵袭; C. 两组 CNE-2Z 细胞侵袭影响比较

结果显示,与对照组比较,过表达 circRNA-ITCH 后,TET1 蛋白表达明显增加,Wnt1、PLC、PKC 和 β -catenin 蛋白表达明显降低(图 5)。

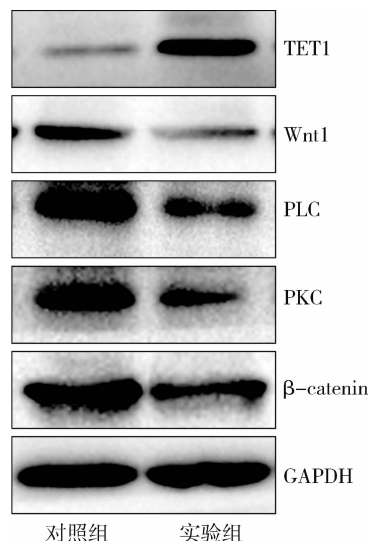


图 5 Western blot 法检测 circRNA-ITCH 对 TET1 及 Wnt/ β -catenin 信号通路蛋白表达的影响

讨 论

circRNA 主要位于细胞质,是一种由共价键形成的闭合环状 RNA 分子,结构非常稳定,可通过多种方式影响目的基因的表达,调控细胞的生命活动^[11]。近年来,不断有新的 circRNA 如 HIPK3、LARP4、

ZNF609 被证实在鼻咽癌中异常表达,参与鼻咽癌的发生、发展^[12-14]。circRNA-ITCH 是一种新发现的 circRNA, Yang 等^[15] 研究显示, circRNA-ITCH 在膀胱癌组织和细胞系中低表达,且 circRNA-ITCH 的表达水平越低,膀胱癌患者的生存期越短;过表达 circRNA-ITCH 可通过吸附 miR-17 和 miR-224,抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭。Luo 等^[16] 研究显示, circRNA-ITCH 在卵巢癌细胞系中表达降低,上调 circRNA-ITCH 可干扰 miR-10a 的表达,抑制卵巢癌细胞的增殖并促进细胞的凋亡。circRNA-ITCH 可发挥明显的抑癌基因作用,然而其在鼻咽癌中的作用及机制尚不明确。

本研究结果显示, circRNA-ITCH 在鼻咽癌组织和细胞系中低表达,表明 circRNA-ITCH 可能在鼻咽癌的发病过程中起到重要作用。CCK-8 法和 Transwell 侵袭实验显示,过表达 circRNA-ITCH 可明显抑制鼻咽癌细胞的增殖和侵袭能力。10-11 转位酶 1 (TET1) TET 蛋白是体内存在的一种 DNA 去甲基化酶,可促进 5-甲基胞嘧啶转化为 5-羟甲基胞嘧啶,启动基因的去甲基化^[17]。目前研究表明, TET1 在鼻咽癌、胰腺癌、前列腺癌及卵巢癌等多种恶性肿瘤中表达明显降低,与肿瘤直径、肿瘤生长、肿瘤侵袭、临床分期等因素相关, TET1 表达水平与肿瘤患者的预后有关,其表达越低,患者预后越差^[18-20]。本研究结果显示,过表达 circRNA-ITCH 的 CNE-2Z 细胞中 TET1 在 mRNA 和蛋白水平的表达明显增加,表明 circRNA-ITCH 具有 TET1 基因的表达。有研究表明, TET1 蛋白主要通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,发挥抑制肿瘤生长和转移的作用。本研究结果显示, TET1 表达明显增加后, Wnt1、PLC、PKC 和 β -catenin 蛋白表达明显降低,表明 Wnt/ β -catenin 信号通路被抑制。

综上所述, circRNA-ITCH 在鼻咽癌组织和细胞系中表达明显降低,过表达 circRNA-ITCH 可明显抑制鼻咽癌细胞的增殖和侵袭,其作用机制是促进 TET1 基因的表达,进一步抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化。circRNA-ITCH 在鼻咽癌中表现为抑癌基因的作用,为鼻咽癌生物靶向治疗提供了实验依据。

参考文献

- 1 Zhang B, Yan M, Zhang W, et al. Glycyrrhiza glabra suppresses nasopharyngeal carcinoma cell proliferation through inhibiting the expression of lncRNA, AK027294 [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2020, 84(2): 314-320
- 2 Xue MY, Cao HX. Long non-coding RNA CASC15 promotes naso-

- pharyngeal carcinoma cell proliferation and metastasis by downregulating miR - 101 - 3p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(20): 8897 - 8904
- 3 Zheng YJ, Zhao JY, Liang TS, *et al.* Long noncoding RNA SMAD5 - AS1 acts as a microRNA - 106a - 5p sponge to promote epithelial mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma[J]. FASEB J, 2019, 33(11): 12915 - 12928
 - 4 Zhang Y, Zhu R, Wang J, *et al.* Upregulation of lncRNA H19 promotes nasopharyngeal carcinoma proliferation and metastasis in let - 7 dependent manner[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 3854 - 3861
 - 5 Chen L, Zhou H, Guan Z. CircRNA_000543 knockdown sensitizes nasopharyngeal carcinoma to irradiation by targeting miR - 9/platelet - derived growth factor receptor B axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 512(4): 786 - 792
 - 6 Fan CM, Wang JP, Tang YY, *et al.* circMAN1A2 could serve as a novel serum biomarker for malignant tumors[J]. Cancer Sci, 2019, 110(7): 2180 - 2188
 - 7 Guo W, Zhang J, Zhang D, *et al.* Polymorphisms and expression pattern of circular RNA circ - ITCH contributes to the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(29): 48169 - 48177
 - 8 Li F, Ma K, Sun M, *et al.* Identification of the tumor - suppressive function of circular RNA ITCH in glioma cells through sponging miR - 214 and promoting linear ITCH expression[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(5): 1373 - 1386
 - 9 Ghasemi S, Emadi - Baygi M, Nikpour P. Down - regulation of circular RNA ITCH and circHIPK3 in gastric cancer tissues[J]. Turk J Med Sci, 2019, 49(2): 687 - 695
 - 10 Hu J, Wang L, Chen J, *et al.* The circular RNA circ - ITCH suppresses ovarian carcinoma progression through targeting miR - 145/RASA1 signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(1): 222 - 228
 - 11 Xu QY, Xie MJ, Huang J, *et al.* Effect of circ MTHFD2 on resistance to pemetrexed in gastric cancer through regulating expression of miR - 124[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(23): 10290 - 10299
 - 12 Ke Z, Xie F, Zheng C, *et al.* CircHIPK3 promotes proliferation and invasion in nasopharyngeal carcinoma by abrogating miR - 4288 - induced ELF3 inhibition[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1699 - 1706
 - 13 Pan JY, Bao XL, Zhu K. Circular RNA_LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma by repressing ROCK1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(22): 9915 - 9922
 - 14 Zhu L, Liu Y, Yang Y, *et al.* CircRNA ZNF609 promotes growth and metastasis of nasopharyngeal carcinoma by competing with microRNA - 150 - 5p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(7): 2817 - 2826
 - 15 Yang C, Yuan W, Yang X, *et al.* Circular RNA circ - ITCH inhibits bladder cancer progression by sponging miR - 17/miR - 224 and regulating p21, PTEN expression[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 19
 - 16 Luo L, Gao YQ, Sun XF. Circular RNA ITCH suppresses proliferation and promotes apoptosis in human epithelial ovarian cancer cells by sponging miR - 10a - alpha[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(23): 8119 - 8126
 - 17 Guo H, Zhu H, Zhang J, *et al.* TET1 suppresses colon cancer proliferation by impairing beta - catenin signal pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8): 12559 - 12565
 - 18 Wu J, Li H, Shi M, *et al.* TET1 - mediated DNA hydroxymethylation activates inhibitors of the Wnt/beta - catenin signaling pathway to suppress EMT in pancreatic tumor cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 348
 - 19 Xiang Z, Xu C, Wu G, *et al.* CircRNA - UCK2 increased TET1 inhibits proliferation and invasion of prostate cancer cells via sponge miRNA - 767 - 5p[J]. Open Med (Wars), 2019, 14: 833 - 842
 - 20 Chen LY, Huang RL, Chan MW, *et al.* TET1 reprograms the epithelial ovarian cancer epigenome and reveals casein kinase 2alpha as a therapeutic target[J]. J Pathol, 2019, 248(3): 363 - 376

(收稿日期:2019 - 12 - 22)

(修回日期:2020 - 01 - 03)

间歇性低氧大鼠肺内 TLR4 的表达及影响

邱 丹 余 勤

摘 要 目的 通过慢性间歇性低氧造成大鼠阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的模型,检测 TLR4 在肺内的表达,探讨 TLR4 的表达水平对肺部炎症及其他可能发生的病变的影响。**方法** 将 SPF 级健康雄性 Wistar 大鼠 32 只采用数字表法随机分为 4 组(每组 8 只),分别为 A 组(常氧组)、B 组(轻度低氧组,即氧浓度为 15%)、C 组(中度低氧组,即氧浓度为 9%)和 D 组(重度低氧组,即氧浓度为 6%)。造模 35 天后,取肺组织于光镜下观察大鼠肺组织形态学变化,免疫组化检测 TLR4 在各组大鼠肺组织中的表达水平。**结果** A 组肺组织未见明显异常,B、C、D 这 3 组肺泡间隔增厚,淋巴细胞浸润,部分伴有肺气肿改变,随缺氧程度增加

作者单位:730000 兰州大学第一临床医学院(邱丹);730000 兰州大学第一医院呼吸科(余勤)

通讯作者:余勤,电子信箱:YUQ701@163.com