

· 基础研究 ·

HJJB 复方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠
胰岛素信号转导环节的影响李红山^{1,2} 应 豪¹ 胡爱荣¹ 胡耀仁¹ 陈少东³

摘要 目的 观察红景天苷、姜黄素、绞股蓝总苷、白术多糖(HJJB)复方对非酒精性脂肪性肝炎(NASH)大鼠胰岛素信号转导环节的干预作用。**方法** 采用高脂饮食 14 周诱导的大鼠胰岛素抵抗 NASH 模型。在造模第 9 周起,随机分为模型组、西药组(罗格列酮,0.4 mg/kg)和中药组(HJJB)。干预 6 周后,观察肝组织病理变化(HE 染色),检测肝组织 TG 含量、ALT 活性、血清空腹胰岛素(FINS)含量、空腹血糖(FBG)含量、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),检测肝组织胰岛素受体底物 1(IRS1)、磷酸化 IRS1(pIRS1)、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、磷酸化 PI3K(pPI3K)、蛋白激酶 B(PKB)、磷酸化 PKB(pPKB)蛋白含量;检测肝组织 IRS1、PI3K、PKB mRNA 水平。**结果** 与正常组比较,模型组出现肝细胞脂肪变性,TG、ALT、FINS、FBG 及 HOMA-IR 升高($P < 0.01$),IRS1、pIRS1、PI3K、pPI3K、PKB、pPKB 蛋白及 IRS1、PI3K、PKB mRNA 降低($P < 0.01$)。与模型组比较,中药组和西药组上述病理改变明显减轻,血清 TG、ALT、FINS、FBG 及 HOMA-IR 含量降低($P < 0.05$)。中药组 IRS1、pIRS1、PI3K、pPI3K、PKB、pPKB 蛋白及 IRS1、PI3K、PKB mRNA 水平较模型组及西药组升高($P < 0.01, P < 0.05$),TG 及 ALT 较西药组降低($P < 0.01$)。**结论** HJJB 复方可上调 NASH 大鼠肝脏 IRS1 基因表达和蛋白含量,改善 PI3K/PKB 信号通路。

关键词 非酒精性脂肪性肝炎;胰岛素信号转导;HJJB 复方

Effect of HJJB Compound on Insulin Signal Transduction Link of Non-alcoholic Steatohepatitis Rats LI Hong-shan^{1,2}, YING Hao¹, HU Ai-rong¹, HU Yao-ren¹, and CHEN Shao-dong³ 1 Department of Hepatology, Ningbo No. 2 Hospital, Zhejiang (315010); 2 Medical College of Ningbo University, Zhejiang (315010); 3 Medical College of Xiamen University, Fujian (361005)

ABSTRACT Objective To observe the intervention effect of HJJB compound(salidroside, curcumin, gypenosides and atractylodes polysaccharides) on insulin signal transduction link of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) rats. **Methods** SD male rats were induced by high-fat diet for 14 weeks for insulin resistance NASH model. From the ninth week, the rats were divided into the model group, the Western medicine(WM) group (rosiglitazone, 0.4 mg/kg) and the Chinese medicine (CM) group (HJJB) at random. Six weeks after medication, liver pathology (HE staining), hepatic TG content, serum ALT activity, serum fasting insulin (FINS), serum fasting blood glucose (FBG), insulin resistance index (HOMA-IR) were observed. Protein content of hepatic insulin receptor substrate insulin receptor substrate 1 (IRS1), phosphorylation of IRS1 (pIRS1), phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), phosphorylation of PI3K (pPI3K), protein kinase B (PKB) and phosphorylation of PKB (pPKB) were detected. mRNA expression of hepatic IRS1, PI3K, PKB were also detected. **Results** Significant hepatic steatosis were observed in the model group. TG, ALT, FINS, FBG and HOMA-IR of model group were higher than those of the normal group ($P < 0.01$). Hepatic IRS1, pIRS1, PI3K, pPI3K, PKB, pPKB protein expression level and IRS1, PI3K, PKB mRNA level were lower than those of the normal group ($P < 0.01$). Hepatic pathological changes in the

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81503404);浙江省自然科学基金资助项目(No. LY15H270002);浙江省中医药科技计划项目(No. 2015ZA187)

作者单位:1.宁波市第二医院肝病科(浙江 315010);2.宁波大学医学院(浙江 315010);3.厦门大学医学院(福建 361005)

通讯作者:陈少东, Tel:13779959154, E-mail: adong@xmu.edu.cn

DOI: 10.7661/j. cjim. 20170702. 173

CM group and WB the group were meliorated, ALT, FINS, FBG, HOMA-IR and TG of the CM group and the WM group were lower than those of the model group ($P < 0.05$). Hepatic IRS1, pIRS1, PI3K, pPI3K, PKB, pPKB protein expression level and IRS1, PI3K, PKB mRNA of the CM group were higher than those of the model group and the WM group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). ALT and TG of the CM group were lower than those of the model group ($P < 0.01$). Conclusion HJJB Compound can significantly increase hepatic IRS1 gene expression and protein content of fatty liver in rat, and then improve the PI3K/PKB signal pathways.

KEYWORDS non-alcoholic steatohepatitis; insulin signal transduction; HJJB compound

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感性密切相关^[1]。目前,NAFLD已成为西方发达国家最普遍的慢性肝病^[2],在我国,由于生活习惯与饮食结构的改变,近年来发病率呈上升趋势,北京地区成人脂肪肝患病率高达30%^[3],上海地区上班族NAFLD患病率高达38.17%^[4],到2020年,NAFLD将是肝移植的最主要原因^[5]。积极有效防治NAFLD具有重要的社会和经济意义。前期研究发现,由红景天苷、姜黄素、绞股蓝总苷、白术多糖特定配比组成的中药组分复方“HJJB”具有良好的防治实验性脂肪肝的药效学效应^[6,7],但其防治脂肪肝的机制尚不明确。为此,本研究拟运用高脂饮食诱导的大鼠胰岛素抵抗非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)模型,围绕胰岛素信号转导通路的关键环节,观察HJJB复方对胰岛素信号转导环节的影响,以揭示该方防治NASH的部分作用机制。

材料与方法

1 实验动物 SD雄性大鼠32只,体重100~120 g,清洁级,1月龄,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司。宁波大学实验动物中心屏障动物房饲养、造模与观察,自由饮水。实验动物合格证号:SCXK(沪)2012-0002。实验动物的使用经过宁波大学动物伦理委员会批准。

2 药物、试剂及仪器 红景天苷(规格98%,批号:ZL141220122)、姜黄素(规格98%,批号:ZL15021004A)、绞股蓝总苷(规格98%,批号:ZL150307100)、白术多糖(规格50%,批号:ZL150102141)均购自南京泽郎生物科技有限公司。HJJB复方剂量参照参考文献^[6],具体如下:红景天苷5.77+绞股蓝总苷17.68+姜黄素4.35+白术多糖69.75[单位:mg/(kg·d)],配制成红景天苷5.77 mg+绞股蓝总苷17.68 mg+姜黄素4.35 mg+白术多糖69.75 mg/5 mL的混悬液备用。罗格列酮片:规格:4 mg/片,成都恒瑞制药有限

公司,批号:150109,根据人临床应用剂量(4 mg/d)转换,得出大鼠的临床用量为0.4 mg/(kg·d),配成浓度为0.08 mg/mL的悬浊液备用。高脂饲料由上海普路腾生物科技有限公司生产。TG(批号:20151029)、ALT(批号:20151028)、葡萄糖测定试剂盒(批号:20150804147)均购自南京建成生物工程有限公司。血清胰岛素(批号:201601)、肝组织胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS1,批号:201509)、磷酸化胰岛素受体底物1(pIRS1,批号:201511)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3-K,批号:201603)、磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶(pPI3-K,批号:201511)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB,批号:201603)、磷酸化蛋白激酶B(pPKB,批号:201511)ELISA试剂盒,均购自上海源叶生物科技有限公司。RNA抽提试剂盒(批号:AK9108)、反转录试剂(批号:RR036A)、定量PCR试剂(批号:DRR820A)均购自日本TaKaRa公司。PCR引物由上海涵悦生物科技有限公司设计,上海生工生物技术有限公司合成。Cytation3酶标仪,美国BioTek(伯腾)公司。7900 HT荧光定量PCR仪(ABI, USA)。

4 分组、模型制备及干预方法 SD雄性大鼠32只,自造模之日起,按随机数字表法分为正常组8只、造模组24只,模型制备参照参考文献[8],大鼠以高脂饲料(10%猪油+2%胆固醇+88%基础饲料)喂养14周造模,本次造模成功率100%。第9周起,将造模组大鼠按随机数字表法分为模型组、中药组(HJJB复方)和西药组(罗格列酮组),每组各8只,灌胃给予相应药物,正常组与模型组灌胃等体积饮用水,持续6周。在造模及干预期间正常组给予正常饮食。

5 检测指标及方法 标本留取 干预结束后禁食12 h后,用2%戊巴比妥钠3 mL/kg腹腔注射麻醉,打开腹腔。经下腔静脉采血,离心后吸取血清,-70℃低温保存。在同一肝叶和位置切取两小块组织,约0.8 cm×0.8 cm×0.5 cm,一块置入10%中性福尔马林缓冲液中固定,另定位取肝组织分装于离

心管中 -70 ℃ 低温保存。

5.1 肝组织 TG 含量和血清 ALT 活性检测 采用生化试剂盒检测。

5.2 胰岛素抵抗指数计算 血清空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 含量采用 ELISA 试剂盒检测;空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 含量采用葡萄糖氧化酶法测定;胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FBG × FINS/22.5。

5.3 肝组织 IRS1、pIRS1、PI3K、pPI3K、PKB、pPKB 蛋白含量检测 采用 ELISA 试剂盒检测,试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司。

5.4 肝组织 IRS1、PI3K、PKB mRNA 表达检测 每组随机抽取5 个样本,采用实时荧光定量 PCR 法检测,RNA 提取按抽提试剂盒进行,反转录按反转录试剂盒操作。引物序列见表 1。PCR 扩增条件为:95 ℃,5 s;40 个循环,95 ℃,5 s;60 ℃,30 s。

表 1 目的基因引物序列		
基因名称	序列	产物长度 (bp)
IRS1	上游:5'-TGGGTGGAGAGAGTATTA-3'	86
	下游:5'-GTGCTGTGAGGAAAGTTA-3'	
PI3K	上游:5'-GCCTCCATTCACCACCTCT-3'	79
	上游:5'-CCTCTCCTTCCAAGCCTCA-3'	
PKB	上游:5'-TTGTCCCTTTAGATGCTT-3'	160
	下游:5'-CGATTTTATTGACTTTG-3'	

5.5 肝脏常规 HE 染色 大鼠处死后迅速将肝组织固定于 10 % 中性福尔马林溶液中,然后脱水、石蜡包埋、制片 (厚度 4 μm)、常规 HE 染色,在光镜下放大 200 倍观察肝组织的脂肪变程度。

6 统计学方法 使用 SPSS 16.0 软件包对数据进行统计学分析。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析及 LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般情况比较 实验过程中各组大鼠状态良好,毛发色泽正常,饮食量无明显差异,模型组及两个给药组大鼠性情较为温顺,活动量减少,各组动物均无死亡发生。

2 各组大鼠肝组织 TG 含量和血清 ALT 活性比较 (表 2) 与正常组比较,模型组大鼠肝组织 TG 含量和血清 ALT 活性升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,两个给药组 TG 和 ALT 降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与西药组比较,中药组 TG 和 ALT 降低 ($P < 0.01$)。

表 2 各组大鼠肝组织 TG 含量及血清 ALT 活性比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	TG (mg/g)	ALT (U/L)
正常	8	22 ± 4	21 ± 7
模型	8	139 ± 25 *	59 ± 13 *
西药	8	103 ± 19 [△]	48 ± 8 [△]
中药	8	37 ± 5 ^{△△▲}	28 ± 6 ^{△△▲}

注:与正常组比较, * $P < 0.01$;与模型组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$;与西药组比较, $^{\Delta}P < 0.01$

3 各组大鼠 FINS、FBG 及 HOMA-IR 比较 (表 3) 与正常组比较,模型组大鼠血清 FINS、FBG、HOMA-IR 升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,两个给药组 FINS、FBG、HOMA-IR 降低 ($P < 0.01$)。与西药组比较,中药组 FINS、FBG、HOMA-IR 降低 ($P < 0.01$)。

表 3 各组大鼠 FINS、FBG 及 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	FINS (mIU/L)	FBG (mmol/L)	HOMA-IR
正常	8	16.5 ± 3.1	2.88 ± 0.27	2.1 ± 0.4
模型	8	36.2 ± 5.7 *	5.58 ± 0.21 *	9.0 ± 1.4 *
西药	8	25.2 ± 3.0 [△]	4.22 ± 0.59 [△]	4.7 ± 1.0 [△]
中药	8	19.7 ± 3.5 ^{△▲}	3.10 ± 0.50 ^{△▲}	2.8 ± 0.8 ^{△▲}

注:与正常组比较, **P* < 0.01;与模型组比较, [△]*P* < 0.01;与西药组比较, [▲]*P* < 0.01

4 各组肝组织大鼠 IRS1、PI3K、PKB 蛋白含量比较 (表 4, 图 1) 与正常组比较,模型组大鼠 IRS1、PI3K、PKB 蛋白含量降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较,中药组 IRS1、PI3K、PKB 蛋白含量升高 ($P < 0.01$),西药组 IRS1 升高 ($P < 0.05$)。与西药组比较,中药组 IRS1、PI3K、PKB 蛋白含量升高 ($P < 0.01$)。

表 4 各组大鼠 IRS1、PI3K、PKB 蛋白含量比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	IRS1 (pmol/g)	PI3K (pmol/g)	PKB (nmol/g)
正常	8	129 ± 25	482 ± 59	368 ± 39
模型	8	66 ± 13 *	239 ± 44 *	186 ± 30 *
西药	8	88 ± 16 [△]	271 ± 30	211 ± 40
中药	8	108 ± 12 ^{△△▲}	405 ± 32 ^{△△▲}	312 ± 39 ^{△△▲}

注:与正常组比较, **P* < 0.01;与模型组比较, [△]*P* < 0.05, ^{△△}*P* < 0.01;与西药组比较, [▲]*P* < 0.01

5 各组肝组织大鼠 pIRS1、pPI3K、pPKB 蛋白含量比较 (表 5) 与正常组比较,模型组 pIRS1、pPI3K、

表 5 各组大鼠 pIRS1、pPI3K、pPKB 蛋白含量比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	pIRS1 (pmol/g)	pPI3K (pmol/g)	pPKB (nmol/g)
正常	8	55 ± 8	36 ± 4	161 ± 27
模型	8	28 ± 4 *	17 ± 4 *	83 ± 17 *
西药	8	33 ± 5	20 ± 4	93 ± 13
中药	8	49 ± 9 ^{△▲}	29 ± 5 ^{△▲}	140 ± 17 ^{△▲}

注:与正常组比较, * $P < 0.01$;与模型组比较, $^{\Delta}P < 0.01$;与西药组比较, $^{\Delta}P < 0.01$

pPKB 蛋白含量降低($P < 0.01$)。与模型组比较,中药组 pIRS1、pPI3K、pPKB 蛋白含量升高($P < 0.01$)。与西药组比较,中药组 pIRS1、pPI3K、pPKB 蛋白含量升高($P < 0.01$)。

6 各组肝组织大鼠 IRS1、PI3K、PKB mRNA 比较(表 6) 与正常组比较,模型组 IRS1、PI3K、PKB mRNA 降低($P < 0.01$)。与模型组比较,中药组 IRS1、PI3K、PKB mRNA 升高($P < 0.01$)。与西药组比较,中药组 IRS1、PI3K、PKB mRNA 升高($P < 0.01$)。

表 6 各组大鼠 IRS1、PI3K、PKB mRNA 比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	IRS1	PI3K	PKB
正常	5	1.01 ± 0.13	1.02 ± 0.21	1.00 ± 0.14
模型	5	0.52 ± 0.10 *	0.53 ± 0.11 *	0.52 ± 0.11 *
西药	5	0.62 ± 0.13	0.62 ± 0.12	0.63 ± 0.12
中药	5	0.86 ± 0.19 $\Delta\Delta$	0.87 ± 0.14 $\Delta\Delta$	0.82 ± 0.18 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与西药组比较, $\Delta P < 0.01$

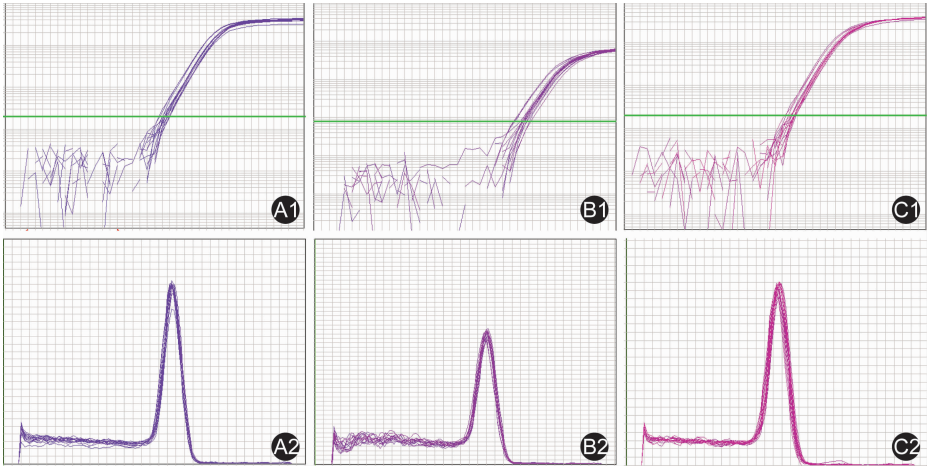
7 各组大鼠肝组织病理结果(图 2) 正常组大鼠肝细胞结构和形态正常,胞浆内无脂肪滴积聚,小叶内无明显炎细胞浸润。模型组大鼠肝细胞胞浆疏松,脂肪变性明显,可见大量的脂肪滴蓄积,部分细胞由于

脂肪滴挤压见细胞核偏移,并可见散在的点灶状坏死伴少量炎细胞浸润。两个给药组上述病理表现明显减轻,其中中药组减轻最为明显。

讨 论

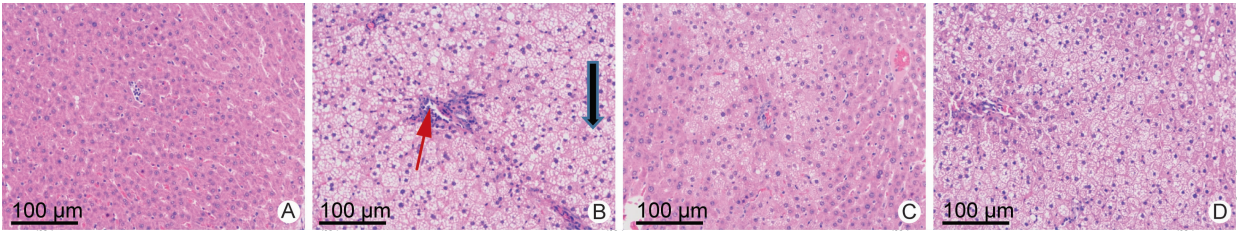
本研究结果表明,高脂饮食造模 14 周后模型大鼠肝组织 TG 含量、血清 ALT 活性、血清 FINS、FBG 及 HOMA-IR 较正常组均升高,HE 染色显示模型大鼠肝组织出现明显的脂肪变性和一定的炎细胞浸润。提示高脂饮食造模 14 周可成功诱导胰岛素抵抗 NASH 模型。而 HJJB 复方能明显降低模型大鼠肝组织 TG 含量、血清 ALT 活性、血清 FINS、FBG 含量及 HOMA-IR,验证了该方防治实验性脂肪肝的药效学效应,同时也提示该方能明显改善胰岛素抵抗大鼠高胰岛素血症及胰岛素抵抗程度。

近年来,越来越多的学者开始 NAFLD 机理研究,但其确切的发病机制仍不十分明确,多数学者认为胰岛素信号转导改变和脂肪代谢失衡是形成 NAFLD 的主要启动因素之一^[9]。作为胰岛素受体底物最为经典的成员成一,IRS1 在胰岛素抵抗和胰岛素信号转导中起着非常重要的作用^[10]。IRS1 蛋白表达减少时,



注:A 为 IRS1;B 为 PI3K;C 为 PKB;1 为溶解曲线;2 为扩增曲线

图 1 RT - PVR 曲线图



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为中药组;D 为西药组;红色箭头示肝细胞点灶状坏死;黑色箭头示肝细胞脂肪变性

图 2 各组大鼠肝组织病理结果 (HE, ×200)

胰岛素信号转导会被抑制^[11]。而 IRS1 蛋白表达上调和酪氨酸磷酸化,则可促进 PI3K 磷酸化。胰岛素的许多生物学作用是通过 PI3K 的磷酸化进而激活其下游 PKB/AKT 信号途径实现的^[12]。PKB/AKT 信号的异常能促进固醇调节元件结合蛋白-1c (Sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c) 的表达增加^[13], SREBP-1c 是参与脂肪合成相关基因表达调控的关键环节,可导致相关脂肪合成的基因转录增强,是 NAFLD 重要的基因调控连结点^[14]。

本研究结果表明,模型组 IRS1、PI3K、PKB 蛋白及 mRNA 和 pIRS1、pPI3K、pPKB 蛋白较正常组均降低,提示胰岛素抵抗 NASH 模型大鼠胰岛素信号转导环节严重异常。HJJB 复方干预后,肝组织 IRS1 mRNA 水平、IRS1 及 pIRS1 含量均大幅度升高,同时,肝组织 PI3K、PKB mRNA 水平和 PI3K、PKB、pPI3K、pPKB 蛋白亦出现明显上调。提示 HJJB 复方能上调肝脏 IRS1 基因表达和磷酸化水平,进而改善 PI3K/PKB 信号通路,这是该方防治 NASH 重要机制和药理环节。HJJB 复方在降低肝脏脂肪含量、减轻肝损伤、改善胰岛素抵抗及胰岛素信号通路方面均显著优于罗格列酮。罗格列酮未显示出改善胰岛素信号通路的作用。提示 HJJB 复方是一个比较理想的防治 NASH 的药物。

然而,本研究仅是从动物实验角度探讨 HJJB 复方对胰岛素信号转导环节的作用,其对肝细胞胰岛素信号转导环节的作用尚不明确,对 PI3K/PKB 信号通路下游环节的影响也不明确,有待今后进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会肝病与代谢学组. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(7): 531-534.
- [2] Ibrahim MA, Kelleni M, Geddawy A. Nonalcoholic fatty liver disease: Current and potential therapies[J]. Life Sci, 2013, 92(2): 114-118.
- [3] Yan J, Xie W, Ou WN, et al. Epidemiological survey and risk factor analysis of fatty liver disease of adult residents, Beijing, China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(10): 1654-1659.

- [4] Hu X, Huang Y, Bao Z, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 123.
- [5] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: Natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity[J]. Ann Med, 2011, 43(8): 617-649.
- [6] 李红山, 朱德东, 郑南红, 等. 基于均匀设计的防治非酒精性脂肪肝中药有效组分复方研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(10): 2497-2500.
- [7] 李红山, 朱德东, 郑南红, 等. 高脂饮食大鼠脂肪肝脂质代谢轴的变化及中药对其的干预作用[J]. 中华全科医学杂志, 2015, 13(12): 1929-1931.
- [8] 段晓燕, 张净, 潘勤, 等. 鼠尾草酸对肥胖性脂肪性肝炎大鼠血清生化指标和肝组织学变化的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 18(4): 285-298, 158.
- [9] Baranova A, Tran TP, Bircerdinc A, et al. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 33(7): 801-814.
- [10] 唐辰义, 周后德. 胰岛素受体底物家族成员的结构和组织特异性与功能的关系[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(3): 295-302.
- [11] 刘凤, 彭定琼, 郭晓蕙, 等. 血脂变化对 OLETF 大鼠肝脏、脂肪组织胰岛素受体底物 1 和含 2 个 SH 结构的蛋白酪氨酸磷酸酶蛋白表达的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(3): 275-277.
- [12] Tang JF, Wen Q, Sun J, et al. Advances in the researches on the biological activities and inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2014, 14(5): 673-687.
- [13] Wan M, Leavens KF, Saleh D, et al. Postprandial hepatic lipid metabolism requires signaling through Akt2 independent of the transcription factors FoxA2, FoxO1, and SREBP1c [J]. Cell Metab, 2011, 14(4): 516-527.
- [14] Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism [J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23(2): 65-72.

(收稿: 2016-07-31 修回: 2017-06-26)

责任编辑: 赵芳芳