

## IL-22/STAT3 信号通路在慢性间歇低氧致胰岛素抵抗中的作用

刘宏飞<sup>1</sup>, 孙婷婷<sup>1</sup>, 田稼荟<sup>1</sup>, 陈新洁<sup>1</sup>, 任丽珏<sup>1</sup>, 杜婧<sup>1</sup>, 韩芳<sup>2</sup>, 魏翠英<sup>1</sup>

**摘要** 目的 对照观察大鼠在慢性间歇低氧-复氧条件下, 白细胞介素-22 (IL-22)、信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 与空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS) 的关系, 探讨 IL-22/STAT3 通路在慢性间歇低氧所致胰岛素抵抗中的作用。方法 将 24 只 SD 大鼠随机分为对照组 (NC 组) 和间歇低氧组 (CIH 组), 每组各 12 只。NC 组置于常氧环境 12 周, CIH 组先予间歇低氧 8 周, 随后恢复常氧饲养至第 12 周。两组均于基线、第 8 周、第 12 周测定 FBG、FINS、IL-22、p-STAT3/STAT3 水平, 并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 比较组间差异。结果 ① 两组基线时各观察指标之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 8 周时, 与 NC 组比较, CIH 组 FBG、FINS、HOMA-IR 水平增高、IL-22 水平降低 (均  $P < 0.05$ )。p-STAT3/STAT3 有降低趋势, 但差异无统计学意义; 复氧 4 周时, 两组 FBG、FINS、HOMA-IR、IL-22 水平比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), CIH 组 p-STAT3/STAT3 值较 NC 组增高 ( $P < 0.05$ )。② Spearman 秩相关分析显示, HOMA-IR 与 IL-22、p-STAT3/STAT3 均呈负相关 (均  $P < 0.05$ )。结论 慢性间歇低氧能够抑制 IL-22/STAT3 信号通路的表达; IL-22/STAT3 信号通路可能介导了慢性间歇低氧所致的胰岛素抵抗。

**关键词** 间歇低氧; 胰岛素抵抗; 白细胞介素-22; 信号传导及转录激活因子 3

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)10-1678-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.10.012

临床常见阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 和 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 共存现象, T2DM 患者中 OSAHS 的患病率高于普通人群<sup>[1]</sup>,

OSAHS 患者中罹患 T2DM 的人群达 20% 以上<sup>[2]</sup>, 两者间相互影响的机制是国内外研究热点。胰岛素抵抗 (insulin resistant, IR) 和慢性间歇低氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 分别是 T2DM 和 OSAHS 基本的病理生理机制, 贯穿于病程的始终。研究<sup>[3-4]</sup>报道, OSHAS 是 IR 的独立危险因素, 但相关机制尚未阐明。白细胞介素-22 (interleukin-22, IL-22) / 信号传导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路在肝脏组织修复及维持糖脂代谢稳定等方面发挥重要作用。STAT3 能够调节丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路相关蛋白的表达, 与 p38MAPK 通路共同参与胰岛  $\beta$  细胞分化过程, STAT3 信号通路能诱导干细胞分化为胰岛素分泌细胞, 发挥胰岛素激动效应<sup>[5]</sup>。在糖尿病大鼠模型中, STAT3 异常活化可能抑制胰岛素信号的传导<sup>[6]</sup>。在外源注射 IL-22 的肥胖小鼠模型中, 内皮损伤和糖代谢均得到改善, 并且促炎因子基因表达下降<sup>[7]</sup>。该研究拟通过构建 OSAHS 大鼠模型, 对照观察 CIH-复氧状态下大鼠胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 和 IL22/STAT3 通路的变化, 探讨 IL-22/STAT3 信号通路是否介导了 CIH 所致 IR, 为两病共防共治提供理论依据。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** 5 周龄雄性 SD 大鼠 24 只, 体质量 180 ~ 200 g, 由中国食品药品检定研究所提供。大鼠胰岛素酶联免疫吸附测定试剂盒购于华美生物工程有限公司。RIPA 裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒均购于北京艾德莱生物科技有限公司。一抗 Anti-STAT3 抗体 (兔抗单抗)、Anti-pSTAT3 抗体 (兔抗单抗) 均购于美国 Abcam 公司; 二抗 Goat Anti-Rabbit IgG (H + L) HRP、 $\beta$ -actin 内参均购于美国 Affinity 公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物分组** 按随机数字表法将 24 只 SD 大

2023-05-17 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81660020); 内蒙古自然科学基金 (编号: 2019MS08192); 内蒙古科技计划项目 (编号: 2021GG0219)

作者单位: <sup>1</sup> 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院内分泌科, 包头 014010

<sup>2</sup> 北京大学人民医院睡眠医学中心, 北京 100044

作者简介: 刘宏飞, 女, 硕士研究生;

魏翠英, 女, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: weicuiying@bjmu.edu.cn

鼠分为对照组(NC组)及间歇低氧组(CIH组),每组各12只。

**1.2.2 实验步骤** OSAHS模型建立:自制间歇低氧舱,建立间歇低氧大鼠模型。氧舱分两部分,舱体上部为操作平台,舱体下部为间歇低氧舱,采用封闭式抽屉设计,以便于抓取实验大鼠及更换垫料。间歇低氧舱工作方案:先向氧舱内充入氮气25s,使舱内氧浓度由21%降至7%~8%,维持10s,充入氧气55s,使氧浓度恢复至21%后再维持30s,每个循环维持120s,使大鼠发生间歇低氧事件频率为每小时30次,模拟人类重度OSAHS事件。舱内氧浓度由便携式测氧仪实时监控,氧舱内铺干燥垫料吸收水分。在间歇低氧舱内部氧浓度达到最低点及恢复至最高点时抽取SD大鼠颈动脉血,进行血气分析,检测最低点、最高点时的动脉血氧饱和度。验证造模成功后,将CIH组大鼠放入间歇低氧舱内,暴露时间为每天9:00—17:00(共8h),共8周。

**基线阶段:**两组均在室温22~23℃、湿度42%~45%、自由饮食条件下适应性饲养1周,随机处死4只并留取肝脏,-80℃冰箱冻存。**间歇低氧阶段:**CIH组每日8h置于间歇低氧舱内,其余饲养条件相同,第8周末每组随机选取处死4只并取样。**复氧阶段:**两组大鼠均置于常氧环境中饲养,持续至第12周,处死取样。在基线、第8周、第12周末晨起(禁食12h后),均以3%水合氯醛对大鼠腹腔注射麻醉,取内眦静脉血测定空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、空腹胰岛素(fasting serum insulin,FINS)、IL-22水平,并检测肝脏样本的p-STAT3/STAT3水平。

**1.2.3 实验指标测定** FBG采用葡萄糖氧化酶法检测。FINS、IL-22采用酶联免疫吸附法检测。HOMA-IR采用血清稳态模型评估[HOMA-IR = FBG(mmol/L) × FINS(mU/L) / 22.5]。p-STAT3/STAT3采用Western blot技术检测。用RIPA裂解液裂解肝脏组织,12 000 r/min离心5 min,取上清液,BCA法测定蛋白浓度,剩余蛋白煮沸,蛋白样品经SDS-PAGE凝胶电泳并转膜,封闭2h,加入稀释度为1:1 000的一抗4℃过夜孵育,洗膜后加入稀释度为1:5 000的二抗,室温孵育2h,进行化学发光,曝光显影和图像分析。以β-actin为内参,p-STAT3/STAT3值表示蛋白表达量。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 23.0软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验或单因素方差分析,非正态分布数据采用

非参数秩和检验,两因素之间的关系用Spearman秩相关方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CIH大鼠模型的构建** 大鼠颈动脉血气分析提示,氧浓度为8%时,动脉血氧饱和度为76%;氧浓度为21%时,动脉血氧饱和度为99%,提示CIH大鼠模型构建成功。

**2.2 两组大鼠HOMA-IR、FBG、FINS结果比较** 基线时,两组FBG、FINS、HOMA-IR水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );8周时,CIH组FBG、FINS、HOMA-IR水平较NC组增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );12周末(即复氧4周时),两组上述指标水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 各时间点两组动物HOMA-IR、FBG、FINS水平组间比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间点	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
NC	0周	5.49 ± 0.50	37.15 ± 7.30	9.00 ± 1.53
CIH	0周	5.85 ± 0.77	34.62 ± 3.68	9.10 ± 2.05
NC	8周	6.05 ± 0.55	39.30 ± 4.16	10.15 ± 1.02
CIH	8周	6.71 ± 0.51*	45.08 ± 4.38**	13.42 ± 1.41**
NC	12周	6.84 ± 0.86	30.82 ± 4.91	9.39 ± 1.97
CIH	12周	6.99 ± 0.45	33.43 ± 2.64	10.62 ± 1.38

与同时时间点NC组比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

**2.3 两组IL-22水平、STAT3蛋白表达水平比较**

基线时,两组IL-22水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );8周时,CIH组IL-22较NC组降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );12周时,两组IL-22水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 各时间点两组大鼠IL-22水平组间比较(pg/ml  $\bar{x} \pm s$ )

组别	0周	8周	12周
NC	22.18 ± 1.78	24.41 ± 2.55	23.46 ± 3.02
CIH	22.75 ± 1.56	19.09 ± 1.42**	24.21 ± 2.68

与同时时间点NC组比较: \*\*  $P < 0.01$

基线时,两组p-STAT3/STAT3值差异无统计学意义( $P > 0.05$ );8周时,CIH组p-STAT3/STAT3值较NC组有下降趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );12周时,CIH组p-STAT3/STAT3值较NC组增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图1。

**2.4 Spearman相关性分析** 8周时,HOMA-IR与IL-22呈负相关( $\rho = -0.446$ ,  $P < 0.05$ ),与p-STAT3/STAT3值呈负相关( $\rho = -0.829$ ,  $P < 0.05$ );12周

时 ,HOMA-IR 与 IL-22 呈负相关 ( $\rho = -0.351, P < 0.05$ ) 与 p-STAT3/STAT3 值呈负相关 ( $\rho = -0.943, P < 0.05$ )。

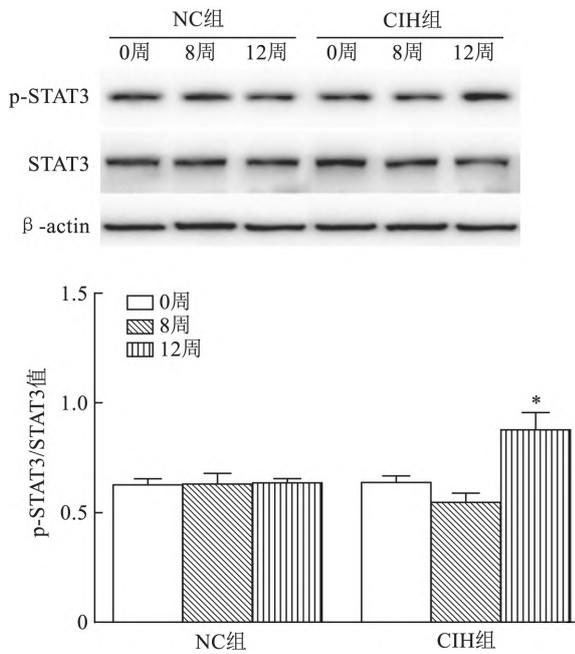


图1 各组肝脏组织 p-STAT3/STAT3 值比较  
与 NC 组 12 周比较: \*  $P < 0.05$

### 3 讨论

OSAHS 与 T2DM 共病现象多见 ,共病患者心脑血管卒中风险显著增高<sup>[8-9]</sup> ,明确两病之间的关系及其机制 ,有利于疾病的防治。IR 是 T2DM 的主要病理生理基础。CIH 是 OSAHS 最根本的特征。动物及人体研究发现<sup>[10-11]</sup> ,CIH 可以导致 IR 相关机制为学术界研究热点。

本研究发现 ,间歇低氧 8 周后 ,CIH 组大鼠 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平显著高于 NC 组 ,而复氧 4 周后 ,上述指标又回落至 NC 组水平 ,提示 CIH 导致大鼠 FBG、FINS、HOMA-IR 增高 ,而复氧可以逆转。本研究结果与相关动物研究<sup>[10]</sup> 一致 ,也与课题组前期在人体的研究结果吻合<sup>[12]</sup>。

STAT3 是一种信号传导和转录激活因子 ,主要由 3 部分组成 ,即酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 (janus kinase ,JAK) 和转录因子 STAT ,当细胞外生物信号即配体与细胞膜上特异性受体结合后 ,激活 JAK 激酶 ,增加磷酸化 STAT3 ( p-STAT3) 表达水平 ,p-STAT3 进入细胞核 ,与相应靶基因启动子结合 ,调节转录过程 ,从而完成生物学信号由细胞外向细胞

内传递的过程。IL-22 是 STAT3 通路上游的重要调控因子 ,主要来源于 CD4<sup>+</sup> 记忆性 T 细胞 ,参与机体多种免疫炎症反应。IL-22/STAT3 通路能参与炎症、代谢、组织修复和再生等基因表达 ,改善胰岛素敏感性、调节脂质代谢、缓解氧化应激和内质网应激等 ,在免疫调控、细胞增殖方面均有重要作用<sup>[11]</sup>。

研究<sup>[13]</sup> 报道 ,脂联素可以刺激巨噬细胞分泌 IL-6 ,IL-6 可以促进 STAT3 磷酸化使肝脏胰岛素受体底物 2 表达上升 ,促进葡萄糖吸收和脂肪酸氧化 ,加强胰岛素敏感性 ,促进抗炎标志物表达。降糖药物利拉鲁肽能使 STAT3 磷酸化水平增高 ,从而调节 M2 巨噬细胞表型 ,抑制 M1 巨噬细胞活化 ,促进抗炎标志物表达 ,减轻炎症反应<sup>[14]</sup>。此外 ,对小鼠原代肝细胞外源注射 IL-22 ,观察到糖异生关键酶 ( 烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶) 水平下调 ,糖异生表达受抑制 ,同时促炎因子表达下调 ,IL-22 能使内皮损伤以及糖代谢均得到改善<sup>[15-16]</sup>。还有研究<sup>[17]</sup> 报道 ,随着 IL-22/STAT3 信号通路激活 ,p-STAT3 水平增高 ,能促进肝细胞自噬 ,减轻肝脏炎症状态 ,进而改善肝脏糖脂代谢。曲克芦丁通过激活胰腺 IL-22/STAT3 通路 ,改善多囊卵巢综合征大鼠的 IR<sup>[18]</sup>。上述研究均提示 ,IL-22/STAT3 信号通路可能通过减轻炎症反应、促进肝细胞自噬、抑制糖异生表达等多个途径改善 IR。

本研究结果提示 ,CIH 抑制了 IL-22/STAT3 信号通路的表达 ,HOMA-IR 指数增高;复氧后 ,被抑制了的 IL-22/STAT3 信号通路表达增强 ,使增高了的 HOMA-IR 发生逆转。提示 ,CIH 可能通过抑制 IL-22/STAT3 信号通路介导 IR。

此外 ,在间歇低氧 8 周时 ,CIH 组 p-STAT3 水平虽较 NC 组降低 ,但差异无统计学意义 ,原因可能为 IL-22/STAT3 的适应性调节延缓了该效应的呈现。人细胞因子信号转导抑制因子 3 ( suppressor of cytokine signaling 3 ,SOCS3) 为 STAT3 信号通路下游细胞因子信号转导抑制分子 ,与 STAT3 表达呈负反馈。在敲除 SOCS3 基因后 ,STAT3 活性增强 ,促进肝脏再生<sup>[19]</sup>。Messenger et al<sup>[20]</sup> 研究显示 ,在大鼠颈动脉体中 ,STAT3 蛋白在 CIH 暴露 7 d 时 p-STAT3 水平显著下降 ,而在 CIH 暴露 95 d 时反而比暴露 7 d 升高约 58%。本课题组认为 ,可能随 CIH 时间延长 ,机体对该通路的传入信号敏感性增强 ,使其下游 SOCS3 减少 ,进而诱导 p-STAT3 表达增加 ,致使 CIH 暴露 95 d 时反而比暴露 7 d 升高约 58%。同样 ,本研究推测 ,在 CIH 初期时因 IL-22 分泌受到

抑制,使 p-STAT3 水平表达下调,同时激活了 SOCS3 的表达;随 CIH 时间延长,机体对 STAT3 信号通路上游传入信号 IL-22 的敏感性增强,SOCS3 表达降低,反馈性诱导 p-STAT3 上调,使 8 周末 STAT3 表达未出现明显下降。因实验局限性,本研究未能检测 SOCS3 因子表达情况,因此这一推测有待进一步研究证实。

### 参考文献

- [1] Su X, Li J H, Gao Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea complicated with type 2 diabetes on long-term cardiovascular risks and all-cause mortality in elderly patients [J]. *BMC Geriatr* 2021, 21(1): 508.
- [2] 黄寅莹. 睡眠呼吸暂停综合征与糖尿病的相关性研究[J]. *世界睡眠医学杂志* 2021, 8(4): 724-5.
- [3] Huang T, Lin B M, Stampfer M J, et al. A population-based study of the bidirectional association between obstructive sleep apnea and type 2 diabetes in three prospective U. S. Cohorts [J]. *Diabetes Care* 2018, 41(10): 2111-9.
- [4] 冯丽杰. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者乳酸和胰岛素抵抗的相关性分析[D]. 广州: 南方医科大学 2021.
- [5] Wartchow K M, Rodrigues L, Suardi L Z, et al. Short-term protocols to obtain insulin-producing cells from rat adipose tissue: signaling pathways and *in vivo* effect [J]. *Int J Mol Sci* 2019, 20(10): 2458.
- [6] 张旭, 陆燕, 王琼, 等. 2 型糖尿病大鼠 STAT3 酪氨酸磷酸化与 IRS1、2 及其丝氨酸磷酸化的关系 [J]. *营养学报*, 2017, 39(1): 71-5.
- [7] Wang X, Ota N, Manzanillo P, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes [J]. *Nature* 2014, 514(7521): 237-41.
- [8] Qie R, Zhang D, Liu L, et al. Obstructive sleep apnea and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies [J]. *J Diabetes* 2020, 12(6): 455-64.

- [9] 雒娟. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并糖调节受损对内皮功能的影响[D]. 苏州: 苏州大学 2021.
- [10] 赵宏. 间歇性低氧对大鼠肝脏的损伤和脂肪因子 chemerin 表达的影响及复氧的干预作用[D]. 兰州: 兰州大学 2017.
- [11] Zai W, Chen W, Liu H, et al. Therapeutic opportunities of IL-22 in non-alcoholic fatty liver disease: from molecular mechanisms to clinical applications [J]. *Biomedicines* 2021, 9(12): 1912.
- [12] Wei C Y, He Z M, Yan H, et al. Treatment effects of short-term continuous positive airway pressure on blood glucose control in type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Int J Gen Med* 2020, 13: 1567-73.
- [13] 张洁, 王瑾瑜. 脂联素通过 IL-6/STAT3/IRS-2 信号通路增强胰岛素敏感性 [J]. *生理科学进展* 2012, 43(2): 140.
- [14] Li Z, Feng P P, Zhao Z B, et al. Liraglutide protects against inflammatory stress in non-alcoholic fatty liver by modulating kupffer cells M2 polarization via cAMP-PKA-STAT3 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2019, 510(1): 20-6.
- [15] Park O, Ki S H, Xu M, et al. Biologically active, high levels of interleukin-22 inhibit hepatic gluconeogenesis but do not affect obesity and its metabolic consequences [J]. *Cell Biosci* 2015, 5: 25.
- [16] Inoue H, Ogawa W, Ozaki M, et al. Role of STAT-3 in regulation of hepatic gluconeogenic genes and carbohydrate metabolism *in vivo* [J]. *Nat Med* 2004, 10(2): 168-74.
- [17] Chestovich P J, Uchida Y, Chang W, et al. Interleukin-22: implications for liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Transplantation*, 2012, 93(5): 485-92.
- [18] Gao Z, Wang G, Ma X, et al. Troxerutin attenuates insulin resistance via pancreatic IL-22/JAK1/STAT3 signaling activation in dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2022, 323(5): E405-17.
- [19] Riehle K J, Campbell J S, Mc Mahan R S, et al. Regulation of liver regeneration and hepatocarcinogenesis by suppressor of cytokine signaling 3 [J]. *J Exp Med* 2008, 205(1): 91-103.
- [20] Messenger S A, Moreau J M, Ciriello J. Effect of chronic intermittent hypoxia on leptin and leptin receptor protein expression in the carotid body [J]. *Brain Res* 2013, 1513: 51-60.

## The role of IL-22/STAT3 pathway in insulin resistance caused by intermittent hypoxia

Liu Hongfei<sup>1</sup>, Sun Tingting<sup>1</sup>, Tian Jiahui<sup>1</sup>, Chen Xinjie<sup>1</sup>, Ren Lijue<sup>1</sup>, Du Jing<sup>1</sup>, Han Fang<sup>2</sup>, Wei Cuiying<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Inner Mongolia University of Science and Technology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010; <sup>2</sup>Sleep Medicine Center, Peking University People's Hospital, Beijing 100044)

**Abstract Objective** By observing the changes of interleukin-22 (IL-22) signal transduction and transcriptional activator 3 (STAT3), fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) of rats under the circumstance of chronic intermittent hypoxia and reoxygenation, to explore the role of IL-22/STAT3 pathway in insulin resistance induced by chronic intermittent hypoxia. **Methods** 24 SD rats were randomly divided into control group (NC group) and intermittent hypoxia group (CIH group), with 12 rats in each group. NC group was placed in normoxia environment for 12 weeks, while CIH group was first given intermittent hypoxia for 8 weeks and then resumed normoxia

网络出版时间: 2023-09-19 17:44:25 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230918.1411.013>

## QSOX1 在骨肉瘤中的表达及其作用机制

阮铭暄\* 李 阳\* 黄 斐

**摘要** 目的 研究 QSOX1 在骨肉瘤组织和细胞中的表达及其在细胞增殖、迁移、侵袭中的作用。方法 Western blot 及免疫组化实验验证 QSOX1 在骨肉瘤组织及细胞中的表达情况并选出表达更高的细胞系 MG63。慢病毒敲低并筛选出稳定株 shQSOX1 组和 shCtrl 组, Western blot 检测转染后 MG63 中 QSOX1 蛋白表达水平; CCK-8 实验检测细胞增殖水平; 划痕实验验证细胞迁移水平; Transwell 实验检测细胞侵袭能力。Western blot 检测 shCtrl 组和 shQSOX1 组中 NF- $\kappa$ B 信号通路 mRNA 表达水平。结果 Western blot 及免疫组化结果表明 QSOX1 在人成骨细胞系 hFOB1.19 以及癌旁组织中低表达,而在骨肉瘤组织以及骨肉瘤细胞中高表达 ( $P < 0.001$ )。CCK-8 实验显示在 shQSOX1 组中,其增殖能力较 shCtrl 组受到抑制 ( $P < 0.05$ ); 划痕实验中, shQSOX1 组迁移能力减弱 ( $P < 0.001$ ); Transwell 实验中, shQSOX1 组侵袭能力受到影响 ( $P < 0.001$ ); NF- $\kappa$ B 在 shCtrl 组高表达,在 shQSOX1 组低表达 ( $P < 0.001$ )。结论 QSOX1 在骨肉瘤中高表达,敲除 QSOX1 基因可以抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移、侵袭能力,且敲除 QSOX1 使得 NF- $\kappa$ B 信号通路失活。

**关键词** 骨肉瘤; QSOX1; MG63; NF- $\kappa$ B

中图分类号 R 738.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)10-1682-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.10.013

骨肉瘤恶性程度高,属于原发性骨恶性肿瘤,在青少年中最常见。临床中骨肉瘤极易转移且复发率较高,这是其预后不佳的主要原因<sup>[1]</sup>。虽然骨肉瘤相关的研究在近几年中有了的进展,但针对其易转移、高复发的新的有效的治疗策略仍然很少。肿瘤的发展受多基因、多方面调控,所以对骨肉瘤分子机制的研究并寻找新的治疗方法是迫切需要的。懈皮素巯基氧化酶 1 (quiescin sulphydryl oxidase 1, QSOX1) 蛋白属于一类新的 FAD 连接的巯基氧化酶,主要存在于高尔基体中,它的主要功能是催化二硫键的形成,同时将氧气还原为过氧化氢<sup>[2-3]</sup>。Heckler et al<sup>[4]</sup>首次报道人 QSOX1 亚型的异源表达及其酶学性质,后续研究<sup>[5]</sup>表明 QSOX1 还在细胞外基质的合成中扮演重要角色,并将 QSOX1 与恶性肿瘤的发生发展联系起来。为了证实 QSOX1 在骨肉瘤中的作用,该研究通过检测 QSOX1 在骨肉瘤组织及细胞中的表达,并使用慢病毒敲除骨肉瘤细胞 MG63 中的 QSOX1,验证其在骨肉瘤细胞功能学上的作用,并进一步探讨其对 NF- $\kappa$ B 信号通路的影响。

2023-05-10 接收

基金项目: 安徽高校自然科学研究重点项目(编号: KJ2020A0187);  
2022 年度新时代育人质量工程项目(编号: 2022xsx061)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院骨科,合肥 230601

作者简介: 阮铭暄,男,硕士研究生;

黄 斐,男,博士,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: 1157448620@qq.com

\* 对本文具有同等贡献

feeding until 12 weeks. FBG, FINS, IL-22 and p-STAT3/STAT3 levels were measured at baseline, week 8 and week 12 in both groups, and insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. The differences between the two groups were compared. **Results** ① There was no significant difference of the observation indexes between the two groups at baseline ( $P > 0.05$ ). At 8 weeks, the levels of FBG, FINS and HOMA-IR in CIH group were higher than those in NC group ( $P < 0.05$ ), and the levels of IL-22 were lower than those in NC group ( $P < 0.05$ ). p-STAT3/STAT3 showed a decreasing trend, but not statistically significant. At 4 weeks of reoxygenation, there were no significant differences in FBG, FINS, HOMA-IR and IL-22 levels between the two groups ( $P > 0.05$ ). p-STAT3/STAT3 in CIH group was significantly higher than that in NC group ( $P < 0.05$ ). ② Spearman rank correlation analysis showed that HOMA-IR was negatively correlated with IL-22 and p-STAT3/STAT3 (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Chronic intermittent hypoxia can inhibit the expression of IL-22/STAT3 signaling pathway, IL-22/STAT3 signaling pathway may mediate insulin resistance induced by chronic intermittent hypoxia.

**Key words** chronic intermittent hypoxia; insulin resistance; interleukin-22; STAT3