

去泛素化酶 USP2 对米色脂肪产热功能的影响

徐跃洁 白宁宁 米日阿依·阿里木江 杨颖 潘洁敏

摘要 目的 探讨去泛素化酶 2 (ubiquitin - specific protease 2, USP2) 在白色脂肪棕色化过程中的作用及其潜在机制。**方法** 运用实时定量 PCR 和 Western blot 法检测 USP2 在小鼠代谢组织中的表达谱。检测米色脂肪细胞诱导分化过程中 (0、2、4、6、8 天) USP2 mRNA 和蛋白表达。建立小鼠白色脂肪棕色化模型,检测 USP2 mRNA 的表达。利用药物干预成熟脂肪细胞激活交感神经 - 肾上腺素通路,检测 USP2 mRNA 和蛋白表达。使用 USP2 特异性抑制剂 ML364 处理成熟米色脂肪细胞,检测产热相关基因的变化。**结果** USP2 在小鼠代谢器官中均有表达,且在肌肉中表达最高。USP2 在米色脂肪细胞自然分化过程中表达量逐渐增加。在寒冷刺激和游泳训练建立的小鼠白色脂肪棕色化模型中,其皮下腹股沟白色脂肪组织和肩胛部棕色脂肪组织中 USP2 的 mRNA 表达显著升高。利用 ISO 和 cAMP 干预成熟米色脂肪细胞后,USP2 mRNA 和蛋白表达明显升高。利用 USP2 特异性抑制剂 ML364 干预成熟米色脂肪细胞后,产热相关基因 mRNA 表达明显下调,UCP1 蛋白表达下降。**结论** USP2 参与米色脂肪细胞的发生、发展过程,抑制 USP2 的活性会影响其产热功能。

关键词 去泛素化酶 2 白色脂肪细胞 棕色脂肪细胞 米色脂肪细胞 棕色化

中图分类号 R589.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.07.008

Effect of Ubiquitin - specific Protease 2 in the Process of White Fat Browning. Xu Yuejie, Bai Ningning, Miriayi Alimujiang, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Diabetes Institutes, Shanghai 200233, China

Abstract Objective To explore the effect of ubiquitin - specific protease 2 (USP2) in the process of white fat browning and its underlying mechanism. **Methods** Real - time quantitative PCR (RT - qPCR) and Western blotting were used to detect the expression profile of USP2 in mouse metabolic tissues. The expression of USP2 mRNA and protein during the differentiation (0, 2, 4, 6, 8 day) of beige adipocytes was detected. The expression of USP2 mRNA in mouse white fat browning model by cold stimulation and exercise training was detected. Chemicals was used to interfere with mature beige adipocytes to activate the sympathetic nerve - adrenaline pathway, and then USP2 mRNA and protein expression was detected. Mature beige adipocytes was treated with USP2 specific inhibitor ML364, then the expression of genes related to thermogenesis was detected. **Results** USP2 was expressed in the metabolic organs of mice, and the expression was higher in muscle. The expression of USP2 increased gradually during the differentiation of beige adipocytes. The mRNA expression of USP2 in the inguinal subcutaneous white adipose tissue (iWAT) and interscapular brown adipose tissue (iBAT) were significantly increased in cold - treated and swim - treated mouse. When ISO and cAMP interfered with mature beige adipocytes, the expression of USP2 increased significantly. The thermogenesis related genes reduced significantly after the treatment of USP2 specific inhibitor ML364. **Conclusion** USP2 is involved in the occurrence and development of the browning process of white fat and inhibit the activity of USP2 can damage the function of thermogenesis.

Key words Ubiquitin - specific protease 2; White adipocyte; Brown adipocyte; Beige adipocyte; Browning

肥胖已经成为严峻的公共卫生危机之一,其起源于能量摄入和消耗的失衡^[1,2]。脂肪组织是调节全身能量稳态的关键器官。白色脂肪细胞是经典脂肪细胞之一,可储存体内多余的能量,导致肥胖。相反,棕色脂肪细胞因含有大量线粒体,以产热的形式消耗

能量,可对抗肥胖^[3]。白色脂肪细胞在寒冷、运动等条件下可转变为棕色脂肪细胞,这一过程称为白色脂肪棕色化。这种棕色脂肪细胞被称为米色脂肪细胞,其富含线粒体,高表达产热关键因子解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1),代谢活性更高^[4]。研究发现,成人体内棕色、米色脂肪组织的含量与 BMI 呈负相关,与肌肉含量呈正相关^[5]。因此,积极寻找参与白色脂肪组织棕色化过程的关键基因可能为肥胖的治疗提供新的思路和方向。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81670778)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科

通讯作者:潘洁敏,电子邮箱:lilypj@ hotmail.com

去泛素化酶 2 (ubiquitin - specific protease 2, USP2) 属于泛素 - 蛋白酶体系统, 在真核细胞中参与调控众多关键的生理过程, 包括细胞周期、应激反应、信号转导、转录激活和 DNA 修复等^[6]。既往研究表明, USP2 高表达于多种肿瘤, 如乳腺癌、前列腺癌和睾丸癌等, 通过使底物去泛素化参与肿瘤的生物过程^[7, 8]。近年来有研究者发现, USP2 还参与葡萄糖代谢通路, 具有改善胰岛素抵抗的作用^[9]。然而, 尚无研究关注 USP2 在脂肪细胞中的作用。因此, 本研究拟通过体外研究, 探讨 USP2 在白色脂肪细胞棕色化过程中的作用及潜在机制。

材料与方 法

1. 材料: C57BL/6J 雌性小鼠购自上海斯莱克实验动物有限公司。DMEM 培养基、胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS)、青 - 链霉素、胰酶购自美国 Gibco 公司。II 型胶原酶、牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA)、3 - 异丁基 - 1 - 甲基次黄嘌呤 (3 - isobuty - 1 - methylxanthine, IBMX)、地塞米松 (dexamethasone, DEX)、罗格列酮 (rosiglitazone)、三碘甲状腺氨酸 (T_3)、异丙肾上腺素 (isoproterenol, ISO)、环磷酸腺苷 (cAMP) 购自美国 Sigma 公司。TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 公司。反转录试剂购自日本 TaKaRa 公司。SYBR green PCR 混合液购自南京诺唯赞公司。RIPA 裂解液、蛋白酶抑制剂 PMSF、BCA 蛋白定量试剂盒购自上海碧云天公司。PVDF 转印膜、ECL 发光液购自美国 Millipore 公司。USP2 抗体购自武汉 Proteintech 公司。UCP1 抗体购自英国 Abcam 公司。tubulin 抗体购自北京全式金公司。抗兔二抗抗体购自美国 CST 公司。

2. 小鼠皮下前脂肪细胞的分离和培养: 取 6 只 SPF 级 6 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠, 颈椎脱臼法处死后于 75% 乙醇溶液浸泡 10min, 在超净工作台内小心取出小鼠腹股沟皮下白色脂肪组织并置于冰冷的 DMEM 中。用眼科剪将组织剪至肉糜状, 转移至预先配好的组织消化液中 (20ml DMEM + 0.3g BSA + 0.04g II 型胶原酶), 然后置于 37℃ 摇床, 250r/min 消化 1h。待脂肪组织完全消化后, 冰上放置 10min, 经 40 μ m 的细胞筛过滤转移至 50ml 离心管中, 2400r/min 离心 10min; 弃去上清, 用 DMEM 重悬沉淀, 2400r/min 离心 10min 去油。弃去上清, 用完全培养基 (DMEM + 10% FBS + 1% 青 - 链霉素) 吹打均匀后铺板, 置于 37℃、5% CO_2 细胞培养箱培养。隔天换液, 密切观察细胞状态和密度。

3. 小鼠皮下前脂肪细胞的诱导分化: 将分离所得的小鼠前脂肪细胞均匀接种于 24 孔板中, 约 2 ~ 3 天细胞生长至接触抑制后, 加入米色诱导液 A (完全培养基 + 0.5mmol/L IBMX + 1 μ mol/L DEX + 1.7 μ mol/L 胰岛素 + 10 μ mol/L 罗格列酮 + 10nmol/L T_3)。2 天后, 更换为米色诱导液 B (完全培养基 + 1.7 μ mol/L 胰岛素 + 10 μ mol/L 罗格列酮 + 10nmol/L T_3)。之后继续使用诱导液 B 培养, 直至出现大量脂滴。

4. 小鼠冷刺激实验: 取 14 只 6 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠, 适应性喂养 2 周后随机分为两组: 常温、4℃ 冷刺激 24h, 每组 7 只。一笼 2 ~ 3 只小鼠, 垫料少许, 自由饮水和饮食。

5. 小鼠游泳训练实验: 取 20 只 6 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠, 适应性喂养两周后随机分为两组: 静息组和运动组, 每组 10 只。运动组进行游泳训练, 适应期 9 天, 训练期 14 天。适应期: 游泳 10 分/次, 每天 2 次。然后游泳时长每天递增 10min, 直至 90min, 共 9 天。训练期: 游泳 90min/次, 每天 2 次, 共 14 天。游泳时水温保持在 30℃。

6. Western blot 法检测蛋白表达水平: 采用预先加入蛋白酶抑制剂 PMSF 的 RIPA 裂解液提取蛋白, 经 BCA 蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度, 95℃ 加热变性。取 10 μ g 蛋白上样, 进行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 然后将蛋白湿转至硝酸纤维素膜上, 用 5% 的脱脂牛奶 (TBST 配制) 封闭 1h。一抗比例为 1:1000, 4℃ 摇床过夜孵育。次日 TBST 洗 3 次后用二抗室温孵育, 二抗比例为 1:2000。1h 后使用 TBST 洗 3 次后置于 Image Quant 凝胶图像分析仪中曝光。

7. RT - qPCR 检测 mRNA 表达水平: 使用 TRIzol 法提取总 RNA, 检测 RNA 浓度, 并进一步反转录为 cDNA。再以 36B4 作为内参, 以 cDNA 为模板, 通过 SYBR Green 检测各基因的相对表达。相关引物序列详见表 1。

8. 统计学方法: 应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析, 实验结果均符合正态分布和方差齐性, 并以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组采用独立样本 t 检验。使用 Graph Pad Prism 7.0 软件进行制图, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. USP2 在小鼠代谢相关组织中的表达: 小鼠棕色脂肪组织、皮下脂肪组织、内脏脂肪组织、肝脏、比目鱼肌和腓肠肌均表达 USP2, 且 USP2 在肌肉组织中表达水平最高 (图 1)。

表 1 RT-qPCR 引物序列

基因名称	上游引物(5'→3')	下游引物(3'→5')
USP2	AGAGGACATATTGGATGGTG	GGCAGTAGGCTGTATAAGTGG
UCP1	AGGCTTCCAGTACCATTAGGT	CTGAGTGAGGCAAAGCTGATTT
CIDEA	TGACATTCATGGGATTGCAGAC	CATGGTTTGAAGCTCGAAAAGGG
PGC1 α	TATGGAGTGACATAGAGTGTGCT	TATGGAGTGACATAGAGTGTGCT
36B4	AAGCGCGTCCTGGCATTGTCT	CCGCAGGGGCAGCAGTGGT

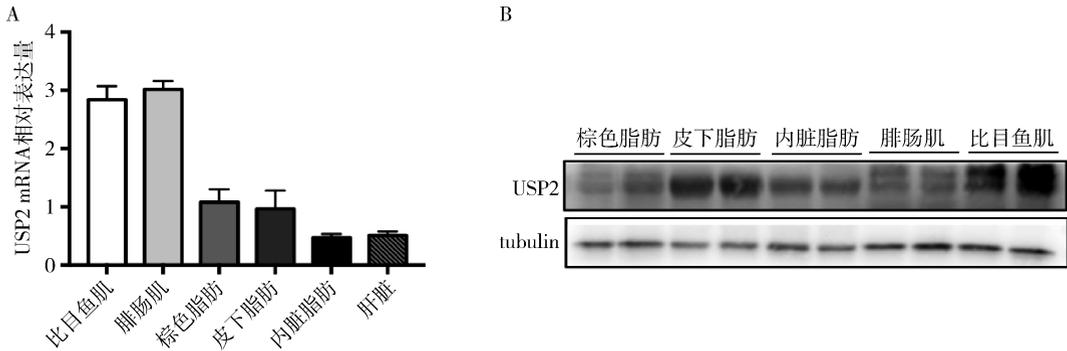


图 1 USP2 在小鼠代谢组织表达谱

A. USP2 的 mRNA 相对表达水平; B. USP2 的蛋白表达水平

2. USP2 的表达水平随着米色脂肪细胞的分化进程逐渐增加:结果显示,USP2 的 mRNA 表达水平从分化的第 2 天起逐渐增加,并在第 8 天到达顶峰,其

顶峰表达水平约是第 0 天时的 7 倍(图 2A)。Western blot 法检测结果表明,与第 0 天比较,USP2 的蛋白质表达量在分化过程中逐渐增加(图 2B)。

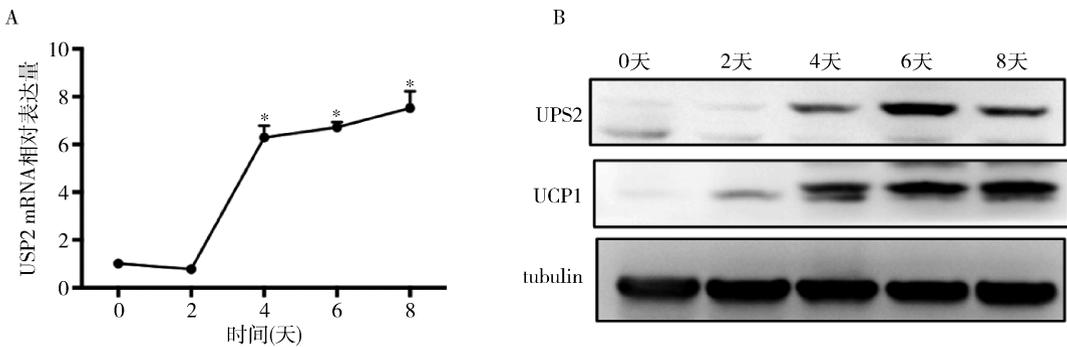


图 2 USP2 在米色脂肪分化过程中的表达

A. USP2 的 mRNA 相对表达水平; B. USP2 的蛋白表达水平;与 0 天比较, * $P = 0.000$

3. USP2 随着小鼠白色脂肪棕色化过程表达量增加;构建了寒冷刺激小鼠白色脂肪棕色化的模型。在皮下白色脂肪和肩胛部棕色脂肪中,寒冷刺激使 USP2 的 mRNA 表达升高(图 3 中 A、B)。同样,利用游泳运动小鼠白色脂肪棕色化模型,笔者发现在白色脂肪和棕色脂肪中,运动刺激使 USP2 的 mRNA 表达水平明显升高(图 3 中 C、D)。

1 $\mu\text{mol/L}$ ISO 干预细胞 3h、6h、12h 后,USP2 的 mRNA 表达量显著增加,而在 24h 时回落至基线水平(图 4A)。在蛋白质水平,ISO 处理 24h 后,可以观察到细胞中 USP2 的蛋白质表达量明显升高,与 UCP1 的变化一致(图 4B)。0.5 mmol/L cAMP 处理细胞 3h、6h 后,USP2 的 mRNA 表达量显著增加,而在 12h 回落至基线以下(图 4C)。在蛋白水平可以观察到 USP2 随着 cAMP 作用时间的延长而增加(图 4D)。

4. 米色脂肪细胞中 USP2 的表达响应交感神经肾上腺素信号通路:结果显示,与对照组比较,

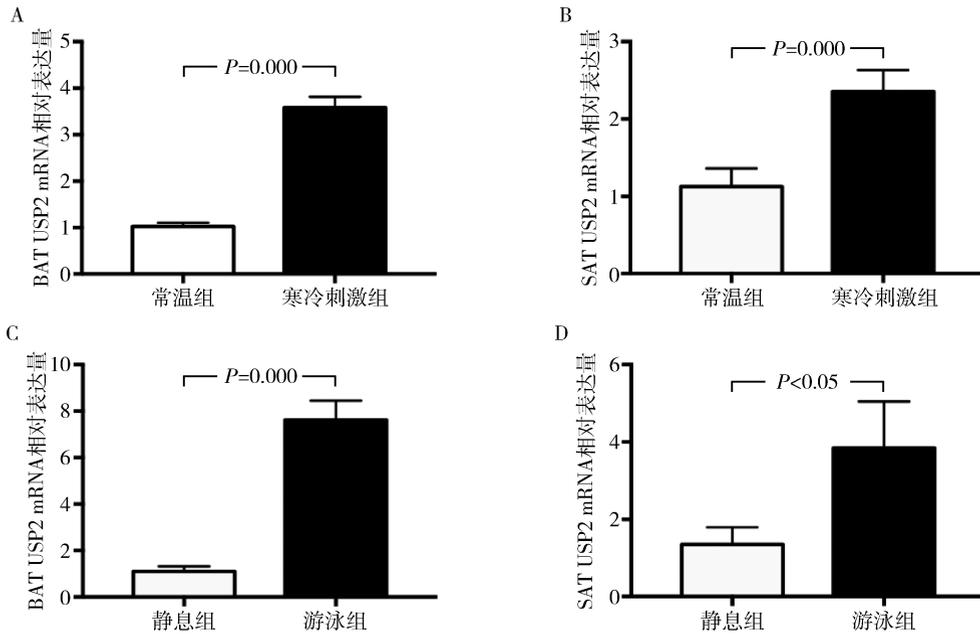


图3 USP2在白色脂肪棕色化动物模型中的表达变化

A. 寒冷刺激24h小鼠棕色脂肪 USP2 的 mRNA 相对表达水平; B. 寒冷刺激24h小鼠皮下白色脂肪 USP2 的 mRNA 相对表达水平; C. 游泳训练小鼠棕色脂肪 USP2 的 mRNA 相对表达水平; D. 游泳训练小鼠皮下白色脂肪 USP2 的 mRNA 相对表达水平

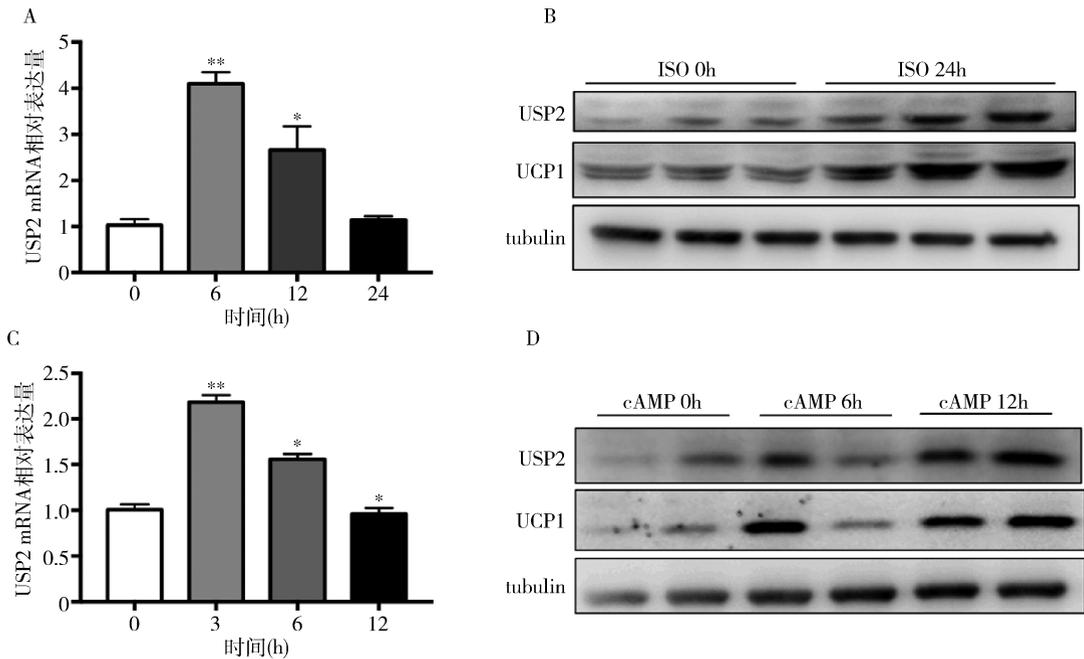


图4 USP2在beige细胞ISO/cAMP干预后的表达

A. ISO处理米色脂肪细胞不同时间, USP2 的 mRNA 表达水平变化; B. ISO处理米色脂肪细胞24h, USP2 的蛋白表达变化; C. cAMP处理米色脂肪细胞不同时间, USP2 的 mRNA 表达水平变化; D. cAMP处理米色脂肪细胞6h和12h, USP2 的蛋白表达变化。

与对照组比较, * P < 0.05, ** P < 0.01

5. USP2 特异性抑制剂 ML364 抑制产热相关基因表达; 使用 USP2 特异性抑制剂 ML364 2.5 μmol/L 处理成熟米色脂肪细胞24h后, 产热相关基因 UCP1、

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1α (peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α, PGC1α)、细胞凋亡诱导 DFFA 样因子 a (cell

death inducing DFFA like effector a, CIDEA) 的 mRNA 表达水平显著下调(图 5A)。而 Western blot 法

检测结果也显示,UCP1 在药物处理组的蛋白质表达量明显下降(图 5B)。

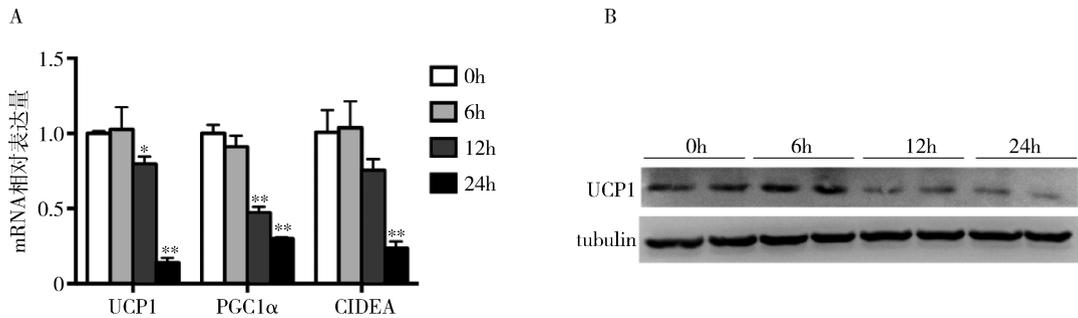


图 5 USP2 特异性抑制剂 ML364 干预米色脂肪细胞,产热基因的变化

A. 2.5 μmol/L ML364 干预米色脂肪细胞不同时间,产热相关基因的变化;B. 2.5 μmol/L ML364 干预米色脂肪细胞不同时间,UCP1 的蛋白质表达变化;与 0h 比较,* P < 0.01,** P = 0.000

讨 论

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)掌控细胞内 80%~90% 蛋白质的降解,是调节细胞功能和维持蛋白质平衡的核心^[10]。既往关于泛素-蛋白酶体系统的研究主要集中在肿瘤发生和发展方面,很少涉及能量代谢。近年来有研究者关注到 UPS 在糖脂代谢相关通路中的作用。Gao 等^[11]研究发现,USP7 通过介导组蛋白乙酰转移酶的去泛素化来调节早期成脂作用。Coyne 等^[12]研究发现,USP19 全身敲除小鼠的白色脂肪明显减少,且在高脂诱导时与野生型小鼠比较,具有更好的代谢表型。同时也有研究指出,USP2 可以通过控制肝糖异生、肝胆固醇摄取、脂肪组织炎症和全身胰岛素敏感度来影响能量代谢^[9,13]。

米色脂肪细胞产热激活主要依赖于肾上腺髓质和脂肪组织自身交感神经末梢释放的去甲肾上腺素^[14]。去甲肾上腺素通过 β₃ 肾上腺素能受体激活 cAMP-PKA 信号通路,促进 PGC1α 和 UCP1 的表达,进而介导产生米色脂肪,发挥适应性产热功能^[15]。多种条件如寒冷刺激、运动刺激或肾上腺素能药物 CL316243 能够激活白色脂肪组织中的肾上腺素能信号通路,进而诱发白色脂肪棕色化过程^[16]。为了验证 USP2 是否参与米色脂肪细胞的生成过程,笔者从小鼠皮下白色脂肪组织中提取出前脂肪细胞,将其诱导分化为成熟米色脂肪细胞,并用实时定量 PCR 和 Western blot 法实验分析 USP2 在第 0、2、4、6 和 8 天的表达水平。本研究发现,在小鼠受到寒冷、运动等刺激时,皮下腹股沟白色脂肪产热激活,在此过程中 USP2 的表达也显著升高,提示 USP2 可能参与白色

脂肪棕色化过程。而在细胞水平,USP2 随着米色脂肪细胞的分化表达逐渐增加。交感神经产生的去甲肾上腺素可以激活 β₃ 肾上腺素受体,提高 cAMP 的浓度,因此增强蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的活性,从而促进细胞表达产热相关基因。为了验证 USP2 参与白色脂肪棕色化的过程是否与交感神经信号通路相关,笔者分别使用 ISO 和 cAMP 药物干预处理成熟米色脂肪细胞,在此基础上观察 USP2 的表达变化。ISO 和 cAMP 能明显上调 USP2 的表达水平,表明 USP2 受交感神经-肾上腺素信号通路调控。UCP1 是解偶联蛋白,能够解偶联线粒体氧化磷酸化和 ATP 合成酶,在产热过程中发挥关键作用。PGC1α 是棕色脂肪细胞发育与功能的重要转录调控因子。CIDEA 可以促进脂肪细胞产热和脂解功能^[17]。使用 USP2 特异性抑制剂 ML364 干预成熟米色脂肪细胞后,CIDEA、PGC1α 和 UCP1 显著下调,提示米色脂肪细胞的产热功能受损。因此,本研究利用 ML364 从化学小分子层面验证了 USP2 的功能与米色脂肪细胞的产热过程之间的密切相关性。

综上所述,本研究表明 USP2 在白色脂肪棕色化和米色脂肪产热过程中可能扮演重要角色,这为泛素-蛋白酶体系统在脂肪重塑过程中的作用提供了新证据。未来的研究还需要进一步从动物和临床研究层面深入探索 USP2 参与调节机体能量代谢稳态的机制,为治疗肥胖提供有力的依据。

参 考 文 献

- 1 Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(5): 288-298
- 2 Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity [J]. Cir-

- ulation, 2012, 126(1): 126 - 132
- 3 Chondronikola M, Sidossis LS. Brown and beige fat: from molecules to physiology [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(1): 91 - 103
 - 4 Wu J, Bostrom P, Sparks LM, *et al.* Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human [J]. *Cell*, 2012, 150(2): 366 - 376
 - 5 Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity - associated diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(9): 639 - 660
 - 6 Zhu HQ, Gao FH. The Molecular mechanisms of regulation on USP2' s alternative splicing and the significance of its products [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(12): 1489 - 1496
 - 7 Davis MI, Prangani R, Fox JT, *et al.* Small molecule inhibition of the ubiquitin - specific protease USP2 accelerates cyclin D1 degradation and leads to cell cycle arrest in colorectal cancer and mantle cell lymphoma models [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(47): 24628 - 24640
 - 8 Zhang J, Liu S, Li Q, *et al.* The deubiquitylase USP2 maintains ErbB2 abundance via counteracting endocytic degradation and represents a therapeutic target in ErbB2 - positive breast cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(9): 2710 - 2725
 - 9 Saito N, Kimura S, Miyamoto T, *et al.* Macrophage ubiquitin - specific protease 2 modifies insulin sensitivity in obese mice [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2017, 9: 322 - 329
 - 10 Ciechanover A. The ubiquitin proteolytic system and pathogenesis of human diseases: a novel platform for mechanism - based drug targeting [J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31(2): 474 - 481
 - 11 Gao Y, Koppen A, Rakhshandehroo M, *et al.* Early adipogenesis is regulated through USP7 - mediated deubiquitination of the histone acetyltransferase TIP60 [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(1): 1 - 10
 - 12 Coyne ES, Bedard N, Wykes L, *et al.* Knockout of USP19 deubiquitinating enzyme prevents muscle wasting by modulating insulin and glucocorticoid signaling [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(8): 2966 - 2977
 - 13 Molusky MM, Li S, Ma D, *et al.* Ubiquitin - specific protease 2 regulates hepatic gluconeogenesis and diurnal glucose metabolism through 11beta - hydroxysteroid dehydrogenase 1 [J]. *Diabetes*, 2012, 61(5): 1025 - 1035
 - 14 Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(1): 24 - 36
 - 15 Cao Q, Jing J, Cui X, *et al.* Sympathetic nerve innervation is required for beigeing in white fat [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(6): e14031
 - 16 Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, *et al.* A creatine - driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat [J]. *Cell*, 2015, 163(3): 643 - 655
 - 17 Jash S, Banerjee S, Lee MJ, *et al.* CIDEA transcriptionally regulates UCP1 for browning and thermogenesis in human fat cells [J]. *iScience*, 2019, 20: 73 - 89

(收稿日期: 2020 - 02 - 10)

(修回日期: 2020 - 02 - 25)

体重指数对阵发性心房颤动患者球囊冷冻消融术后远期疗效的影响

徐少洁 李海玲 郭荣 张敬莹 裴艳 唐恺

摘要 **目的** 探讨不同体重指数水平对阵发性心房颤动患者接受球囊冷冻消融治疗的长期疗效和消融术后影响因素。**方法** 连续入选 2016 年 1 月 ~ 2018 年 8 月成功行冷冻消融并符合入选标准的阵发性心房颤动患者 471 例。依据患者手术前基线 BMI 水平分为正常体重组 ($18.5\text{kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI} \leq 23.9\text{kg}/\text{m}^2$)、超重组 ($24.0\text{kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI} \leq 27.9\text{kg}/\text{m}^2$)、肥胖组 ($\text{BMI} \geq 28\text{kg}/\text{m}^2$)，术后平均随访时间为 20.5 ± 7.6 个月。分析比较各组患者的临床基线特征、随访期间术后复发率及 BMI 对球囊冷冻消融的预后的影响。**结果** 与正常体重组比较，超重组和肥胖组患者年龄更小，高密度脂蛋白 (HDL) 水平较低，左心房内径更大，高血压发生率也明显增高。平均随访 20.5 ± 7.6 个月后，共有 101 例 (21.4%) 患者复发。其中正常体重组 28 例 (17.3%)，超重组 46 例 (20.7%)，肥胖组 27 例 (31.0%)，3 组间比较差异有统计学意义 ($P = 0.039$)。Kaplan - Meier 曲线提示，阵发性心房颤动患者随着 BMI 水平增加，术后复发率明显增高 ($P = 0.032$)。COX 单因素分析显示，肥胖和左心房内径与心房颤动复发存在相关性 ($P < 0.05$)。校正其他混杂因素后，多因素分析显示，左心房内径 ($\text{HR} = 1.049$, 95% CI: 1.009 ~ 1.091, $P = 0.016$) 是心房颤动球囊冷冻消融术后复发的独立危险因素。**结论** 阵发性心房颤动患者行冷冻消融治疗，超重和肥胖的术后复发率明显高于正常体重

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81700291)

作者单位: 210029 南京医科大学上海十院临床医学院心血管内科 (徐少洁、唐恺); 200072 上海市第十人民医院 (同济大学附属第十人民医院) 心血管内科 (李海玲、郭荣、张敬莹、裴艳)

通讯作者: 李海玲, 电子信箱: 1986lihailing@tongji.edu.cn; 唐恺, 电子信箱: doctortangkai@sina.com