

## 线粒体乳酸穿梭对小鼠主动脉弓缩窄术后心室重构和心力衰竭的影响

黄 诚<sup>1,2</sup>, 吕洪臻<sup>2</sup>, 司林杰<sup>3</sup>, 王晓伟<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>盐城市卫生职业技术学院, 江苏 盐城 224000; <sup>3</sup>盐城市第一人民医院重症医学科, 江苏 盐城 224000)

**[摘要]** 目的: 研究单羧酸转运蛋白 1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)介导的线粒体乳酸穿梭对小鼠主动脉弓缩窄术(transverse aortic coarctation, TAC)后心室重构和心力衰竭的影响, 并探讨其可能的机制。方法: 本实验采用雄性 C57BL/6 小鼠, 实验分为 4 组: ①假手术组; ②TAC 2 周组; ③TAC 4 周组; ④TAC 8 周组。TAC 术建立小鼠动物模型, 分别于术后第 2 周末、第 4 周末和第 8 周末使用心脏超声检测小鼠心功能, 比色法测定心肌组织内乳酸及丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度, Western blot 检测心肌细胞质 cleaved-caspase 3 和线粒体 MCT1 蛋白的表达。结果: 小鼠心超结果显示 TAC 术后 2 周出现明显心肌肥厚, TAC 术后 4 周出现心力衰竭, TAC 术后 8 周出现严重心力衰竭。假手术组、心肌肥厚的 TAC 2 周组及心力衰竭的 TAC 4 周、8 周组心肌组织中乳酸和 MDA 浓度以及 cleaved-caspase 3 和 MCT1 蛋白表达逐渐升高。与假手术组和 TAC 2 周组相比, TAC 4 周和 8 周组心肌组织中乳酸和 MDA 浓度、cleaved-caspase 3 和 MCT1 蛋白的表达均明显升高。结论: MCT1 介导的线粒体乳酸穿梭在心室重构和心力衰竭发生发展过程中起着重要的作用, 其机制可能包括诱导氧化应激和活化线粒体凋亡通路。

**[关键词]** 单羧酸转运蛋白 1; 乳酸穿梭; 线粒体; 心室重构; 心力衰竭

**[中图分类号]** R654.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)05-0539-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170504

## The effect of mitochondrial lactate shuttle on myocardial remodeling and heart failure induced by aortic constriction in mice

Huang Cheng<sup>1,2</sup>, Lü Hongzhen<sup>2</sup>, Si Linjie<sup>3</sup>, Wang Xiaowei<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Yancheng Institute of Health Sciences, Yancheng 224000; <sup>3</sup>Department of Intensive Care Medicine, the First People's Hospital of Yancheng, Yancheng 224000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To determine the effect and mechanisms of monocarboxylate transporter 1 (MCT1)-mediated mitochondrial lactate shuttle on ventricular remodeling and heart failure induced by transverse aortic constriction(TAC) in mice. **Methods:** An animal model of cardiac hypertrophy was created by TAC in male C57BL/6 mice. Cardiac dimensions and functions were evaluated by echocardiography after 2 weeks, 4 weeks, and 8 weeks following TAC, respectively. There were four groups: ①Sham-operate group; ②TAC 2 weeks group; ③TAC 4 weeks group; ④TAC 8 weeks group. Intracellular lactate and malondialdehyde(MDA) were measured by colorimetric, the proteins expression of cleaved-caspase 3 and MCT1 were detected by Western blot. **Results:** As echocardiography evaluation, the mice exhibited cardiac hypertrophy after TAC 2 weeks, heart failure after TAC 4 weeks, and severe heart failure after TAC 8 weeks. An increasing gradient of lactate and MDA concentrations, as well as cleaved-caspase 3 and MCT1 protein expressions were identified in the sham, TAC 2 weeks, and TAC 4 and 8 weeks groups. Besides, the concentrations of lactate and MDA and expressions of cleaved-caspase 3 and MCT1 were also found higher in the TAC 4 and 8 weeks groups than those of the sham and TAC 2 weeks groups. **Conclusions:** MCT1-mediated mitochondrial lactate shuttle plays an important role in the development of myocardial remodeling and heart failure. The molecular mechanisms may be through inducing oxidative stress and activating mitochondrial control of apoptosis.

**[Key words]** monocarboxylate transporter 1; lactate shuttle; mitochondria; ventricular remodeling; heart failure

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(05):539-543]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81573234); 江苏省教育厅自然科学基金(12KJB320003); 江苏省中医局项目(LZ13217)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangxiaowei@njmu.edu.cn

心力衰竭(简称心衰)是一组复杂的临床症候群,是各种心脏疾病的严重和终末阶段。心室重构是心衰发生发展的基本机制,与心衰的预后密切相关<sup>[1]</sup>。心室重构主要包括心肌细胞肥大、凋亡和间质纤维化等一系列病理生理改变。因此,阻断心室重构成为预防和治疗心力衰竭不容忽视的重要环节。单羧酸转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1)介导的线粒体乳酸穿梭在心肌细胞能量代谢过程中起着关键性的作用<sup>[2]</sup>。然而线粒体乳酸穿梭对心室重构及心力衰竭的影响尚未完全阐明。因此,本文拟通过建立小鼠主动脉弓缩窄模型,动态观察线粒体乳酸穿梭对心室重构和心力衰竭的影响,并探讨其可能的机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

雄性 C57BL/6 小鼠 40 只,清洁级,体重 20~25 g, 8~10 周龄,由南京医科大学动物实验中心提供[合格证号:SCXK(苏)2002-0031]。

乳酸和丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);胞质蛋白和线粒体蛋白提取试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司);Cleaved-caspase 3 和 COX 抗体(Cell Signaling Technology 公司,美国),MCT1 抗体(Chemicon International 公司,美国),GAPDH 抗体(Santa Cruz 公司,美国)。

小动物呼吸机(ALC-V8 型,上海奥尔科特生物科技有限公司);心脏二维超声(Vevo2100 型,Visual-Sonic 公司,加拿大);蛋白电泳和凝胶成像系统(Bio-Rad 公司,美国);酶标检测仪(ELx800 型, BioTek 公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物模型建立

采用主动脉弓缩窄法(transverse aortic constriction, TAC)制备小鼠主动脉缩窄动物模型。实验分为 4 组:①假手术组;②TAC 2 周组;③TAC 4 周组;④TAC 8 周组。每组 10 只小鼠。4%戊巴比妥钠溶液腹腔注射麻醉,仰卧位固定小鼠,经胸骨正中切口,分层打开纵膈腔,拨开胸腺,在心底部钝性分离主动脉弓部,将钝性 27-G 注射针头(外径 0.4mm)平行置于主动脉外壁,在头臂干和左颈总动脉之间,用 7-0 手术丝线将针头和主动脉弓一齐扎紧后将针头移去,关胸,术毕。假手术组采用相同处理,将 7-0 丝线置于主动脉弓相同位置不做结扎。术后小鼠常规

喂养,分别于术后第 2 周末、第 4 周末和第 8 周末使用心脏超声检测小鼠心功能,然后处死小鼠,取出心脏,提取胞质蛋白和线粒体蛋白后保存于-80℃冰箱待用。

#### 1.2.2 心脏超声检测

小鼠经气体麻醉后行心脏超声检测,取左室短轴观、胸骨旁左室长轴观,二维 M 型超声测量舒张期室间隔厚度(interventricular septum diastolic dimension, IVSD),舒张期左室后壁厚度(left ventricular posterior wall diastolic dimension, LVPWD),左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)和左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD),计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

#### 1.2.3 蛋白免疫印迹检测(Western blot)

心肌组织胞质蛋白和线粒体蛋白分别按照相应蛋白提取试剂盒说明书进行提取,并行蛋白定量检测,分别进行凝胶电泳,电转膜,室温 5%脱脂奶粉封闭后加入合适比例的抗体,包括 Cleaved-caspase 3、COX、MCT1 和 GAPDH 抗体,然后 4℃孵育过夜,条带经化学发光试剂显色,凝胶成像系统扫描条带,Image J 软件进行条带的灰度分析。

#### 1.2.4 心肌组织中乳酸和 MDA 浓度检测

心肌组织中乳酸和 MDA 浓度分别按照乳酸和 MDA 浓度检测试剂盒进行检测。各组心肌组织经高速匀浆、离心后,留取上清液,采用比色法测定上清液中蛋白浓度、乳酸浓度和 MDA 浓度,最终结果换算成每克蛋白中所含乳酸和 MDA 的摩尔数进行比较。

### 1.3 统计学方法

实验数据采用 SPASS18.0 软件进行统计分析,实验结果以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。 $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组小鼠心超检测结果

各组小鼠心超检测结果见表 1。TAC 术后 2 周 IVSD 和 LVPWD 较假手术组明显增厚 ( $P<0.05$ ), LVEDD 较假手术组下降( $P<0.05$ ),表明 TAC 术后 2 周心肌出现明显向心性肥厚,同时 LVEF 较假手术组下降( $P<0.05$ ),但仍大于 50%,表明 TAC 术后 2 周心功能处于代偿阶段。与假手术组及 TAC 2 周组相比较,TAC 术后 4 周心室壁厚度未进一步增加,但

LVEDD 明显扩张( $P<0.05$ ), LVEF 显著下降( $P<0.05$ ), 表明 TAC 术后 4 周出现扩张性心肌肥厚, 且心功能失代偿, 出现心力衰竭。与 TAC 4 周组相比较, TAC 术后 8 周 IVSD 及 LVPWD 均变薄( $P<0.05$ ), LVEDD

进一步扩张( $P<0.05$ ), LVEF 继续下降( $P<0.05$ ), 表明 TAC 术后 8 周出现严重心力衰竭, 心室腔明显扩张, 心室壁变薄。

表 1 心脏超声检测各组小鼠心功能

Table 1 Cardiac functions of mice evaluated by echocardiography

	假手术组	TAC 2 周	TAC 4 周	TAC 8 周
IVSD(mm)	0.711±0.119	1.294±0.205*	1.217±0.166*	1.086±0.146**+
LVPWD(mm)	0.802±0.117	1.285±0.226*	1.224±0.223*	1.069±0.218**+
LVEDD(mm)	3.404±0.214	3.095±0.206*	4.182±0.267**	4.641±0.231**+
LVEF(%)	75.72±3.151	65.55±2.897*	43.64±3.947**	31.56±6.877**+

与假手术组相比, \* $P<0.05$ ; 与 TAC 2 周相比, # $P<0.05$ ; 与 TAC 4 周相比, + $P<0.05$ 。

### 2.2 各组小鼠心肌组织中乳酸和 MDA 浓度

与假手术组相比较, TAC 术后 2 周、4 周和 8 周小鼠心肌组织中乳酸浓度依次升高 1.57 倍、2.12 倍和 2.25 倍( $P<0.05$ ), 但是 TAC 术后 4 周和 8 周心肌组织中乳酸浓度无显著差异。与假手术组相比较,

TAC 术后 2 周、4 周及 8 周心肌组织中 MDA 浓度依次升高 1.79 倍、2.97 倍和 3.19 倍( $P<0.05$ ), 但是 TAC 术后 4 周和 8 周心肌组织中 MDA 浓度无显著差异(表 2)。

表 2 各组小鼠心肌组织中乳酸和 MDA 浓度

Table 2 The concentrations of lactate and MDA in mouse myocardium

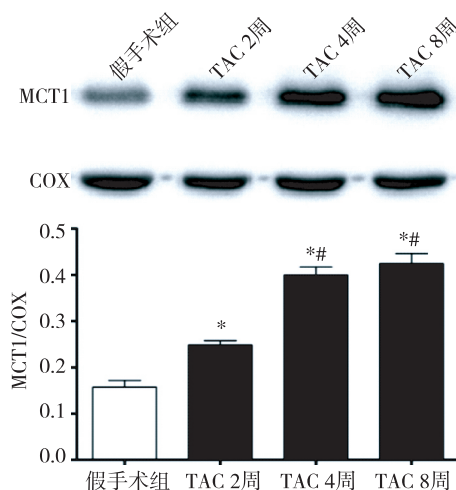
	假手术组	TAC 2 周	TAC 4 周	TAC 8 周
乳酸(mmol/g prot)	0.822±0.165	1.287±0.185*	1.740±0.162**	1.847±0.153**
MDA( $\mu$ mol/g prot)	1.238±0.249	2.211±0.387*	3.674±0.340**	3.955±0.276**

与假手术组相比, \* $P<0.05$ ; 与 TAC 2 周相比, # $P<0.05$ 。

### 2.3 各组小鼠心肌组织中相关蛋白表达

与假手术组和 TAC 2 周组相比较, TAC 术后 4 周和 8 周心肌线粒体 MCT1 蛋白表达均显著升高( $P<0.05$ ), 但是这两组之间心肌线粒体 MCT1 蛋白表达无显著差异(图 1)。同时, 与假手术组和 TAC 2 周

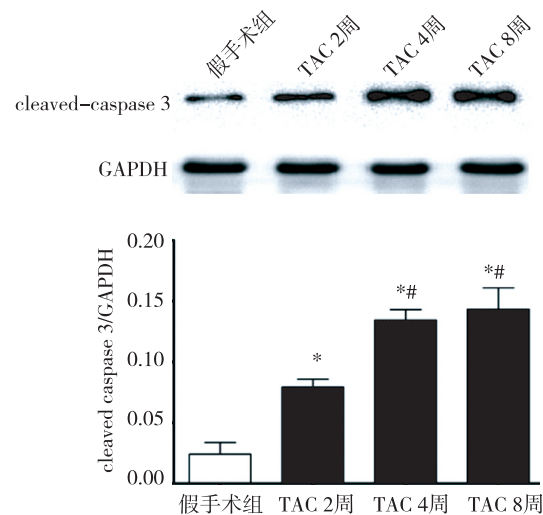
组相比较, TAC 术后 4 周和 8 周心肌凋亡蛋白(cleaved-caspase 3)的表达均显著升高( $P<0.05$ ), 但是这两组之间 cleaved-caspase 3 蛋白的表达无显著差异(图 2)。



与假手术组相比, \* $P<0.05$ ; 与 TAC 2 周相比, # $P<0.05$ 。

图 1 各组小鼠心肌线粒体 MCT1 蛋白的表达

Figure 1 The protein expression of MCT1 in mouse myocardial mitochondria



与假手术组相比, \* $P<0.05$ ; 与 TAC 2 周相比, # $P<0.05$ 。

图 2 各组小鼠心肌组织 cleaved-caspase 3 蛋白的表达

Figure 2 The protein expression of cleaved-caspase 3 in mouse myocardium

### 3 讨论

当高血压、主动脉瓣狭窄等心血管疾病引起压力负荷增大时,心脏会发生以心肌肥大为特征的代偿性应答,以满足增加的血流动力学需求。然而,当压力负荷长期存在时,持续性心肌肥大发生失代偿,从而导致氧化应激、心肌细胞凋亡、心肌间质纤维化等一系列病理生理改变,即心室重构,最终心室腔异常扩张,心肌能量代谢障碍,心脏舒缩功能持续降低,出现心力衰竭<sup>[3]</sup>。尽管目前治疗心衰药物方面有了很大的进展,但由于全世界范围内心力衰竭导致的死亡率和致残率依然很高,所以有必要针对改善心室重构寻找新的治疗靶点。

线粒体是心肌细胞能量代谢的场所,其功能状态直接反映了心肌细胞的活力和功能。近年来的研究表明,单羧酸转运蛋白(MCTs)介导的单羧酸快速跨膜转运在线粒体能量代谢过程中起着关键性的作用<sup>[2]</sup>。碳水化合物、脂肪以及氨基酸等主要能量物质的中间代谢产物,如乳酸、丙酮酸、酮体等单羧酸的快速跨膜转运均是通过 MCTs 途径来实现的。目前已知的 MCTs 家族成员共有 14 种,其中 MCT1 表达在大部分的组织中,包括骨骼肌,心脏,肝脏以及脑组织等<sup>[4]</sup>。有实验证据表明,在人类及小鼠的心肌线粒体膜均检测到 MCT1 的表达<sup>[5]</sup>。乳酸是细胞无氧糖酵解的产物,通过线粒体膜 MCT1 的转运以及线粒体乳酸脱氢酶的氧化生成丙酮酸,此即线粒体乳酸穿梭机制。进入线粒体内的丙酮酸通过生成乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环氧化供能。在心肌缺血、缺氧等病理条件下,心肌能量代谢需求增加,无氧糖酵解增强,细胞内乳酸大量生成,相应的线粒体 MCT1 代偿性表达增加以促进乳酸穿梭<sup>[2,5]</sup>。在本研究中,我们观察了从心肌肥厚向心力衰竭发生发展的动态过程,我们发现假手术组、心肌肥厚的 TAC 2 周组及心力衰竭的 TAC 4 周和 8 周组心肌组织中乳酸浓度依次升高,同时线粒体 MCT1 表达也随之升高,表明 MCT1 介导的线粒体乳酸穿梭对心室重构及心力衰竭的发生发展有着重要的影响。

然而实验表明,乳酸在有氧条件下也会持续生成,并作为信号分子调节细胞氧化还原状态<sup>[6]</sup>。在正常情况下,心脏优先利用乳酸氧化供能,但是在病理情况下,心肌细胞内乳酸大量生成,并通过活化多种转录因子刺激线粒体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过度产生,引起氧化应激和线粒体损伤,最终导致心室重构<sup>[7-8]</sup>。线粒体是细胞内 ROS 的

主要来源,同时也是调控细胞凋亡的关键细胞器。MDA 是 ROS 引发线粒体膜氧化损伤的毒性产物,其含量常可反映细胞氧化损伤的程度以及氧化应激水平<sup>[9]</sup>。线粒体膜发生损伤后,线粒体膜通透性升高及膜电位降低,细胞色素 C 从线粒体扩散进入胞质内,这是线粒体凋亡途径的关键环节。进入胞质内的细胞色素 C 与 caspase-9 等结合形成凋亡复合体,裂解并活化 caspase-9,通过级联反应最终裂解并激活 caspase-3,诱导细胞凋亡<sup>[10-11]</sup>。Hashimoto 等<sup>[12]</sup>研究表明,在体外用外源性乳酸刺激 L6 细胞可以诱导 ROS 生成和影响线粒体生物功能。另外,Jeong 等<sup>[13]</sup>人研究表明,中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary, CHO) 细胞内乳酸中毒会诱导线粒体介导的细胞凋亡,包括线粒体功能障碍、细胞色素 C 释放以及 caspase-3 活化。相反,抗乳酸治疗可以抑制线粒体凋亡通路的活化。在本研究中,发现 TAC 4 周和 8 周组心肌组织中氧化损伤产物 MDA 浓度和凋亡蛋白 cleaved-caspase3 的表达比假手术组和 TAC 2 周组均明显升高。这些研究结果表明,乳酸不仅是氧化供能的底物,更是一种重要的信号分子可以调节细胞氧化还原状态和线粒体功能。因此,在心室重构及心力衰竭的发生发展过程中,心肌细胞更依赖糖酵解来满足能量代谢需求,并通过增加线粒体 MCT1 表达促进乳酸穿梭来氧化供能。尽管 MCT1 表达代偿性增加可以促进乳酸进入线粒体内氧化供能,但是乳酸中毒仍然是不可避免的,最终导致氧化应激损伤和线粒体凋亡通路活化,发生心室重构和心力衰竭。

综上所述,本研究证实了 MCT1 介导的线粒体乳酸穿梭在心室重构及心力衰竭发生发展过程中起着重要的作用,其机制可能包括诱导氧化应激和活化线粒体凋亡通路。因此,抑制 MCT1 介导的线粒体乳酸穿梭也许可以成为临床上阻断心室重构以及治疗心力衰竭的新靶点。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122
- [2] Halestrap AP,Wilson MC.The monocarboxylate transporter family-role and regulation [J].JUBMB Life,2012,64(2):109-119
- [3] Si L,Xu J,Yi C,et al.Asianic acid attenuates cardiac hypertrophy by blocking transforming growth factor- $\beta$ 1-mediated hypertrophic signaling *in vitro* and *in vivo*[J].Int J

- Mol Med,2014,34(2):499-506
- [4] Halestrap AP.The monocarboxylate transporter family-Structure and functional characterization[J].IUBMB Life,2012,64(1):1-9
- [5] Halestrap AP.The SLC16 gene family-structure,role and regulation in health and disease [J].Mol Aspects Med,2013,34(2-3):337-349
- [6] Xu J,Xu X,Si L,et al.Intracellular lactate signaling cascade in atrial remodeling of mitral valvular patients with atrial fibrillation[J].J Cardiothorac Surg,2013,8:34
- [7] Zhu Y,Wu J,Yuan SY.MCT1 and MCT4 expression during myocardial ischemic-reperfusion injury in the isolated rat heart[J].Cell Physiol Biochem,2013,32(3):663-674
- [8] Hashimoto T,Brooks GA.Mitochondrial lactate oxidation complex and an adaptive role for lactate production [J].Med Sci Sports Exerc,2008,40(3):486-494
- [9] Cooper MP.Interplay of mitochondrial biogenesis and oxidative stress in heart failure [J].Circulation,2013,127(19):1932-1934
- [10] Marunouchi T,Tanonaka K.Cell death in the cardiac myocyte[J].Biol Pharm Bull,2015,38(8):1094-1097
- [11] Si L,Xu J,Yi C,et al.Asiaic acid attenuates the progression of left ventricular hypertrophy and heart failure induced by pressure overload by inhibiting myocardial remodeling in mice [J].J Cardiovasc Pharmacol,2015,66(6):558-568
- [12] Hashimoto T,Hussien R,Oommen S,et al.Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells:activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis [J].FASEB J,2007,21(10):2602-2612
- [13] Jeong D,Kim TS, Lee JW,et al.Blocking of acidosis-mediated apoptosis by a reduction of lactate dehydrogenase activity through antisense mRNA expression[J].Biochem Biophys Res Commun,2001,289(5):1141-1149
- [收稿日期] 2016-12-17

(上接第 525 页)

子 CCL7 与 CCL7 与胰腺癌细胞上 CCR5 结合后激活 EMT 过程,最终导致胰腺癌细胞侵袭能力的增强。本研究有助于阐明胰腺癌缺氧微环境与胰腺癌进展之间的关系,并为胰腺癌治疗提供新的靶点。

#### [参考文献]

- [1] Torre LA,Bray F,Siegel RL,et al. Global cancer statistics,2012 [J]. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108
- [2] Wanqing C,Rongshou Z,Peter DB,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132
- [3] Siegel RL,Miller KD,Jemal A,et al. Cancer statistics,2016[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(1):7-30
- [4] Kamisawa T,Wood LD,Itoi T,et al. Pancreatic cancer [J]. Lancet,2016,388(10039):73
- [5] Akhil Patel,Shilpa Sant. Hypoxic tumor microenvironment:Opportunities to develop targeted therapies [J]. Biotechnol Adv,2016,34(5):803-812
- [6] Duffy JP,Eibl G,Reber HA,et al. Influence of hypoxia and neoangiogenesis on the growth of pancreatic cancer[J]. Mol Cancer,2003,2:12
- [7] Eguchi D,Ikenaga N,Ohuchida K,et al. Hypoxia enhances the interaction between pancreatic stellate cells and cancer cells via increased secretion of connective tissue growth factor[J]. The Journal of Surgical Research,2013,181(2):225-233
- [8] Strobel O,Dadabaeva N,Felix K,et al. Isolation and culture of primary human pancreatic stellate cells that reflect the context of their tissue of origin [J]. Langenbecks Arch Surg,2016;401(1):89-97
- [9] Balkwill F. Cancer and the chemokine network [J]. Nature Reviews Cancer,2004,4(7):540-550
- [10] Leonardi GC,Candido S,Cervello M,et al. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Oncol,2012,4:1733-1747
- [11] Apte MV,Park S,Phillips PA,et al. Desmoplastic reaction in pancreatic cancer:role of pancreatic stellate cells[J]. Pancreas,2004,29:179
- [12] Hwang TL,Lee LY,Wang CC,et al. CCL7 and CCL21 overexpression in gastric cancer is associated with lymph node metastasis and poor prognosis[J]. World J Gastroenterol,2012,18(11):1249-1256
- [13] Wyler L,Napoli CU,Ingold B,et al. Brain metastasis in renal cancer patients:metastatic pattern,tumour-associated macrophages and chemokine/chemoreceptor expression[J]. Br J Cancer,2014,110(3):686-694
- [14] Cho YB,Lee WY,Choi SJ,et al. CC chemokine ligand 7 expression in liver metastasis of colorectal cancer [J]. Oncol Rep,2012,28(2):689-694
- [15] Laurent V,Guérard A,Mazerolles C,et al. Periprostatic adipocytes act as a driving force for prostate cancer progression in obesity[J]. Nat Commun,2016,7:10230
- [收稿日期] 2016-05-17