

CCDC80 对巨噬细胞源性泡沫细胞炎症因子表达的影响及机制

刘小飞¹, 段永红¹, 周敏¹, 廖凌骁², 廖泉¹, 李靓³, 龚朵³

(1. 南华大学附属第二医院神经外科, 2. 南华大学药理研究所, 3. 南华大学心血管疾病研究所
动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 卷曲螺旋结合域蛋白 80; 炎症因子; Toll 样受体 4; 脂蛋白脂肪酶; 核因子 κ B

[摘要] 目的 探讨卷曲螺旋结合域蛋白 80(CCDC80)对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞炎症因子表达的影响及相关分子机制。方法 体外培养的 THP-1 细胞用佛波酯(160 nmol/L)处理,诱导分化为巨噬细胞,然后使用氧化型低密度脂蛋白(50 mg/L)处理使其荷脂形成泡沫细胞,并进行常规细胞体外培养。ELISA 检测细胞炎症因子白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)的表达,实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 Toll 样受体 4(TLR4)、脂蛋白脂肪酶(LPL)和核因子 κ B(NF- κ B)的表达。TLR4 siRNA 和 LPL siRNA 分别处理泡沫细胞,采用荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 CCDC80 对泡沫细胞 TLR4、LPL、NF- κ B 和 p-NF- κ B 表达的影响。结果 CCDC80 显著增加 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞炎症因子分泌以及 p-NF- κ B 表达。TLR-4 siRNA 处理细胞后,TLR4、LPL 和 p-NF- κ B 的表达显著降低。LPL siRNA 处理泡沫细胞后, LPL 和 p-NF- κ B 的表达显著降低。结论 CCDC80 通过 TLR4/LPL 途径促进 NF- κ B 信号通路激活,从而增加细胞炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 分泌。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

The effect and mechanism of CCDC80 on the expression of inflammatory factors in macrophage-derived foam cells

LIU Xiaofei¹, DUAN Yonghong¹, ZHOU Min¹, LIAO Lingxiao², LIAO Quan¹, LI Liang³, GONG Duo³

(1. Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Institute of Pharmacology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] coiled-coil domain containing protein 80; inflammatory factors; Toll like report 4; lipoprotein lipase; nuclear factor- κ B

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of coiled-coil domain containing protein 80 (CCDC80) on the expression of inflammatory factors in THP-1 macrophage-derived foam cells and related molecular mechanisms. **Methods**

THP-1 cells were treated with phorbol ester (160 nmol/L) to induce the cells to differentiate into macrophages, and then treated with oxidized low density lipoprotein (50 mg/L) to form foam cell, performing conventional cell culture in vitro.

The expression of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) was detected by ELISA, the expression of Toll like report 4(TLR4), lipoprotein lipase(LPL) and nuclear factor- κ B(NF- κ B) was detected by real-time PCR and Western blot. Foam cells were treated with TLR4 siRNA and LPL siRNA, and the effects of CCDC80 on the expression of TLR4, LPL, NF- κ B and p-NF- κ B in foam cells were detected by fluorescence quantitative PCR and Western blot. **Results** CCDC80 significantly increased THP-1 macrophage-derived foam cell inflammatory factor secretion and p-NF- κ B expression. After TLR4 siRNA treated foam cells, the

[收稿日期] 2020-09-08

[修回日期] 2020-11-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81800386);湖南省科卫联合项目(2020JJ8029);南华大学博士科研启动项目(190XQD120);湖南省教育厅项目(20C1604)

[作者简介] 刘小飞,硕士,医师,研究方向为心脑血管疾病,E-mail 为 1181997441@qq.com。通信作者李靓,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制与防治,E-mail 为 26002860@qq.com。通信作者龚朵,博士,讲师,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制与防治,E-mail 为 1925106965@qq.com。

expression of TLR4, LPL and p-NF- κ B reduced significantly. After LPL siRNA treated foam cells, the expression of LPL and p-NF- κ B decreased significantly. **Conclusion** CCDC80 promotes the activation of NF- κ B signaling pathway through the TLR4/LPL pathway, thereby increasing the secretion of IL-1 β , IL-6, TNF- α and MCP-1.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是由脂质驱动的慢性炎症过程,是心脑血管疾病的病理学基础^[1]。研究显示动脉粥样硬化与脑血管疾病如脑动脉瘤、脑梗死、脑血管狭窄以及脑卒中等密切相关^[2-3]。巨噬细胞炎症反应在动脉粥样硬化进程中发挥重要作用^[4-5]。核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路是经典的炎症信号通路,在动脉粥样硬化过程中发挥关键作用^[6]。动脉粥样硬化早期,由于内皮损伤导致循环系统中的单核细胞浸润,产生炎症因子从而介导炎症发生。因此,巨噬细胞炎症反应是影响动脉粥样硬化的重要因素,探寻调控巨噬细胞炎症因子表达的分子及机制对动脉粥样硬化的防治具有重要意义。

卷曲螺旋结合域蛋白(coiled-coil domain containing protein, CCDC)是一种由两个或两个以上的卷曲螺旋结构域组成的同寡聚体或寡聚体序列蛋白,可参与多种生物学过程^[7]。研究发现 CCDC80 能够促进脂肪细胞分化引起肥胖^[8],增加肺动脉高压发病风险^[9],且 CCDC80 能够显著增加 ApoE 敲除小鼠脂质蓄积,促进动脉粥样硬化斑块形成^[10]。但 CCDC80 对巨噬细胞炎症因子表达的影响尚不清楚。

Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 是一种主要表达于单核/巨噬细胞和树突状细胞细胞膜上的 Toll 样受体家族(Toll like receptor, TLR)成员之一,在免疫应答中发挥重要作用。研究表明 TLR4 通过调控 NF- κ B 信号通路的激活参与动脉粥样硬化进程。脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)主要由实质细胞产生,能够通过水解 TG 发挥抗动脉粥样硬化的作用。而巨噬细胞 LPL 表达增加通过促进巨噬细胞泡沫化和增加炎症因子表达发挥促进动脉粥样硬化作用。研究表明 TLR4 能够上调巨噬细胞 LPL 表达,影响炎症因子分泌。因此,本研究主要探讨 CCDC80 对巨噬细胞炎症因子表达的影响,并阐明 CCDC80 通过 TLR4/LPL/NF- κ B 途径影响炎症因子表达的分子机制。

1 材料和方法

1.1 细胞和试剂

人源性 THP-1 单核细胞系购自中国科学院上

海细胞库;佛波酯购自 Sigma 公司,总 RNA 提取试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;实验所需 TLR4、NF- κ B 和 GAPDH 的 PCR 上下游引物由上海生工生物工程有限公司合成;鼠源性 TLR4 一抗、兔源性 NF- κ B 一抗和兔源性 p-NF- κ B 一抗购自 ABCAM 公司;鼠源性 β -actin 一抗购自 Proteintech 公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔/鼠二抗购自上海碧云天生物技术有限公司。其余试剂购自专业试剂公司并均为分析纯。

1.2 细胞培养

将 THP-1 单核细胞置于 37 °C、5% CO₂ 培养条件下在含 10% 胎牛血清的 1640 培养液中培养,培养一段时间后将 THP-1 单核细胞接种至 6 孔板并使用 160 nmol/L 佛波酯处理 24 h,诱导 THP-1 单核细胞分化形成巨噬细胞,然后将 THP-1 源性巨噬细胞与含 50 mg/L 氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的无血清培养基孵育过夜,形成巨噬细胞源性泡沫细胞,进行之后实验。

1.3 CCDC80 转染

将 CCDC80 序列与腺相关病毒载体重组,通过抗性筛选重组成功的腺相关病毒载体。将处于对数生长期、状态良好的巨噬细胞源性泡沫细胞接种到 6 孔板中,使用含 10% 胎牛血清的培养基进行培养。当细胞覆盖 6 孔板底部 60% ~ 80% 左右时,按照脂质体 2000 转染试剂使用说明操作,将构建好的 CCDC80 过表达载体转染细胞 48 h,采用 Western blot 检测转染效果。

1.4 siRNA 转染

TLR4 的 siRNA 寡核苷酸购自赛默飞世尔科技有限公司,相应的对照 siRNA 购自上海生物工程公司。使用脂质体 2000 (Invitrogen 公司)将 TLR4 的 siRNA 或对照 siRNA 转染至 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞(每孔 2×10^6 个细胞),温育 48 h 后,采用 Western blot 分析检测 TLR4 蛋白水平。

1.5 ELISA 检测

采用 ELISA 检测促炎细胞因子的分泌情况。将 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞铺在 6 孔板中,处理 24 h 后收集培养基于 20 °C 下保存。根据说明书检测分析培养基上清液中白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和单核

细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的水平。

1.6 实时荧光定量 PCR 检测

在 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞中转染 CCDC80,或转染 TLR4 siRNA、NF- κ B 抑制剂 Bay-11-7082,使用 Trizol 提取细胞总 RNA,取样上机进行实时荧光定量 PCR 分析。首先,在 94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min,然后按照变性(94 $^{\circ}$ C,20 s)、退火(55 $^{\circ}$ C,20 s)、延伸(68 $^{\circ}$ C,20 s)的顺序循环 40 次。CCDC80 上游引物为 5'-GAAGACGTACCAGCCCATTT-3',下游引物为 5'-GGGAAGGATACCAGGATTTGAC-3';LPL 上游引物为 5'-GGACTGAGAGTGAAACCCATAC-3',下游引物为 5'-TGTGGAAACTTCAGGCAGAG-3';TLR4 上游引物为 5'-AAGTTATTGTGGTGGTGTCTAG-3',下游引物为 5'-GAGGTAGGTGTTTCTGCTAG-3';NF- κ B 上游引物为 5'-ACATCGTGGTCCGCTTCG-3',下游引物为 5'-TGTCATTCTGCTTCCAGTG-3';以 GAPDH 作为内参。

1.7 Western blot 检测

THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞经过相应的实验处理后,提取细胞内总蛋白,通过 BCA 法进行蛋白定量检测。使用 6% 或 8% SDS-PAGE 进行凝胶电泳(每孔 50 μ g 蛋白进行上样),分别以 80 V 和 120 V

恒压进行浓缩和分离,通过 200 mA 恒电流湿转法进行转膜,丽春红染色检测其转膜效果;然后通过 5% 脱脂牛奶对 PVDF 膜封闭 2~4 h;按照比例稀释一抗并进行孵育(4 $^{\circ}$ C 过夜);TBST 漂洗 3 次(每次 10 min),室温孵育 1:1 000 稀释的相应种属的二抗 2 h,同样用 TBST 漂洗 3 次,避光条件下将显影液均匀涂抹在 PVDF 膜上,进行显影分析。以 β -actin 为内参。

1.8 统计学分析

所有实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCDC80 增加巨噬细胞源性泡沫细胞炎症因子表达

使用 50 mg/L ox-LDL 处理 THP-1 源性巨噬细胞,让其荷脂形成泡沫细胞。巨噬细胞源性泡沫细胞转染 CCDC80 后,采用 ELISA 检测细胞炎症因子的表达情况。结果发现 CCDC80 能够显著增加 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 的表达水平(表 1)。这些结果表明 CCDC80 能够增加细胞内炎症因子表达,促进炎症反应。

表 1. CCDC80 对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞炎症因子表达的影响

Table 1. The effects of CCDC80 on the expression of inflammatory factors in THP-1 macrophage derived foam cells

单位: μ g/L

| 分组 | IL-1 β | IL-6 | TNF- α | MCP-1 |
|----------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 对照组 | 193.74 \pm 26.57 | 0.94 \pm 0.19 | 94.96 \pm 10.51 | 195.79 \pm 27.76 |
| CCDC80 组 | 261.59 \pm 31.74 ^a | 1.69 \pm 0.05 ^a | 148.34 \pm 22.71 ^a | 244.63 \pm 34.82 ^a |

注:a 为 $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 CCDC80 促进巨噬细胞源性泡沫细胞 NF- κ B 激活

CCDC80 mRNA 和蛋白表达水平显示 CCDC80 成功在细胞中过表达(图 1A 和 1B),实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测显示,CCDC80 对 NF- κ B 的 mRNA 和总蛋白表达没有影响,但显著增加 NF- κ B p65 水平(图 1C 和 1D)。结果说明 CCDC80 可能通过促进 NF- κ B 激活从而影响炎症因子分泌。

2.3 CCDC80 通过上调 LPL 表达促进 NF- κ B 激活

本课题组前期研究发现 LPL 能够增加 NF- κ B p65 水平^[11]。CCDC80 能够显著增加 LPL 的 mRNA 和蛋白表达(图 2A 和 2B)。使用 LPL siRNA 处理后,检测 CCDC80 对 NF- κ B p65 表达的影响。结果

显示,与 CCDC80 组相比,CCDC80+LPL siRNA 组 NF- κ B p65 表达显著减少(图 2C、2D 及 2E),说明 CCDC80 能够通过上调 LPL 表达促进 NF- κ B 激活。

2.4 CCDC80 通过 TLR4/LPL 途径促进 NF- κ B 激活

研究表明 TLR4 调控 LPL 表达^[12]。因此,本研究探讨了 CCDC80 是否通过调控 TLR4/LPL 途径影响 NF- κ B 激活。实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测显示 CCDC80 显著增加 TLR4 的 mRNA 和蛋白表达(图 3A 和 3B)。TLR4 siRNA 能够拮抗 CCDC80 上调 LPL 和 NF- κ B p65 表达的作用(图 3C、3D、3E、3F 及 3G),说明 CCDC80 通过促进 TLR4 表达上调 LPL 表达,进而增加 NF- κ B 磷酸化水平。综上,本研究结果证明 CCDC80 能够通过 TLR4/LPL 途径增

加 NF- κ B p65 水平,从而促进炎症因子表达分泌。

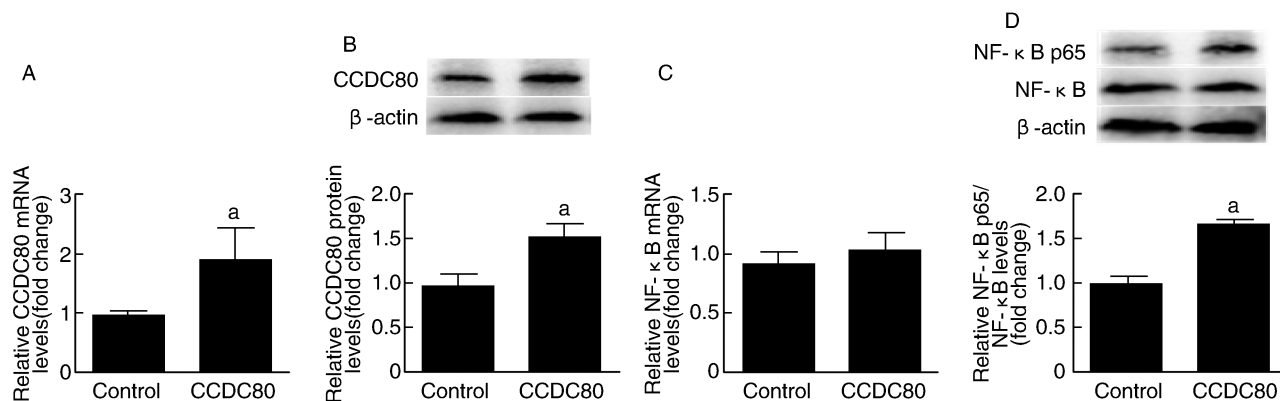


图 1. CCDC80 过表达对 NF- κ B 和 NF- κ B p65 的影响 ($n=3$)

a 为 $P<0.05$,与对照组比较。

Figure 1. The effects of CCDC80 overexpression on NF- κ B and NF- κ B p65 ($n=3$)

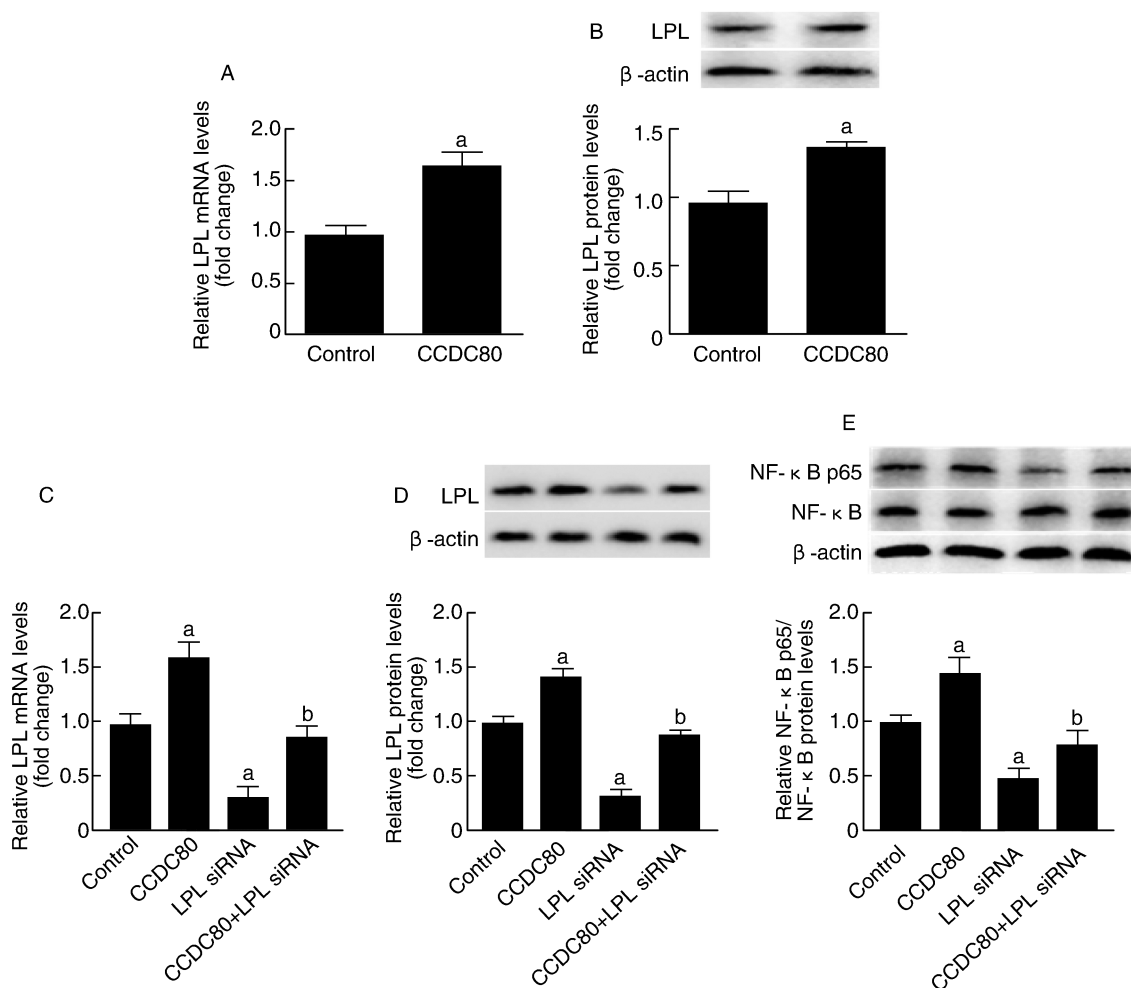


图 2. CCDC80 过表达通过上调 LPL 表达促进 NF- κ B 激活 ($n=3$)

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与 CCDC80 组比较。

Figure 2. CCDC80 overexpression promoted the activation of NF- κ B via up-regulating LPL expression ($n=3$)

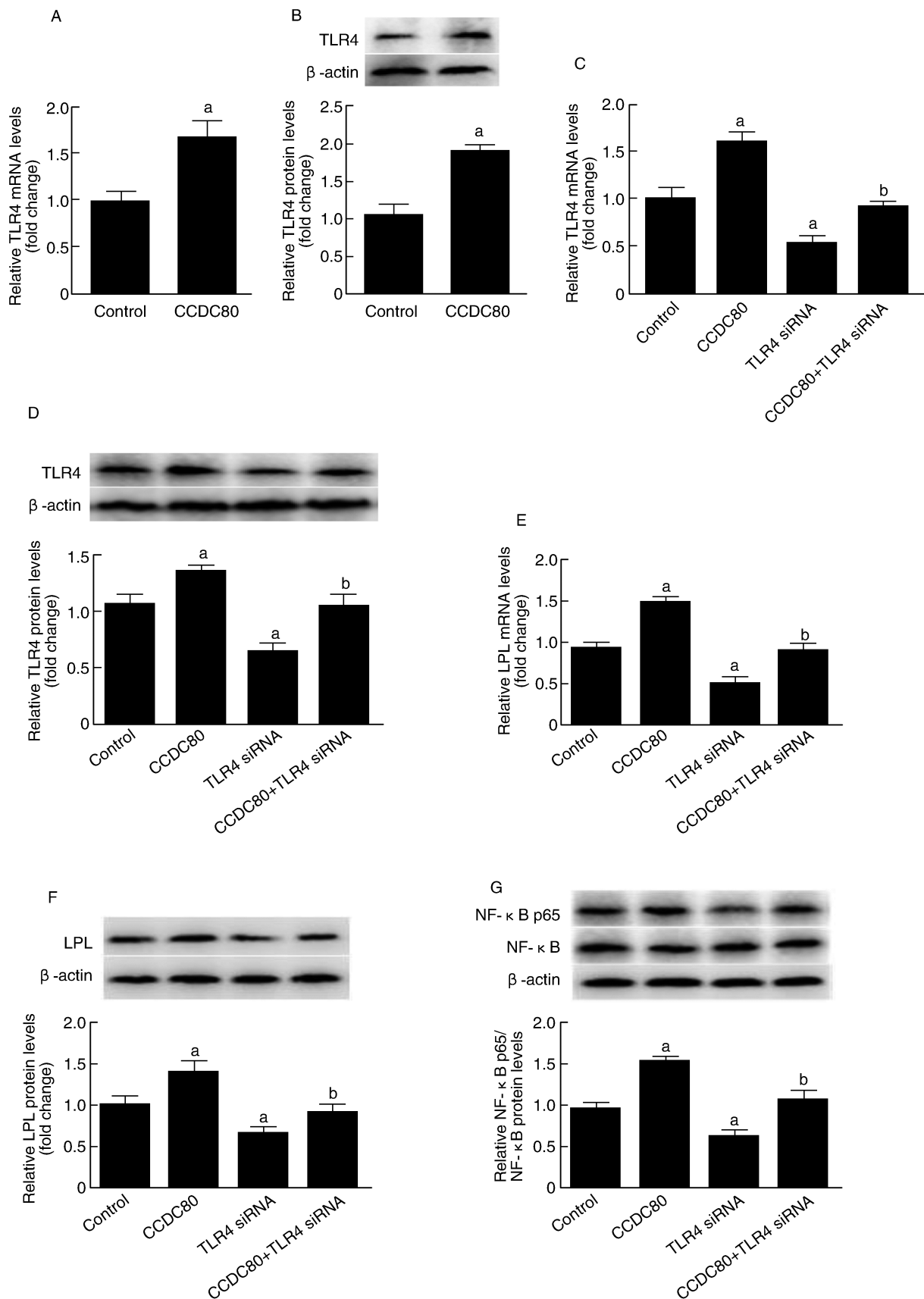


图 3. CCDC80 经 TLR4/LPL 途径促进 NF-κB 激活 ($n=3$)

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与 CCDC80 组比较。

Figure 3. CCDC80 promoted the activation of NF-κB through the TLR4/LPL pathway ($n=3$)

3 讨 论

动脉粥样硬化不仅是心血管疾病的主要病理学基础,而且在脑血管疾病如脑卒中、脑血管狭窄和脑动脉瘤中也发挥着至关重要的作用^[13-15]。近年来,炎症反应在动脉粥样硬化中的作用受到越来越多的关注^[16]。巨噬细胞源性泡沫细胞能够分泌并释放大量的炎性细胞因子,加重炎症反应,加速动脉粥样硬化进程,导致心脑血管事件发生^[17]。因此,探讨调控巨噬细胞源性泡沫细胞炎症反应的因素及相关机制对动脉粥样硬化防治具有重要意义。

CCDC80 又称为 URB,SSG1 和 DRO1,是一种含有卷曲螺旋结构域的分泌性糖蛋白,在多种生物学过程中发挥重要作用^[18]。研究发现 CCDC80 在肥胖小鼠脂肪组织中表达上调,并参与脂肪生成以及脂肪分化过程^[8,19-20]。CCDC80 通过调节内皮素 1 和 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 的表达参与肺动脉高压的发病过程^[9]。CCDC80 还能够增加肥胖相关的代谢性疾病发病风险^[21]。本课题组前期研究证实 CCDC80 通过增加血浆脂质水平加速动脉粥样硬化斑块形成,但其在炎症反应中的作用尚不明确。因此,本研究主要从炎症角度探讨 CCDC80 对巨噬细胞源性泡沫细胞炎症因子表达和分泌的影响,结果表明 CCDC80 过表达能够显著增加炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 分泌。

NF- κ B 信号通路是经典的炎症反应信号通路,其在巨噬细胞中的激活能够引发炎症级联反应,促进巨噬细胞活化,增加炎症细胞因子分泌^[6,22-23]。研究发现动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞内 NF- κ B 表达增加^[24],提示 NF- κ B 信号通路在动脉粥样硬化过程中发挥至关重要的作用。本研究发现 CCDC80 过表达对 NF- κ B 的 mRNA 和总蛋白表达没有影响,但显著增加 NF- κ B p65 表达水平。巨噬细胞 LPL 表达增加能够促进细胞脂质蓄积和炎症因子表达^[25]。前期研究证实 LPL 表达上调能够显著增加磷酸化 NF- κ B 水平^[11]。TLR4 与炎症反应密切相关,研究表明 TLR4 缺失显著降低 LPL 表达^[12]。本研究发现 CCDC80 过表达能够上调 TLR4 和 LPL 表达,促进 NF- κ B 激活,从而增加炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 分泌;TLR4 siRNA 和 LPL siRNA 处理后,NF- κ B p65 表达水平显著降低,炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 分泌显著减少。CCDC80 调控 TLR4 表达的作用机制尚不清楚。研究显示 CCDC80 参与脂质代谢过程,而 TLR4 表达与脂质合成密切相关,CCDC80 可能通过调控脂

质代谢影响 TLR4 表达,需在之后的实验中进一步证实。

本研究主要探讨了 CCDC80 在炎症因子表达中的作用及机制,证实 CCDC80 促进炎症细胞因子表达与分泌主要是通过 TLR4/LPL/NF- κ B 途径来实现。由于动脉粥样硬化过程受到多种因素的影响,如内皮损伤、氧化应激等,而 CCDC80 是否参与其中还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 李 靓, 谢 巍, 姜志胜, 等. 我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(11): 1182-1188.
- [2] Muscogiuri G, Annweiler C, Duval G, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke[J]. Int J Cardiol, 2017, 230: 577-584.
- [3] Vouillarmet J, Helfre M, Maucourt-Boulch D, et al. Carotid atherosclerosis progression and cerebrovascular events in patients with diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(4): 638-643.
- [4] Taleb S. Inflammation in atherosclerosis[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2016, 109(12): 708-715.
- [5] Cochain C, Zernecke A. Macrophages in vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(3/4): 485-499.
- [6] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease[J]. Cell Metab, 2011, 13(1): 11-22.
- [7] Matityahu A, Onn I. A new twist in the coil: functions of the coiled-coil domain of structural maintenance of chromosome (SMC) proteins[J]. Curr Genet, 2018, 64(1): 109-116.
- [8] Grill JI, Neumann J, Herbst A, et al. Loss of DRO1/CCDC80 results in obesity and promotes adipocyte differentiation[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 439: 286-296.
- [9] Sasagawa S, Nishimura Y, Sawada H, et al. Comparative transcriptome analysis identifies CCDC80 as a novel gene associated with pulmonary arterial hypertension[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 142.
- [10] Gong D, Zhang Q, Chen LY, et al. Coiled-coil domain-containing 80 accelerates atherosclerosis development through decreasing lipoprotein lipase expression via ERK1/2 phosphorylation and TET2 expression[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 843: 177-189.
- [11] Xie W, Li L, Zhang M, et al. MicroRNA-27 prevents atherosclerosis by suppressing lipoprotein lipase-induced lipid accumulation and inflammatory response in apoli-

- poprotein E knockout mice [J]. PLoS One, 2016, 11 (6): e0157085.
- [12] Dong B, Qi D, Yang L, et al. TLR4 regulates cardiac lipid accumulation and diabetic heart disease in the nonobese diabetic mouse model of type 1 diabetes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 303(6): H732-H742.
- [13] Heldner MR, Li L, Lovett NG, et al. Long-term prognosis of patients with transient ischemic attack or stroke and symptomatic vascular disease in multiple arterial Beds [J]. Stroke, 2018, 49(7): 1639-1646.
- [14] Moazzami K, Shao IY, Chen LY, et al. Atrial fibrillation, brain volumes, and subclinical cerebrovascular disease (from the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study [ARIC-NCS]) [J]. Am J Cardiol, 2020, 125(2): 222-228.
- [15] 张婉, 王爱平, 田英. 生物标志物在动脉粥样硬化相关性脑卒中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 81-86.
- [16] Raggi P, Genest J, Giles JT, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions [J]. Atherosclerosis, 2018, 276: 98-108.
- [17] 袁萌, 刘露露, 董红霖. 常见炎症因子与颈动脉粥样斑块的相关性研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(3): 258-261.
- [18] Liu Y, Monticone M, Tonachini L, et al. URB expression in human bone marrow stromal cells and during mouse development [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 322(2): 497-507.
- [19] Aoki K, Sun YJ, Aoki S, et al. Cloning, expression, and mapping of a gene that is upregulated in adipose tissue of mice deficient in bombesin receptor subtype-3 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 290(4): 1282-1288.
- [20] 李靓莉, 章溢峰, 杜鸿祎, 等. 脂肪因子卷曲螺旋结构域 80 表达水平与肥胖的相关性 [J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(3): 248-253.
- [21] Osorio-Conles O, Guitart M, Moreno-Navarrete JM, et al. Adipose tissue and serum CCDC80 in obesity and its association with related metabolic disease [J]. Mol Med, 2017, 23: 225-234.
- [22] Pateras I, Giaginis C, Tsigris C, et al. NF- κ B signaling at the crossroads of inflammation and atherogenesis: searching for new therapeutic links [J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18(9): 1089-1101.
- [23] Lawrence T. The nuclear factor NF-kappa B pathway in inflammation [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(6): a001651.
- [24] Brand K, Page S, Rogler G, et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion [J]. J Clin Invest, 1996, 97(7): 1715-1722.
- [25] Kobayashi J, Mabuchi H. Lipoprotein lipase and atherosclerosis [J]. Ann Clin Biochem, 2015, 52 (Pt 6): 632-637.
- (此文编辑 文玉珊)