

# miR-204-5p 通过调控 IL-11 对甲状腺乳头状癌细胞恶性生物学行为的机制研究

王玉文 周雅琪 宋宗义 赵永丽

**摘要** 目的 探讨 miR-204-5p 在甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 中的角色和生物学行为。方法 qRT-PCR 用于检测 PTC 细胞中 miR-204-5p 的表达水平, TPC-1 细胞分别转染 miR-204-5p 或 miR-neg 观察两组生物学功能的变化。MTT 用于检测细胞增殖; 流式细胞术用于检测细胞凋亡水平和周期分布。生物信息学 TargetScanHuman 7.1 用于预测靶点序列, 双荧光素酶报告基因用于验证靶向位点。TPC-1 细胞分别转染 anti-miR-204-5p 或 anti-miR, qRT-PCR 和 Western blot 法用于检测 IL-11 的表达水平。**结果** miR-204-5p 在 PTC 细胞中低表达 ( $P < 0.05$ )。通过过表达 miR-204-5p 可抑制 TPC-1 细胞增殖 ( $P < 0.05$ ) 并诱导细胞周期停滞 ( $P < 0.05$ ) 和细胞凋亡 ( $P < 0.05$ )。miR-204-5p 可直接结合 IL-11 mRNA 的 3'-UTR 并且两者之间存在负性调节关系 ( $P < 0.05$ )。**结论** miR-204-5p 通过调节 IL-11 表达在 TPC-1 细胞中充当肿瘤抑制因子, 发挥抑制细胞增殖和促进细胞周期阻滞和凋亡的作用。

**关键词** 甲状腺乳头状癌 miR-204-5p IL-11

中图分类号 R285.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.011

**Role of miR-204-5p in the Biological Behavior in Papillary Thyroid Carcinoma Cells through Regulating IL-11.** WANG Yuwen, ZHOU Yaqi, SONG Zongyi, et al. Department of Pathology, Jiaozuo Second People's Hospital, Henan 454001, China

**Abstract Objective** To explore the role and biological function of miR-204-5p in PTC. **Methods** qRT-PCR was used to detect the expression level of miR-204-5p in PTC cells. TPC-1 cells were transfected with miR-204-5p or miR-neg to observe the changes in biological functions. MTT was used to detect cell proliferation. Flow cytometry was used to explore cell apoptosis and cycle distribution. Bioinformatics TargetScanHuman 7.1 was used to predict the target sequence and the dual luciferase reporter gene was carried out to verify the target site. After TPC-1 cells being transfected with anti-miR-204-5p or anti-miR, cells were detected the expression level of IL-11 by qRT-PCR and Western blot. **Results** miR-204-5p was low expressed in PTC cells ( $P < 0.05$ ). Overexpression of miR-204-5p can inhibit the proliferation ( $P < 0.05$ ) and induce cell cycle arrest ( $P < 0.05$ ) and apoptosis ( $P < 0.05$ ) in TPC-1 cells. miR-204-5p can directly bind to the 3'-UTR of IL-11 mRNA and there was a negative regulatory relationship ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** miR-204-5p acts as a tumor suppressor in TPC-1 cells by regulating the expression of IL-11, inhibiting cell proliferation and promoting cell cycle arrest and apoptosis.

**Key words** Papillary thyroid carcinoma; miR-204-5p; IL-11

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是甲状腺恶性肿瘤中最常见的组织类型, 其发生率在过去几十年中一直在稳步上升<sup>[1,2]</sup>。尽管大多数病例具有良好的预后和治疗反应, 但高达 30% 的患者在 10 年内出现局部复发或远处转移<sup>[3]</sup>。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一组具有 18 ~ 25 个序列, 没有编码能力的单链 RNA, 可以通过与目标 mRNA 的 3' 非翻译区 (untranslated region, UTR) 结合, 参

与转录后基因表达<sup>[4]</sup>。miRNA 调节细胞周期及多种基本生理过程, 包括细胞凋亡、增殖、迁移、侵袭和分化, 并且 miRNA 表达或功能在各种恶性肿瘤 (包括 PTC 在内的) 中失调<sup>[5,6]</sup>。miR-204-5p 通过靶向 HMGB1 抑制甲状腺乳头状癌 K1 细胞增殖、侵袭和迁移<sup>[7]</sup>。最近的基因芯片的测序结果显示 miR-204-5p 在 PTC 中下调<sup>[8]</sup>。然而, miR-204-5p 在 PTC 中的生物学功能和潜在机制未知。

白细胞介素 11 (interleukin 11, IL-11) 是一种属于多功能 IL-6 细胞因子家族的造血细胞因子, 在肿瘤的发生、发展和转移中起重要作用<sup>[9,10]</sup>。IL-11 的高表达对乳腺癌、胃癌和细胞性肾细胞癌等恶性肿瘤

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20200824)

作者单位: 454001 焦作市第二人民医院病理科

通信作者: 王玉文, 电子邮箱: i09dun@163.com

细胞的增殖和侵袭具有促进作用<sup>[11-13]</sup>。本研究旨在探讨 miR - 204 - 5p 在 PTC 中抗癌角色和生物学功能。

### 材料与amp;方法

1. 主要试剂和仪器: DMEM 培养基购自美国 Thermo Scientific 公司; psiCHECK - 2 荧光素酶载体购自美国 Promega 公司; miR - 204 - 5p 模拟物 (miR - 204 - 5p)、miR - 204 - 5p 阴性对照 (miR - neg)、miR - 204 - 5p 抑制剂 (anti - miR - 204 - 5p) 和抑制剂对照 (anti - miR - neg) 购自南京凯基生物科技发展有限公司; Lipofectamine 3000 购自美国 Invitrogen 公司; 聚凝胺购自美国 Sigma 公司; miRNeasy Mini 试剂盒购自德国 Qiagen 公司; SuperScript III 反转录试剂盒购自美国 Invitrogen 公司; ABI 7900HT 荧光定量 PCR 仪购自美国 Applied Biosystems 公司; SYBR Premix Ex Taq II 购自中国大连 TaKaRa 公司; MTT 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司; IX81 倒置显微镜购自日本 Olympus 公司; FACScan 流式细胞仪购自美国 BD Biosciences 公司; Annexin V - FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒购自美国 BD Biosciences 公司; 双荧光素酶报告系统购自美国 Promega 公司; BCA 试剂盒购自北京索莱宝生物工程有限公司; 白细胞介素 11 (interleukin 11, IL - 11)、甘油醛 - 3 - 磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde - 3 - phosphate dehydrogenase, GAPDH) 购自英国 Abcam 公司; 辣根过氧化物酶偶联的山羊抗兔 IgG 购自美国 Santa Cruz Biotechnology 公司; ECL 发光系统购自美国 Amersham Biosciences 公司。

2. 细胞培养: 人 PTC 细胞系 (TCP - 1 和 BC-PAP)、人甲状腺正常细胞 NTHY - ORI 3 - 1 和 HEK293T 购自美国 ATCC 细胞库, 在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中于 37℃ 和 5% CO<sub>2</sub> 中培养。

3. 载体构建: miR - 204 - 5p、miR - neg、anti - miR - 204 - 5p 和 anti - miR - neg 从商业公司获得, 并通过测序验证结果。根据说明书, Lipofectamine 3000 用于转染。转染序列如下: miR - 204 - 5p: 5' - UUUUUUUUGUCAUCCUAUGCCU - 3'; anti - miR - 204 - 5p: 5' - AGGCAUAGGAUGACAAAGGGAA - 3'。

4. 慢病毒转染: 将含有 pre - miR - 204 - 5p 的 450bp 片段克隆到 pWPXL 载体中以生成 pWPXL - miR - 204。使用 Lipofectamine 3000 将 pWPXL 或 pWPXL - miR - 204 - 5p 构建体与所对应的包装质粒 psPAX2 或 pMD2G 共转染到 HEK293T 细胞中, 48h 后收集病毒颗粒。TCP - 1 细胞用含有 8mg/ml 聚凝

胺的重组慢病毒转染。通过 qRT - PCR 检测稳定的转染基因表达。

5. qRT - PCR: 根据制造商的说明, 使用 miRNeasy Mini 试剂盒提取总 RNA 和 miRNA。SuperScript III 反转录试剂盒用于将 RNA 转录成 cDNA, 并在 ABI 7900HT 荧光定量 PCR 仪上使用 SYBR Premix Ex Taq II 进行 qRT - PCR。将靶基因表达水平标准化为内部对照 (U6 或 GAPDH) 的水平, 并由  $2^{-\Delta\Delta CT}$  计算比较差异。引物序列如下: miR - 204 - 5p 上游引物: 5' - ACAATTGAACGTCCCTTTGCC - 3', 下游引物: 5' - CTCAACTGGTGTCTGGGA - 3'; IL - 11 上游引物: 5' - GGGAATTTGTCCCTCTGGCA - 3', 下游引物: 5' - CTGGGACTTAAGACCTCCAGC - 3'; GAPDH 上游引物: 5' - GCAACTAGGATGGTGTGGCT - 3', 下游引物: 5' - TCCCATTCCCCAGCTCTCATA - 3'; U6 上游引物: 5' - CTAGATAATGGTGTCTGATAGATGGA - 3', 下游引物: 5' - CGGTATAGCTGGACGCTCTG - 3'。

6. 细胞增殖和平板克隆试验: 使用 MTT 法测定法评估细胞活力, 具体参照文献所述<sup>[14]</sup>。简而言之, 将  $2 \times 10^3$  个细胞培养在 96 孔板中, 并在 24、48、72 和 96h 用 20ml MTT (0.5mg/ml) 染色 4h。弃上清液, 每孔加入 200ml DMSO 溶解沉淀。在 490nm 处测量吸光度。对于平板克隆试验, 将细胞以  $2 \times 10^2$  个/孔接种在 6 孔板中并生长 2 周。形成的菌落用 PBS 洗涤, 甲醇固定, 0.5% 结晶紫染色。在 IX81 倒置显微镜下计数菌落数。

7. 细胞周期和细胞凋亡分析: 对于细胞周期分析, 收集  $2 \times 10^5$  个转染细胞, 用 70% 乙醇固定并在 4℃ 下孵育过夜。洗涤后, 细胞用 RNase A (100mg/ml) 处理 30min, 然后用 PI (50mg/ml) 在暗室中染色 30min。使用 FACScan 流式细胞仪分析细胞周期分布。使用 Annexin V - FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒评估细胞凋亡。

8. 双荧光素酶报告基因分析: HEK293T 细胞在 96 孔板中培养, 并用 50ng 野生型 (WT) 或突变 (MUT) IL - 11 3' - UTR 构建体或 50mmol/L miR - neg 或 miR - 204 - 5p mimic 共转染。48h 后收集细胞, 并用双荧光素酶报告系统测量海肾荧光素酶活性。

9. Western blot 法检测: 裂解细胞并使用 BCA 法测量蛋白质浓度。变性蛋白 30mg 通过 12% SDS - PAGE 分离并转移到 PVDF 膜上, 用 5% 脱脂牛奶在 Tris 缓冲盐水中室温封闭 1h, 并与一抗孵育 IL - 11

和 GAPDH 在 4℃ 过夜,然后在常温下孵育二抗辣根过氧化物酶偶联的山羊抗兔 IgG。通过化学 ECL 发光显影蛋白质条带。

10. 统计学方法:使用 SPSS 24.0 统计学软件对实验数据进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两间比较采用 *LSD-t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. miR-204-5p 在 TPC-1 和 BCPAP 细胞中表达下调:笔者评估了正常人甲状腺细胞 NTHY-ORI 3-1 和两种 PTC 细胞中 miR-204-5p 的表达水平。qRT-PCR 的结果显示,与正常细胞比较,TPC-1 和 BCPAP 细胞系中的 miR-204-5p 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ,图 1)。这些数据表明 miR-204-5p 在 PTC 细胞中显著下调。

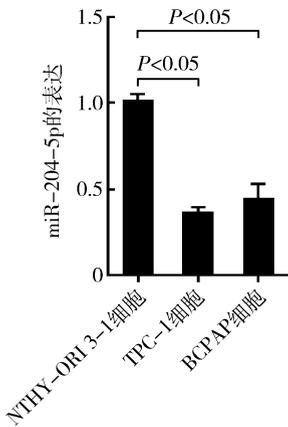


图 1 miR-204-5p 在 TPC-1 和 BCPAP 细胞中表达下调

2. miR-204-5p 抑制 TPC-1 细胞增殖:由于 miR-204-5p 在 TPC-1 的表达水平更低,因此笔者选择 TPC-1 进行后续试验。随后笔者探索了 miR-204-5p 在 TPC-1 细胞中的生物学功能。TPC-1 细胞用表达带有 miR-204-5p 或者 miR-neg 的慢病毒感染,qRT-PCR 验证显示,miR-204-5p 在转染细胞中的表达显著增加 ( $P < 0.05$ ,图 2)。MTT 结果显示,与转染 miR-neg 细胞比较,细胞存活率明显降低 ( $P < 0.05$ ,图 3A),并且在平板克隆试验中也显示了转染 miR-204-5p 可以降低细胞增殖率 ( $P < 0.05$ ,图 3B)。

3. miR-204-5p 促进 TPC-1 细胞凋亡和细胞周期阻滞:流式细胞术结果显示与 miR-neg 转染细胞比较,转染 miR-204-5p 增加了 TPC-1 的细胞

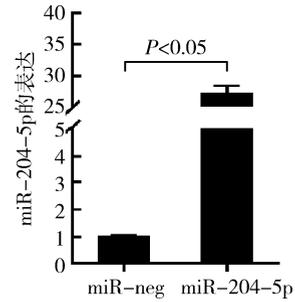


图 2 TPC-1 细胞过表达处理后 miR-204-5p 表达水平

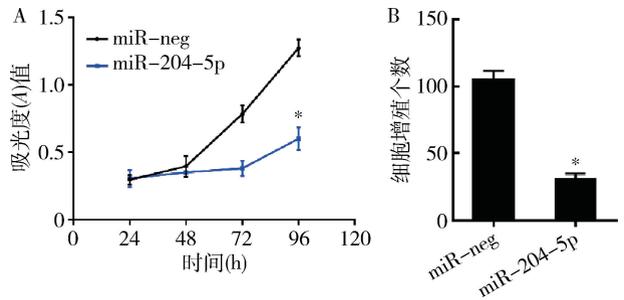


图 3 miR-204-5p 抑制 TPC-1 细胞增殖

A. 细胞增殖试验;B. 平板克隆试验;

与 miR-neg 组比较,\*  $P < 0.05$

凋亡率 ( $P < 0.05$ ,图 4A)。并上调  $G_0/G_1$  的比值 ( $P < 0.05$ ) 和降低了 S 期细胞的比例 ( $P < 0.05$ ,图 4B),表明 miR-204-5p 促进了 TPC-1 在  $S_2$  期的细胞阻滞。

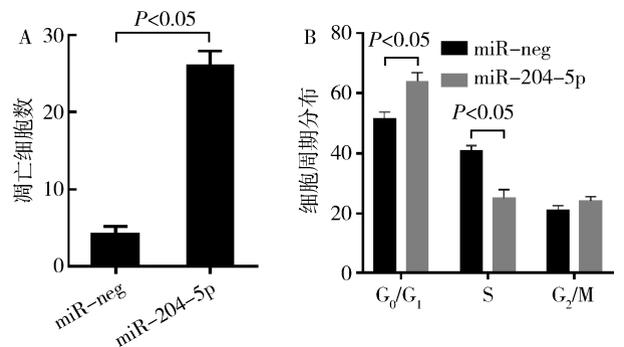


图 4 miR-204-5p 促进 TPC-1 细胞凋亡和细胞周期阻滞

A. 细胞凋亡试验;B. 细胞周期试验

4. miR-204-5p 通过靶向结合 3'-UTR 抑制 IL-11 表达:TargetScanHuman 7.1 预测了 IL-11 3'-UTR 与 miR-204-5p 存在高度保守的结合位点(图 5A)。双荧光素酶报告分析结果显示,miR-204-5p 的转染降低了野生型 IL-11 3'-UTR 的 HEK293T 细胞中的相对荧光素酶活性 ( $P < 0.05$ ),但

在转染了 3'-UTR 且 miR-204-5p 突变结合位点的细胞中,该活性基本未改变(图 5B)。

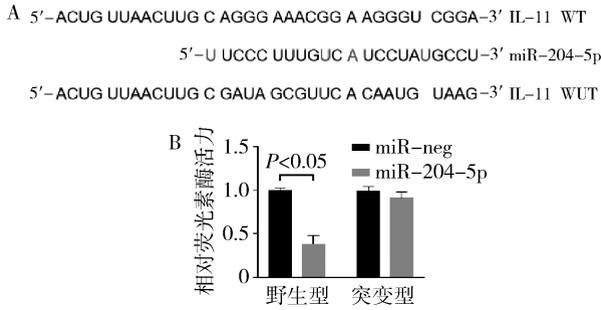


图 5 miR-204-5p 与 IL-11 3'-UTR 存在靶向关系

A. miR-204-5p 与 IL-11 3'-UTR 靶向序列;  
B. 双荧光素酶报告基因分析

5. miR-204-5p 与 IL-11 存在负性调节关系: qRT-PCR 的结果显示过表达 miR-204-5p 会降低 IL-11 mRNA 的水平 ( $P < 0.05$ ), 而敲减 miR-204-5p 则显示出相反的结果 ( $P < 0.05$ , 图 6), 与 mRNA 的结果一致, 蛋白表达也观察到了类似的结果。

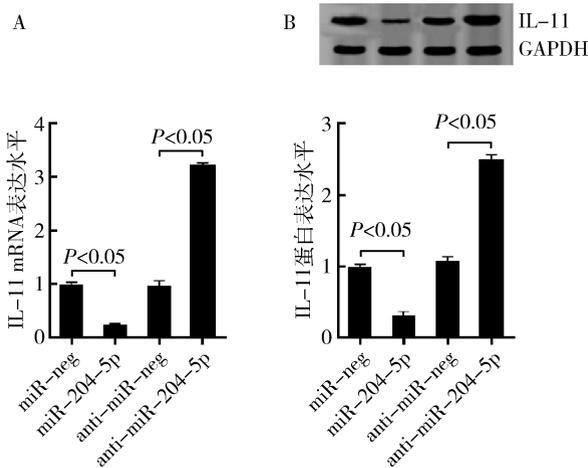


图 6 miR-204-5p 与 IL-11 存在负性调节关系

A. IL-11 mRNA 表达水平; B. IL-11 蛋白表达水平

### 讨 论

miRNA 通过调节靶基因表达在癌症的发生、发展中发挥关键作用,它们可以在功能上区分为促癌因子和抑癌因子<sup>[15,16]</sup>。作为一种肿瘤抑制因子,miR-204-5p 在结直肠癌中下调并与不良预后相关,过表达 miR-204-5p 可抑制结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭并诱导上皮间质转化<sup>[17]</sup>。miR-204-5p 可抑制子宫内膜癌细胞的克隆生长、迁移和侵袭以及移植瘤体的生长<sup>[18]</sup>。本研究中 miR-204-5p 在 PTC 细

胞中显著降低。生物学功能分析表明,miR-204-5p 可以抑制细胞活力和增殖能力,阻断细胞周期进程,增强细胞凋亡。

Wang 等<sup>[19]</sup>研究发现,IL-11 通过 NF- $\kappa$ B/miR-croRNA-204/血小板生成素调节轴促进了造血干细胞移植疗法在再生障碍性贫血小鼠模型中的治疗效果。miR-204-5p 可以影响食管癌细胞和小鼠模型中的增殖、侵袭、凋亡和细胞周期<sup>[20]</sup>。既往研究显示,IL-11 与 miR-204-5p 存在负性调节关系。Tang 等<sup>[20]</sup>研究表明,miR-204-5p 与 IL-11 的表达呈负相关,而 IL-11 的过表达逆转了 miR-204-5p 在细胞系中的癌症抑制作用。Liang 等<sup>[21]</sup>研究显示,IL-11 是 miR-204-5p 的下游靶标,lncRNA 脱氧鸟苷激酶反义 RNA1 (lncRNA deoxyguanosine kinase antisense RNA1, DGUOK-AS1) 可以保护 IL-11 免受 miR-204-5p 介导的降解,从而起到促进乳腺癌的发展进程。在本研究中,笔者通过生物信息学预测和荧光素酶活性测定证实 IL-11 是 miR-204-5p 的靶标。发现通过过表达或敲减 miR-204-5p 的表达分别可以引起 IL-11 的下调或者上调,这表明了二者之前存在负性调节关系。在随后的研究中笔者还会在其他类型的 PTC 细胞上进行评估 miR-204-5p 的生物学功能并进行在体荷瘤实验。

综上所述,miR-204-5p 作为肿瘤抑制因子,可能通过调控下游靶基因 IL-11 的表达来调控 PTC 细胞的生物学行为。结果表明,miR-204-5p 可能是一种有用的诊断标志物和潜在的治疗分子。

### 参 考 文 献

- 1 Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, *et al.* Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 450-460
- 2 Weeks KS, Kahl AR, Lynch CF, *et al.* Racial/ethnic differences in thyroid cancer incidence in the United States, 2007-2014 [J]. *Cancer*, 2018, 124(7): 1483-1491
- 3 Yu J, Deng Y, Liu T, *et al.* Lymph node metastasis prediction of papillary thyroid carcinoma based on transfer learning radiomics[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4807
- 4 Kim M, Civin CI, Kingsbury TJ. microRNAs as regulators and effectors of hematopoietic transcription factors[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2019, 10(5): e1537
- 5 Mollaei H, Safaralizadeh R, Rostami Z. MicroRNA replacement therapy in cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12369-12384
- 6 Vishnoi A, Rani S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1509: 1-10
- 7 郝军舰, 郝丽娟. miR-204-5p 通过靶向 HMGB1 抑制甲状腺乳头状癌 K1 细胞增殖、侵袭和迁移[J]. 第三军医大学学报,

- 2019, 41(16): 1559 – 1565
- 8 Swierniak M, Wojcicka A, Czetwertynska M, *et al.* In – depth characterization of the microRNA transcriptome in normal thyroid and papillary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 1401 – 1409
  - 9 Negahdaripour M, Nezafat N, Ghasemi Y. A panoramic review and in silico analysis of IL – 11 structure and function [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 32: 41 – 61
  - 10 Xu DH, Zhu Z, Wakefield MR, *et al.* The role of IL – 11 in immunity and cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 373(2): 156 – 163
  - 11 Cai WL, Huang WD, Li B, *et al.* MicroRNA – 124 inhibits bone metastasis of breast cancer by repressing Interleukin – 11 [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 9
  - 12 Buzzelli JN, O’Connor L, Scurr M, *et al.* Overexpression of IL – 11 promotes premalignant gastric epithelial hyperplasia in isolation from germline gp130 – JAK – STAT driver mutations [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 316(2): 251 – 262
  - 13 Pan D, Xu L, Liu H, *et al.* High expression of interleukin – 11 is an independent indicator of poor prognosis in clear – cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(5): 592 – 597
  - 14 任风海, 朱开彬, 王彦博, 等. NFATc1 对人肺腺癌细胞增殖、凋亡和侵袭能力的影响 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2021, 35(5): 402 – 407
  - 15 Fasoulakis Z, Daskalakis G, Diakosavvas M, *et al.* MicroRNAs determining carcinogenesis by regulating oncogenes and tumor suppressor genes during cell cycle [J]. *Microna*, 2020, 9(2): 82 – 92
  - 16 Barbato S, Solaini G, Fabbri M. MicroRNAs in oncogenesis and tumor suppression [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2017, 333: 229 – 268
  - 17 薛无涯, 王舰梅, 夏天, 等. miR – 204 – 5p 对结直肠癌细胞增殖、侵袭、迁移及上皮间质转化的影响 [J]. *西南医科大学学报*, 2018, 41(2): 104 – 110
  - 18 Bao W, Wang HH, Tian FJ, *et al.* A TrkB – STAT3 – miR – 204 – 5p regulatory circuitry controls proliferation and invasion of endometrial carcinoma cells [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 155
  - 19 Wang Y, Niu ZY, Guo YJ, *et al.* IL – 11 promotes the treatment efficacy of hematopoietic stem cell transplant therapy in aplastic anemia model mice through a NF – κB/microRNA – 204/thrombopoietin regulatory axis [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(12): e410
  - 20 Tang J, Li Z, Zhu Q, *et al.* MiR – 204 – 5p regulates cell proliferation, invasion, and apoptosis by targeting IL – 11 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 3043 – 3055
  - 21 Liang Y, Ye F, Wang Y, *et al.* DGUOK – AS1 acts as a tumor promoter through regulating miR – 204 – 5p/IL – 11 axis in breast cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1079 – 1091

(收稿日期: 2021 – 10 – 22)

(修回日期: 2021 – 12 – 06)

# 大麻素 II 型受体通过 AMPK – mTOR – p70S6K 通路抑制泡沫细胞形成

张宗祥 方迪龙

**摘要** **目的** 探究大麻素 II 型受体 (cannabinoid receptor 2, CB2R) 在抗动脉粥样硬化中的作用和机制。**方法** 利用佛波酯 (phorbol 12 – myristate 13 – acetate, PMA) 诱导 THP – 1 细胞分化为 THP – 1 巨噬细胞。通过氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, oxLDL) 诱导 THP – 1 巨噬细胞形成泡沫细胞。采用油红 O 染色检测 THP – 1 巨噬细胞形成泡沫细胞的情况。通过 Western blot 法检测 THP – 1 巨噬细胞中 NLRP3、ASC、pro – caspase – 1、caspase – 1、p – AMPK、AMPK、p – mTOR、mTOR、p – P70S6K 和 P70S6K 的表达。利用酶联免疫吸附 (ELISA) 检测 THP – 1 巨噬细胞 IL – 1β 和 IL – 18 表达变化。**结果** 油红 O 染色检测显示, oxLDL 成功诱导 THP – 1 巨噬细胞形成泡沫细胞。通过 Western blot 法检测发现, CB2R 对 oxLDL 诱导 THP – 1 巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体具有抑制作用; 同时, ELISA 检测显示 CB2R 通过下调 THP – 1 巨噬细胞 IL – 1β 和 IL – 18 的表达来抑制 NLRP3 炎性小体的产生。Western blot 法检测发现, CB2R 降低 AMPK – mTOR – p70S6K 通路的 p – AMPK、p – mTOR 和 p – P70S6K 蛋白表达来调控 THP – 1 巨噬细胞产生 NLRP3 炎性小体。**结论** CB2R 发挥抗动脉粥样硬化作用, 其分子机制是通过 AMPK – mTOR – p70S6K 通路调节 NLRP3 炎性小体, 进而抑制 THP – 1 巨噬细胞形成泡沫细胞。

**关键词** 动脉粥样硬化 THP – 1 巨噬细胞 大麻素 II 型受体 NLRP3 炎性小体 AMPK – mTOR – p70S6K 通路

**中图分类号** R541.4

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.012

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2019KY509)

作者单位: 310003 杭州, 浙江省中西医结合医院普外科

通信作者: 张宗祥, 电子邮箱: zhangzongx1983@163.com