

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170988

凝血酶敏感蛋白 1 参与糖脂代谢调节的研究进展

白金运, 高 鑫*

复旦大学附属中山医院内分泌及代谢科, 复旦大学代谢疾病研究所, 上海 200032

[摘要] 凝血酶敏感蛋白 1(thrombospondin-1, TSP-1)是一种分泌性细胞外基质糖蛋白,具有多个功能区域,可以结合不同的蛋白或受体,如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、CD36、CD47 及整合素等,介导血管新生、细胞黏附、血小板聚集及免疫反应等。机体多种细胞可以合成 TSP-1,如血小板、血管内皮细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、成纤维细胞、肝星状细胞、角质细胞等。近年来,随着 TSP-1 在肿瘤、代谢的调控作用的研究深入,其在脂质代谢、胰岛素抵抗、非酒精性脂肪肝等糖脂代谢中发挥的作用正逐渐被人们认识。

[关键词] 凝血酶敏感蛋白 1;胰岛素抵抗;脂质代谢;非酒精性脂肪肝;CD36

[中图分类号] R 589.2 **[文献标志码]** A

Research progress on thrombospondin 1 in the regulation of glucose and lipid metabolism

BAI Jin-yun, GAO Xin*

Department of Endocrinology and Metabolism, Zhongshan Hospital, Institute for Metabolic Diseases, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Thrombospondin-1 (TSP-1) is a secreted extracellular matrix glycoprotein, with multiple functional domains which can bind to different protein or receptors including transforming growth factor- β , CD36, CD47, and integrins. TSP-1 plays a role in cellular adhesion, angiogenesis, cell migration, and platelet accumulation. TSP-1 can be synthesized by various cells, such as platelets, vascular endothelial cells, smooth muscle cells, adipocytes, fibroblasts, hepatic stellate cells, keratinocytes, etc. Recently, some studies have revealed that TSP-1 is involved in cancer and metabolism regulation. What's more, TSP-1 also has effects on lipid metabolism, insulin resistance, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

[Key Words] thrombospondin-1; insulin resistance; lipid metabolism; non-alcoholic fatty liver disease; CD36

凝血酶敏感蛋白(thrombospondins, TSP)是一种可以介导多种生物学过程的细胞外基质蛋白,作为细胞外的结构物质,可传递一系列信号,介导细胞与细胞、细胞与细胞基质的相互作用^[1-2]。TSP 家族包含凝血酶敏感蛋白 1~5。凝血酶敏感蛋白 1(thrombospondin-1, TSP-1)是该家族中最早发现的蛋白。近年来,人们对 TSP-1 的生物学特性和功能研究较多,TSP-1 与糖脂代谢的关系也是目前研究的热点之一。

1 凝血酶敏感蛋白 1 的发现与生物学特点

1971 年,Baenziger 等^[3]采用凝血酶刺激完整的人血小板后,通过聚丙烯酰胺凝胶电泳对比发现,一条相对分子质量(Mw)为 190 000 的蛋白条带在凝血酶处理后消失,研究人员推测这可能是由于该条带所代表的蛋白被凝血酶水解,并因此命名为凝血酶敏感蛋白

(thrombin-sensitive protein, TSP)。结合该研究团队之前的发现,凝血酶会引起甘油进入血小板后细胞膜磷脂酰丝氨酸双层结构的增加,Baenziger 等推测这种凝血酶敏感蛋白可能参与了凝血酶促进血小板磷脂合成的过程。

随后的研究^[4]揭示了 TSP-1 是具有多种功能域的同源三聚体糖蛋白,分子量约为 450 kDa,其单体亚单位分子量为 140 kDa。编码 TSP-1 的基因 THBS-1 位于第 15 号染色体的 q11-qter 位点。TSP-1 的空间结构是由 3 条通过二硫键链接的多肽链构成的,在细胞外分为不同的功能区域。氨基端是肝素结合位点,介导 TSP-1 蛋白的迁移和摄取,同时介导细胞的黏附和趋化。原胶原区参与抑制血管新生,随后是 3 段重复序列(I型、II型、III型),参与细胞黏附、迁移、生长和血管新生^[5]。最后是羧基端,参与调节细胞黏附、迁移、血小

[收稿日期] 2017-11-15 **[接受日期]** 2018-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金(8157040318)。Supported by National Natural Science Foundation of China(8157040318)。

[作者简介] 白金运,博士生。E-mail: taichiforyou@126.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990; E-mail: zhongshan_endo@126.com

板聚集和一氧化氮(NO)信号(图1)。

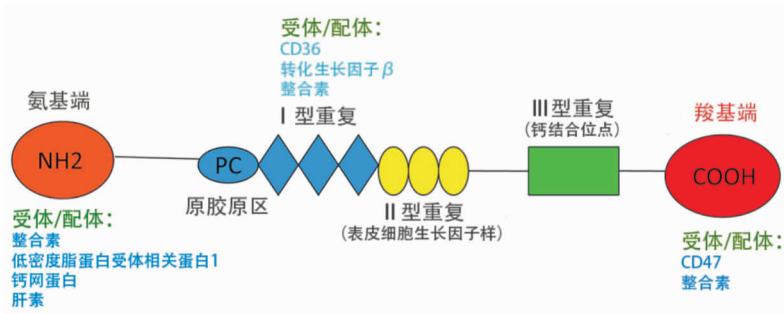


图1 TSP-1的结构和相关受体/配体

2 TSP-1受体与作用机制

TSP-1的受体最早由Asch等^[4]在1987年发现,研究人员发现1种叫作OKM5的单克隆抗体可以抑制TSP-1与激活的血小板之间的结合,进一步采用免疫沉淀确定了1种分子量为88 kDa可以与OKM5结合的糖蛋白,可能是TSP-1的膜受体。结合文献报道^[6-7],已知OKM5可以与分子量大小约为90 kDa的糖蛋白IV(GPIV)(即CD36)结合,并且GPIV的抗体也可以抑制TSP-1与激活的血小板之间的结合。因此,研究人员推测GPIV是TSP-1的膜受体。随后1992年的研究^[8]采用CD36的正义或反义cDNA特异性敲低CD36后研究TSP-1的作用,证实了GPIV(CD36)是TSP-1的膜受体。

CD36是1种广泛表达于多种细胞表面的清道夫受体,具有脂肪酸转位酶的作用,TSP-1可以诱导CD36的二聚化^[9]。CD36存在于多种细胞表面,如内皮细胞、血管平滑肌细胞、脂肪细胞、巨噬细胞、小管上皮细胞和肾小球足细胞^[10-11]。Leung等^[12]研究发现CD36与TSP-1的I型重复区结合,激活p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,诱导内皮细胞的凋亡,负向调节血管再生(图2)。

在肾足细胞中,TSP-1结合CD36可以激活p38-MAPK通路,诱导肾足细胞的凋亡;另外,游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)通过与CD36的FFA结合位点(p127-279)^[13]结合,导致足细胞MAPK通路激活,进而刺激TSP-1的表达,TSP-1分泌到细胞外基质中,与CD36的TSP-1结合位点(p93-110)^[14]结合诱导足细胞凋亡和功能紊乱^[15]。巨噬细胞中,TSP-1结合CD36可以导致巨噬细胞激活^[16]。TSP-1还可以通过调节细胞因子的表达发挥对脂肪细胞的代谢调控作用。研究^[17]发现TSP-1是转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)的关键激活物质,可能是通过CD36受体介导这一信号,使得TGF-β的信号通路易化,这一作用不仅存在于脂肪细胞中,还存在于非脂肪细胞中。升高的TSP-1可以激活TGF-β^[18],激活的TGF-β进一步刺激肾脏系膜细胞产生大量细胞外基质蛋白如IV型胶原,导致肾脏纤维化。另外,TSP-1通过CD36途径参与肿瘤转移及炎症反应。

CD47表达在内皮细胞、平滑肌细胞、上皮细胞、中性粒细胞、红细胞和软骨细胞等上。CD47被TSP-1的羧基端激活后抑制细胞环鸟苷酸(cGMP)的产生(图3)^[19]。NO介导可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)的激活进而增加细胞内cGMP水平(NO-sGC-cGMP通路),这一机制发生在动脉平滑肌细胞、血小板或炎性细胞中,具有促血管舒张、血小板解凝集的作用。TSP-1可以通过结合CD36或CD47受体抑制上述作用。其中,TSP1-CD36信号通路是抑制内皮细胞NO-sGC信号的充分条件,TSP-1或TSP-1类似物如ABT-510结合CD36后,抑制了CD36的脂肪酸转运活性,并抑制NO的生成^[20]。但TSP-1通过CD36受体对NO-sGC-cGMP信号通路的抑制作用需要CD47受体的存在^[21];CD36^{-/-}的肌肉组织块和内皮细胞对TSP-1介导的NO-sGC-cGMP通路抑制作

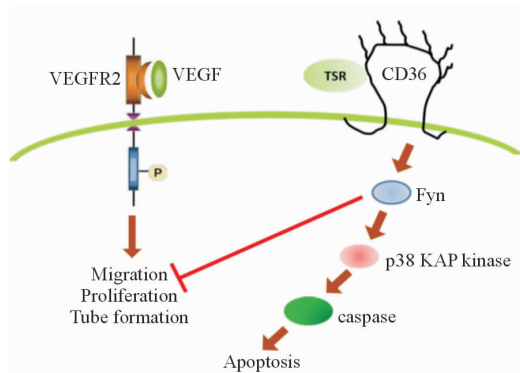


图2 CD36介导TSP-1抗血管新生作用示意图

VEGFR2:血管内皮生长因子2;VEGF:血管内皮生长因子;TSR:凝血酶敏感蛋白I型重复区;Fyn:原癌基因蛋白酪氨酸激酶;p38 KAP kinase:p38促分裂素原活化蛋白激酶

用仍然存在,而 TSP-1 的这一抑制作用在 CD47^{-/-}的组织块中不再发生,并且 CD47^{-/-}的内皮细胞 sGC 和 cGMP 的水平升高。因此,CD47 是 TSP-1 发挥对 NO-sGC-cGMP 通路抑制作用的必要条件。

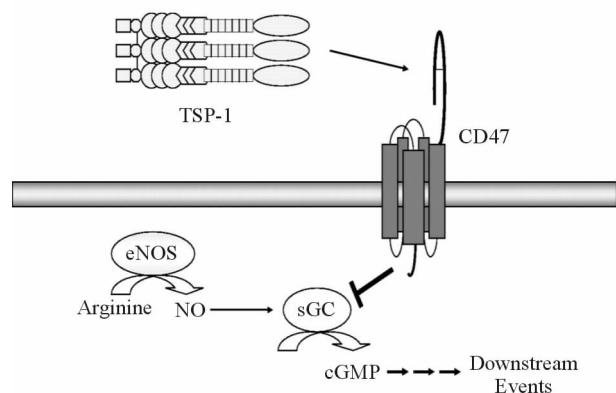


图3 CD47介导TSP-1抑制NO依赖性环鸟苷酸生成

Arginine: 精氨酸; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶; NO: 一氧化氮; sGC: 可溶性鸟苷酸环化酶; cGMP: 环鸟苷酸

3 TSP-1与糖脂代谢

TSP-1可以与细胞表面一系列的受体结合,包括上述介绍的CD36、CD47,还有蛋白聚糖、整合蛋白等,并且可以结合蛋白酶生长因子和多种生物活性分子,参与多种细胞活动,如组织修复中的止血、细胞黏附、迁移、增殖凋亡、细胞外基质的表达和重组、调节生长因子活性和细胞骨架重组^[5,22]。目前关于TSP-1的研究主要集中在新生血管的形成、细胞纤维化与凋亡、癌症发生发展以及对细胞质微环境的影响等领域。近年来,TSP-1在代谢性疾病中的作用逐渐引起了学者们的兴趣。如在肥胖和糖尿病模型中TSP-1的表达明显上调^[23],其表达水平与炎症活动及代谢紊乱程度相关联,是脂肪细胞核巨噬细胞导致脂肪组织炎症的重要纽带。目前,关于TSP-1在糖脂代谢领域的研究还处于表型研究阶段,并且还存在着一些相互矛盾的结果;另外TSP-1参与糖脂代谢的作用机制还缺乏深入的研究,其通路是否与上述TSP-1在肿瘤转移、炎症反应、血管新生中的CD36下游或CD47下游信号途径相关还需要更多的研究。本文将就目前TSP-1在糖脂代谢领域的研究工作做一总结,并初步提出可能涉及的机制研究方向。

3.1 TSP-1对脂质代谢的影响 短期高脂喂养(45% HFD, 3周)小鼠可以检测循环中的TSP-1表达量明显上升,而TSP-1基因(即Thbs1基因)敲除(Thbs1-null)小鼠高脂喂养不再出现显著的体质量增加和脂肪细胞肥大。高胰岛素-正葡萄糖钳夹实

验显示:Thbs1-null小鼠不再出现高脂诱导的胰岛素抵抗。组织特异性葡萄糖摄取试验进一步发现Thbs1-null小鼠的胰岛素敏感的表型主要由骨骼肌细胞介导^[24]。有趣的是,在高脂喂养的Thbs1-null小鼠皮下脂肪组织中还发现与解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)阳性的棕色脂肪类似的结构,这可能也是其代谢改善的一个利好因素。

另一项长期高脂喂养研究^[25]提供了不尽相同的结果,Kong等用60%的高脂饮食喂养小鼠5个月后发现,与对照组相比,高脂组小鼠性腺周围组织TSP-1表达显著增高,TSP-1的表达主要存在于脂肪间质中;并且未分化的3T3-L1前脂肪细胞的TSP-1的表达量高于已分化的脂肪细胞,除了脂肪细胞之外,脂肪组织的血管细胞、巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞都可以高表达TSP-1。与野生型小鼠相比,高脂喂养的Thbs1-null小鼠血清游离脂肪酸和三酰甘油水平显著上升,这提示TSP-1可能参与了脂质的摄取过程,但在前文短期高脂喂养研究^[24]中未发现Thbs1-null对血清脂质浓度的影响。

3.2 TSP-1对胰岛素敏感性的影响 Thbs1-null小鼠高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验显示Thbs1-null小鼠不再出现高脂诱导的胰岛素抵抗,组织特异性葡萄糖摄取试验进一步提示Thbs1-null小鼠的胰岛素敏感的表型主要由骨骼肌细胞介导^[24]。有研究^[26]采用重组的TSP-1蛋白作用于培养的C2C12肌小管细胞,发现TSP-1可以激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38及IKK信号通路并呈剂量依赖性关系,上述激活的信号通路可以诱导胰岛素受体底物1(insulin receptor substance 1, IRS1)Ser636/639位点丝氨酸磷酸化从而抑制胰岛素信号通路,这与TSP-1处理可以降低胰岛素依赖的Akt磷酸化水平的结果相符,证明了在肌肉细胞中TSP-1通过以上信号途径诱导了胰岛素抵抗的产生。然而,在HepG2肝癌细胞中,TSP-1仅能激活JNK与p38,并未引起IKK的激活,也未能引起IRS1丝氨酸磷酸化的增加。然而,在年老的Thbs1-null小鼠(小鼠龄大于1年)中,研究^[27]发现TSP-1缺失的小鼠胰岛血管增多,葡萄糖耐量试验显示胰岛β细胞功能受损,与野生型小鼠相比,胰岛β分泌的胰岛素仅为野生型的15%。

3.3 TSP-1在非酒精性脂肪肝中的作用 成年肝脏中,生理状态下TSP-1可检测的表达很低或检测不出表达^[28]。有研究^[29]将肝内各细胞分离检测发现,TSP-1在肝窦血管内皮细胞中有表达,染色示

TSP-1 在肝窦周围(Disse 腔)形成细小弯曲的纤维状结构;肝星状细胞分离培养 7 d 后也可以大量表达 TSP-1,并且表达出的 TSP-1 在细胞周围沉积为纤维性的基质;生理状态分离的肝细胞未检测出 TSP-1 表达。在病理状态下,如先天性肝纤维化患者的肝细胞可以检测 TSP-1 的表达量增高,肝星状细胞 TSP-1 的分泌量更高。在体外构建的非酒精性脂肪肝模型中,游离脂肪酸处理肝细胞增加细胞内脂质沉积,同时促炎细胞因子和 TSP-1 的表达增多^[30]。在局部肝切除的小鼠模型中,酒精处理的大鼠、四氯化碳或 3,5-二乙氧羧基-1,4-二氢可力丁诱导的小鼠肝纤维化模型中肝星状细胞可以表达 TSP-1。另外,酒精性肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎相关的肝硬化或其他肝纤维化患者均可以检测出 TSP-1 的上调^[31-32]。

3.4 TSP-1 在糖脂代谢领域的研究前景 虽然 TSP-1 与胰岛素抵抗及脂肪肝的关系已有一定数量的文献报道,但是 TSP-1 如何参与这一过程的具体机制还缺乏研究。TSP-1 参与糖脂代谢是否通过 TSP-1 的受体如 CD36、CD47 介导,相互作用的位点是否具有特异性,作用后如何与经典的糖代谢、脂代谢的通路产生 Crosstalk 等问题还需进一步探究。例如,在非酒精性脂肪肝的发病机制中,肝细胞的脂肪酸摄取、脂质生成、 β 氧化及三酰甘油以极低密度脂蛋白转运的失衡是始动因素^[33-35], TSP-1 在以上哪一环节发挥何种作用还缺乏深入的研究。其中多种关键信号如固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulating element binding protein 1c, SREBP-1c)、乙酰辅酶 A 羧化酶 2 (acetyl-CoA carboxylase 2, ACC2)、肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 (carnitine palmitoyl transferase 1, CPT-1)及腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP activated protein kinase, AMPK)等与 TSP-1 的关系尚缺乏研究。如何阐明 TSP-1 在肝细胞脂质沉积中的具体机制,还需要通过研究确定以上这些关键信号通路是否参与了 TSP-1 影响肝细胞脂代谢的过程和通过何种受体介导,解决这些问题可为非酒精性脂肪肝的发病机制研究提供新的方向。

4 小 结

综上所述,TSP-1 是具有多种功能的细胞外基质蛋白,肥胖及糖尿病可伴随 TSP-1 的表达上调。脂肪组织中 TSP-1 的表达可介导脂肪组织炎症反应,并影响组织对脂肪酸的摄取。并且,TSP-1 在肝脏疾病,如非酒精性脂肪性肝病的发病机制中发挥

作用。作为细胞外基质蛋白,TSP-1 是通过特定的功能结构域发挥其调节作用。因此,基于多肽特异性结合位点研究小分子类似物或抑制剂,可进一步揭示 TSP-1 参与糖脂代谢的细胞和分子机制,并为肥胖、糖尿病及糖尿病并发症提供新的治疗手段。

参考文献

- [1] SILVERSTEIN R L, NACHMAN R L. Thrombospondin binds to monocytes-macrophages and mediates platelet-monocyte adhesion[J]. J Clin Invest, 1987, 79(3): 867-874.
- [2] NÖR J E, DIPIETRO L, MURPHY-ULLRICH J E, et al. Activation of latent TGF- β 1 by thrombospondin-1 is a major component of wound repair[J]. Oral Biosci Med, 2005, 2(2): 153-161.
- [3] BAENZIGER N L, BRODIE G N, MAJERUS P W. A thrombin-sensitive protein of human platelet membranes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1971, 68(1): 240-243.
- [4] ASCH A S, BARNWELL J, SILVERSTEIN R L, et al. Isolation of the thrombospondin membrane receptor[J]. J Clin Invest, 1987, 79(4): 1054-1061.
- [5] JIMÉNEZ B, VOLPERT O V, CRAWFORD S E, et al. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1[J]. Nat Med, 2000, 6(1): 41-48.
- [6] MCGREGOR J L, CATIMEL B, PARMENTIER S, et al. Rapid purification and partial characterization of human platelet glycoprotein III b. Interaction with thrombospondin and its role in platelet aggregation[J]. J Biol Chem, 1989, 264(1): 501-506.
- [7] PANTON L J, LEECH J H, MILLER L H, et al. Cytoadherence of plasmodium falciparum-infected erythrocytes to human melanoma cell lines correlates with surface OKM5 antigen[J]. Infect Immun, 1987, 55(11): 2754-2758.
- [8] SILVERSTEIN R L, BAIRD M, LO S K, et al. Sense and antisense cDNA transfection of CD36 (glycoprotein IV) in melanoma cells. Role of CD36 as a thrombospondin receptor[J]. J Biol Chem, 1992, 267(23): 16607-16612.
- [9] LIN, CHUN T H, KANG L. Adipose extracellular matrix remodelling in obesity and insulin resistance[J]. Biochem Pharmacol, 2016, 119: 8-16.
- [10] SILVERSTEIN R L, FEBBRAIO M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior[J]. Sci Signal, 2009, 2(72): re3.
- [11] SUSZTAK K, CICCONE E, MCCUE P, et al. Multiple metabolic hits converge on CD36 as novel mediator of tubular epithelial apoptosis in diabetic nephropathy[J]. PLoS Med, 2005, 2(2): e45.
- [12] LEUNG L L, LI W X, MCGREGOR J L, et al. CD36 peptides enhance or inhibit CD36-thrombospondin binding. A two-step process of ligand-receptor interaction[J]. J Biol

- Chem, 1992, 267(25): 18244-18250.
- [13] BAILLIE A G, COBURN C T, ABUMRAD N A. Reversible binding of long-chain fatty acids to purified FAT, the adipose CD36 homolog[J]. J Membr Biol, 1996, 153(1): 75-81.
- [14] FRIEDA S, PEARCE A, WU J, et al. Recombinant GST/CD36 fusion proteins define a thrombospondin binding domain. Evidence for a single calcium-dependent binding site on CD36[J]. J Biol Chem, 1995, 270(7): 2981-2986.
- [15] CUI W, MAIMAITIYIMING H, ZHOU Q, et al. Interaction of thrombospondin1 and CD36 contributes to obesity-associated podocytopathy[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(7): 1323-1333.
- [16] LI Y, QI X, TONG X, et al. Thrombospondin 1 activates the macrophage Toll-like receptor 4 pathway[J]. Cell Mol Immunol, 2013, 10(6): 506-512.
- [17] KONG P, CAVALERA M, FRANGOGIANNIS N G. The role of thrombospondin (TSP)-1 in obesity and diabetes[J]. Adipocyte, 2014, 3(1): 81-84.
- [18] SCHULTZ-CHERRY S, MURPHY-ULLRICH J E. Thrombospondin causes activation of latent transforming growth factor-beta secreted by endothelial cells by a novel mechanism[J]. J Cell Biol, 1993, 122(4): 923-932.
- [19] KACZOROWSKI D J, BILLIAR T R. Targeting CD47: NO limit on therapeutic potential[J]. Circ Res, 2007, 100(5): 602-603.
- [20] ISENBERG J S, YU C, ROBERTS D D. Differential effects of ABT-510 and a CD36-binding peptide derived from the type 1 repeats of thrombospondin-1 on fatty acid uptake, nitric oxide signaling, and caspase activation in vascular cells[J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(4): 875-882.
- [21] ISENBERG J S, ANNIS D S, PENDRAK M L, et al. Differential interactions of thrombospondin-1, -2, and -4 with CD47 and effects on cGMP signaling and ischemic injury responses[J]. J Biol Chem, 2009, 284(2): 1116-1125.
- [22] CHEN H, HERNDON M, LAWLER J. The cell biology of thrombospondin-1[J]. Matrix Biol, 2000, 19(7): 597-614.
- [23] MATSUO Y, TANAKA M, YAMAKAGE H, et al. Thrombospondin 1 as a novel biological marker of obesity and metabolic syndrome [J]. Metabolism, 2015, 64 (11): 1490-1499.
- [24] INOUE M, JIANG Y, TOKUNAGA M, et al. Thrombospondin 1 mediates high-fat diet-induced muscle fibrosis and insulin resistance in male mice [J]. Endocrinology, 2013, 154(12): 4548-4559.
- [25] KONG P, GONZALEZ-QUESADA C, LI N, et al. Thrombospondin-1 regulates adiposity and metabolic dysfunction in diet-induced obesity enhancing adipose inflammation and stimulating adipocyte proliferation[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 305(3): E439-E450.
- [26] MATSUGI K, HOSOOKA T, NOMURA K, et al. Thrombospondin 1 suppresses insulin signaling in C2C12 myotubes[J]. Kobe J Med Sci, 2016, 62(1): E13-E18.
- [27] DROTT C J, OLERUD J, EMANUELSSON H, et al. Sustained beta-cell dysfunction but normalized islet mass in aged thrombospondin-1 deficient mice[J]. Plos One, 2012, 7 (10): e47451.
- [28] LAWLER J, SUNDAY M, THIBERT V, et al. Thrombospondin-1 is required for normal murine pulmonary homeostasis and its absence causes pneumonia[J]. J Clin Invest, 1998, 101(5): 982-992.
- [29] RIEDER H, RAMADORI G, SCHWÖGLER S, et al. The matrixprotein thrombospondin (TSP), its localization in the liver and synthesis by cultured cells[J]. J Hepatol, 1991, 13 (91): S63.
- [30] CHAVEZTAPIA N C, ROSSO N, TIRIBELLI C. Effect of intracellular lipid accumulation in a new model of non-alcoholic fatty liver disease[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 20.
- [31] HAYASHI H, SAKAI K, BABA H, et al. Thrombospondin-1 is a novel negative regulator of liver regeneration after partial hepatectomy via TGF- β 1 activation in mice[J]. Hepatology, 2012, 55(5): 1562-1573.
- [32] SMALLING R L, DELKER D A, ZHANG Y, et al. Genome-wide transcriptome analysis identifies novel gene signatures implicated in human chronic liver disease[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 305 (5): G364-G374.
- [33] NASSIR F, IBDAH J A. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15 (5): 8713-8742.
- [34] LIMA-CABELL O E, GARCÍA-MEDIAVILLA M V, MIQUILENA-COLINA M E, et al. Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X-receptor-regulated lipogenic genes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C[J]. Clin Sci (Lond), 2010, 120(6): 239-250.
- [35] HIGUCHI N, KATO M, SHUNDO Y, et al. Liver X receptor in cooperation with SREBP-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Res, 2008, 38(11): 1122-1129.

[本文编辑] 叶 婷