

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01051

## 脂肪肝小鼠的肝脏脂质代谢相关基因表达特征分析

陈榕<sup>1,2△</sup>, 曹怡<sup>1,2△</sup>, 周露婷<sup>2</sup>, 麻献华<sup>2</sup>, 王燕<sup>2</sup>, 张海<sup>2</sup>, 章卫平<sup>2\*</sup>, 邹大进<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433
2. 第二军医大学基础部病理生理学教研室, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 分析 ob/ob 肥胖小鼠脂肪肝中脂质代谢相关基因的表达特征。**方法** 18 周龄雄性 ob/ob 及其同窝对照小鼠各 4 只, 禁食 16 h 后处死。检测小鼠体质量、肝脏湿质量/体质量、肝脏三酰甘油(TG)水平;用 H-E 和油红 O 染色观察肝脏的形态结构和脂质沉积情况;用实时荧光定量 PCR 方法检测肝脏脂质代谢相关基因的 mRNA 表达情况。**结果** Ob/ob 小鼠体质量、肝脏湿质量/体质量和肝脏组织 TG 水平均高于对照小鼠( $P < 0.05$ ), H-E 和油红 O 染色显示 ob/ob 小鼠发生肝脏脂质沉积;肝脏脂肪酰转位酶(CD36)、脂肪酸结合蛋白 1(FABP1)、脂肪酸合酶(FASN)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC1)、极长链脂肪酸延长酶 6(ELOVL6)和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1)等 mRNA 表达水平在 ob/ob 小鼠肝脏均高于对照小鼠( $P < 0.05$ ), 而过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )、软脂酸辅酶 A 氧化酶 1(ACOX1)、载脂蛋白 B (ApoB)和微粒体 TG 转移蛋白(MTP) mRNA 在两组小鼠肝脏中的 mRNA 表达水平差异无统计学意义。**结论** Ob/ob 小鼠肝脏的脂肪酸摄取和从头合成相关基因的 mRNA 表达水平升高, 而脂肪酸氧化及脂质向肝外转运的相关基因的 mRNA 表达水平无明显改变。

**[关键词]** 非酒精性脂肪肝;肥胖;脂代谢障碍;基因表达

**[中图分类号]** R 575.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)10-1051-04

### Characterization of lipid metabolism-related genes in mouse fatty liver

CHEN Rong<sup>1,2△</sup>, CAO Yi<sup>1,2△</sup>, ZHOU Lu-ting<sup>2</sup>, MA Xian-hua<sup>2</sup>, WANG Yan<sup>2</sup>, ZHANG Hai<sup>2</sup>, ZHANG Wei-ping<sup>2\*</sup>, ZOU Da-jin<sup>1\*</sup>

1. Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Pathophysiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To characterize the expression of lipid metabolism-related genes in the fatty liver of obese ob/ob mice. **Methods** Four 18-weeks old male ob/ob and 4 control mice were sacrificed after 16 h fasting. Their body mass, ratio of liver wet mass to body mass and liver triglyceride contents were examined. H-E staining and Oil red O staining were performed to observe the histological changes and lipid deposition of the liver. Real-time quantitative RT-PCR was used to detect mRNA expression of lipid metabolism-related genes in the liver. **Results** The body mass, ratio of liver wet mass to body mass and liver triglyceride contents were significantly higher in ob/ob mice than those in control mice ( $P < 0.05$ ). H-E staining and Oil red O staining showed severe hepatic steatosis in the ob/ob mice. The mRNA levels of fatty acid translocase (CD36), fatty acid binding protein 1 (FABP1), fatty acid synthase (FASN), acetyl-CoA carboxylase 1(ACC 1), elongation of very long chain fatty acids family member 6 (ELOVL6) and stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) were significantly higher in ob/ob mice than those in control mice ( $P < 0.05$ ); and there were no significant differences in the mRNA levels of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ), palmitoyl-CoA oxidase (ACOX1), apoprotein B (ApoB) or microsomal triglyceride transfer protein (MTP) between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The genes closely related to fatty acid uptake and de novo fatty acid synthesis are up-regulated in ob/ob liver, and those related to fatty acid oxidation and lipid transportation and VLDL secretion are not greatly affected at mRNA level.

**[Key words]** nonalcoholic fatty liver; obesity; lipid metabolism disorders; gene expression

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(10):1051-1054]

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病与肥胖、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症、凋亡以及遗传等多种因素相关。肝脏脂质 [主要是三酰甘油(triglyceride, TG)] 的沉积是

**[收稿日期]** 2012-03-12 **[接受日期]** 2012-05-16

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金(81100614). Supported by National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81100614).

**[作者简介]** 陈榕, 博士, 主治医师. E-mail: chnrong1975@yahoo.cn; 曹怡, 博士, 主治医师. E-mail: caoxiaotai@hotmail.com

△共同第一作者(Co-first authors).

\* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-81871018, E-mail: wzhang@smmu.edu.cn; Tel: 021-31161391, E-mail: zwj22@medmail.com.cn

NAFLD发病的首要环节,其原因主要是由肝脏脂质代谢失衡所致。当进入肝脏的脂肪酸和肝脏从头合成的脂肪酸超过肝脏的氧化能力,或因肝脏合成极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)障碍,肝脏合成的内源性 TG 不能以脂蛋白的形式进出肝脏,均可导致脂质在肝细胞内外蓄积,形成脂肪肝<sup>[1]</sup>。也就是说,上述任何一个环节出现障碍,都可以导致 NAFLD 的发生。

Ob/ob 小鼠作为一种肥胖相关的自发性脂肪肝模型,其糖、脂代谢紊乱与人类的过量摄食所致的肥胖相关的脂肪肝具有相似之处,是研究单纯性脂肪肝的常用动物模型。脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT; 也称 CD36)、脂肪酸结合蛋白 1(fatty acid binding protein 1, FABP1)是肝脏脂肪酸摄取相关蛋白,脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1)、极长链脂肪酸延长酶 6(elongation of very long chain fatty acids family member 6, ELOVL6)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是肝脏从头合成脂肪酸过程中的重要酶;过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )是肝脏脂肪酸氧化的重要调节因子,软脂酸辅酶 A 氧化酶 1(palmitoyl-CoA oxidase, ACOX1)是肝脏脂肪酸氧化相关的重要蛋白,载脂蛋白 B(apoprotein B, ApoB)和微粒体 TG 转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)是脂质转运相关的重要蛋白。本研究通过观察 ob/ob 小鼠肝脏中与脂质沉积密切相关的上述代谢因子在基因水平的表达变化,以揭示 ob/ob 小鼠肝脏脂质沉积的发生机制,为进一步研究 NAFLD 的病理机制提供实验依据。

## 1 材料和方法

1.1 动物 B6. V-Lepob/J (ob/ob) 小鼠从美国 Jackson 实验室(#000632)引进,在第二军医大学基础部病理生理学教研室 SPF 级实验动物中心用 IVC 系统饲养。

1.2 主要试剂 油红 O 为 Sigma 公司产品;琼脂糖购自基因科技(上海)有限公司;100 bp DNA Ladder Marker 购自北京博大泰克生物基因技术有限公司;肝素钠购自常州千红生化制药有限公司;TRIzol 试剂为 Invitrogen 公司产品;异丙醇、氯仿、TG 检测试剂盒为 Sigma 公司产品;ReverTra Ace 反转录试剂盒(code: FSK-100)、SYBR Green Realtime PCR Master Mix(code: QPK-201)、Dde I 酶为 ToYoBo 公司产品;引物由上海生工生物工程技术有限公司

公司合成;DNA 纯化试剂盒购自北京博大泰克生物技术有限公司;常规化学试剂购自上海生工生物工程技术有限公司。

### 1.3 实验方法

1.3.1 实验分组及标本留取 选取雄性 ob/ob 及其同窝对照小鼠各 4 只。所有小鼠以普通饲料喂养,自由摄食、饮水,于小鼠 18 周龄左右时饥饿处理 16 h 后称体质量,经腹腔注射乌拉坦(30  $\mu$ l/g)麻醉后采用颈椎脱臼法处死。取肝脏称湿质量后,一部分肝脏组织置于 4% 多聚甲醛溶液固定 24 h,一部分放入液氮罐中冷冻后转移至 -80 $^{\circ}$ C 冰箱冻存。

1.3.2 肝脏组织 TG 水平测定 利用 Triton-X 100 对肝脏组织中的 TG 进行提取,用 TG 检测试剂盒检测肝脏组织中的 TG 水平。

1.3.3 肝脏组织 H-E、油红 O 染色 对多聚甲醛溶液固定 24 h 的肝脏组织石蜡包埋切片行 H-E 染色,对冰冻切片行油红 O 染色,镜下观察染色结果。

1.3.4 组织总 RNA 提取及反转录成 cDNA 取 50~100 mg 肝脏组织抽提与纯化总 RNA,用紫外分光光度检测仪检测 RNA 的浓度。按测得的 RNA 浓度计算,取 RNA 样本 1  $\mu$ g,加入 DNase 0.5  $\mu$ l、10 $\times$ 缓冲液 1  $\mu$ l,加 DEPC 水至终体积 10  $\mu$ l,37 $^{\circ}$ C、15 min 以去除组织 DNA;加入 EDTA 1  $\mu$ l,65 $^{\circ}$ C、10 min 以终止反应;采用 ReverTra Ace 反转录试剂盒,加入 Oligo dT<sub>20</sub> 1  $\mu$ l、dNTP 2  $\mu$ l、RNase 抑制剂 1  $\mu$ l、ReverTra Ace 1  $\mu$ l、5 $\times$ RT 缓冲液 4  $\mu$ l 至终体积 20  $\mu$ l,将其反转录为 cDNA,于 -20 $^{\circ}$ C 保存。

1.3.5 实时荧光定量 PCR 检测肝脏脂质代谢相关基因的 mRNA 表达 冰上配制反应体系:DNA 样品 1.5  $\mu$ l,引物 0.25  $\mu$ l,SYBR Green 5  $\mu$ l,H<sub>2</sub>O 3.25  $\mu$ l。实时荧光定量 PCR 条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 s;95 $^{\circ}$ C 5 s,62 $^{\circ}$ C 20 s,循环 40 次;PCR 产物从 50 $^{\circ}$ C 缓慢而均匀地升温至 95 $^{\circ}$ C,由实时荧光定量 PCR 仪自动绘制熔解曲线,产物通过熔解曲线证实。通过计算机程序分析 Ct 值,以 36B4 作为内参照,计算机自动绘制扩增曲线和熔解曲线,并计算各基因的相对表达水平。以 2<sup>- $\Delta$ Ct</sup> 值作为目标基因 mRNA 的表达量。实验所用引物及其序列见表 1。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 12.0 软件进行统计学分析,所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用 *t* 检验。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 两组小鼠体质量、肝脏湿质量/体质量、肝脏组织 TG 水平比较 成年 ob/ob 小鼠的体质量、肝脏湿质量/体质量比值和肝脏组织中的 TG 水平分别

为  $(48.98 \pm 4.07)$  g、 $0.051 \pm 0.006$ 、 $(121.58 \pm 27.26)$  mg/g, 均较对照小鼠  $[(25.32 \pm 0.61)$  g、 $0.041 \pm 0.002$ 、 $(61.66 \pm 24.65)$  g] 的增高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.2 肝脏形态学分析 H-E 染色结果显示: 对照小

鼠的肝小叶结构正常, 肝细胞排列规则, 没有明显的变性坏死(图 1A、1B), 而 ob/ob 小鼠的肝脏结构紊乱, 呈现出明显的变性坏死。油红 O 染色结果显示: 对照小鼠肝脏中未见明显的脂滴沉积, 而 ob/ob 小鼠肝脏中存在大量大小不一的红色脂滴(图 1C、1D)。

表 1 实时荧光定量 RT-PCR 的引物序列

Tab 1 Primer sequence used in real-time quantitative RT-PCR

Gene	Sense primer	Antisense primer
36B4	5'-AAG CGC GTC CTG GCA TTG TCT GTG-3'	5'-TGG TTG CTT TGG CGG GAT TAG TCG-3'
CD36	5'-TGG TCA AGC CAG CTA GAA A-3'	5'-CCC AGT CTC ATT TAG CCA C-3'
FABP1	5'-CAG AGC CAG GAG AAC TTT GAG-3'	5'-GAT TTC TGA CAC CCC CTT GAT G-3'
FASN	5'AAG TTG CCC GAG TCA GAG AA-3'	5'-CGT CGA ACT TGG AGA GAT CC-3'
ACC1	5'-TGA ATC TCA CGC GCC TAC TAT G-3'	5'-ATG ACC CTG TTG CCT CCA AAC-3'
ELOVL6	5'-TGC CAT GTT CAT CAC CTT GT-3'	5'-TGC TGC ATC CAG TTG AAG AC-3'
SCD1	5'-TGG GGC TGC TAA TCT CTG GGT GTA-3'	5'-GGC TTT ATC TCT GGG GTG GGT TTG-3'
PPAR $\alpha$	5'-GAG AAG TTG CAG GAG GGG ATT GTG-3'	5'-AAG ACT ACC TGC TAC CGA AA TGG G-3'
ACOX1	5'-CAA GAC CCA AGA GTT CAT T-3'	5'-TTC AGG TAG CCA TTA TCC A-3'
ApoB	5'-GGC TTC TCC CCT GTA TAA TGT CAC-3'	5'-CCT GCC AGT CCC AAA GTC CT-3'
MTP	5'-CGC GAG TCT AAA ACC CGA GTG-3'	5'-CCC TGC CTG TAG ATA GCC TTT CAT-3'

FABP1: Fatty acid binding protein 1; FASN: Fatty acid synthase; ACC1: Acetyl-CoA carboxylase 1; ELOVL6: Elongation of very long chain fatty acids family member 6; SCD1: Stearoyl-CoA desaturase 1; PPAR $\alpha$ : Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ; ACOX1: Palmitoyl-CoA oxidase; ApoB: Apoprotein B; MTP: Microsomal triglyceride transfer protein

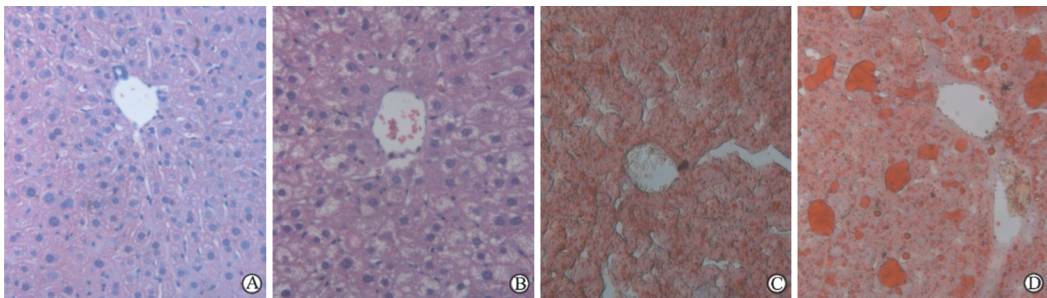


图 1 小鼠肝脏组织的 H-E 和油红 O 染色结果

Fig 1 H-E staining and Oil red O staining of mouse liver tissue

A,C: Control mice; B,D: Ob/ob mice. A,B: H-E staining. C,D: Oil red O staining. Original magnification:  $\times 400$

### 2.3 肝脏脂质代谢相关基因的表达分析

2.3.1 肝脏脂肪酸摄取及从头合成关键酶相关基因的表达 结果(图 2)显示, ob/ob 小鼠肝脏脂肪酸摄取相关蛋白 CD36 和 FABP1 的 mRNA 表达水平高于对照小鼠 ( $P < 0.05$ ), 肝脏从头合成脂肪酸过程中的重要酶 FASN、ACC1、ELOVL6 和 SCD1 在 ob/ob 小鼠肝脏中的 mRNA 表达水平也高于对照小鼠 ( $P < 0.05$ )。提示 ob/ob 小鼠肝脏的脂肪酸摄取和从头合成能力增强。

2.3.2 肝脏脂肪酸氧化及脂质转运相关基因的表达 肝脏脂肪酸氧化的重要调节因子 PPAR $\alpha$  的 mRNA 表达水平在 ob/ob 和对照小鼠肝脏分别为  $0.91 \pm 0.22$  和  $1.00 \pm 0.32$ , 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 肝脏脂肪酸氧化相关的重要蛋白 ACOX1 的 mRNA 表达水平在 ob/ob 小鼠和对照小鼠肝脏, 分别

为  $1.84 \pm 0.64$  和  $1.00 \pm 0.44$ , 两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。脂质转运相关的重要蛋白 ApoB 和 MTP 的 mRNA 表达水平在 ob/ob 和对照小鼠肝脏分别为  $1.39 \pm 0.61$  vs  $1.00 \pm 0.42$ , MTP mRNA 分别为  $0.87 \pm 0.05$  和  $1.00 \pm 0.22$ , 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结果提示 ob/ob 小鼠肝脏的脂肪酸氧化利用和脂质转运的相关基因表达没有变化。

### 3 讨论

NAFLD 的发病机制非常复杂, 肝脏脂质的合成、代谢功能障碍是 NAFLD 发病的根本。本研究检测了 ob/ob 小鼠肝脏脂肪酸的摄取、脂肪酸的从头合成、脂肪酸氧化以及脂质向肝外转运等多个环节中相关的一些基因表达的变化情况, 以综合分析 ob/ob 小鼠脂肪肝的发生机制。

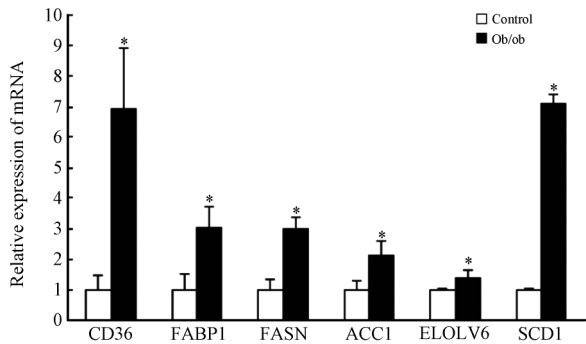


图2 小鼠肝脏脂肪酸摄取及从头合成相关基因的表达

Fig 2 Expression of the genes related to fatty acid uptake and de novo synthesis in mice liver

FABP1: Fatty acid binding protein 1; FASN: Fatty acid synthase; ACC1: Acetyl-CoA carboxylase 1; ELOVL6: Elongation of very long chain fatty acids family member 6; SCD1: Stearoyl-CoA desaturase 1. \*  $P < 0.05$  vs control group;  $n = 4$ ,  $\bar{x} \pm s$

CD36 和 FABP1 在体内主要介导脂肪酸的摄取,在 NAFLD 的发生中起重要作用。小鼠肝脏过表达 CD36,可导致肝脏肿大和脂肪肝;高脂饮食、肥胖和糖尿病的动物模型中,肝脏 CD36 的表达增加且活性增强<sup>[2]</sup>;NAFLD 患者肝脏的 CD36 表达增加<sup>[3]</sup>。FABP1 对禁食状态下的肝脏脂肪酸摄取起重要的调节作用。小鼠禁食 48 h 后,肝脏 TG 含量在对照小鼠增加了 10 倍,肝脏特异性 FABP1 基因敲除小鼠只增加了 2 倍<sup>[4]</sup>。本研究结果发现 ob/ob 小鼠肝 CD36 和 FABP1 的 mRNA 表达较对照小鼠明显上调( $P < 0.05$ )。提示 ob/ob 小鼠肝脏对血液中脂肪酸的摄取增多是其发生脂质沉积的原因之一。

肝脏脂肪的从头合成增加被认为是 NAFLD 中脂质代谢异常的主要原因之一。小鼠肝脏脂肪酸从头合成中的各种关键酶包括 FASN、ACC1、ELOVL6、SCD1 等。Park 等<sup>[5]</sup>的研究发现 ob/ob 小鼠肝脏 FASN、SCD1 的 mRNA 表达水平增加,而给予 ob/ob 小鼠饮用绿茶则能降低脂肪的从头合成基因的表达水平,一定程度减轻了肝脏脂肪沉积。本研究结果显示 ob/ob 小鼠肝脏 FASN、ACC1、ELOVL6、SCD1 等的 mRNA 表达均高于对照小鼠( $P < 0.05$ ),提示 ob/ob 小鼠肝脏利用葡萄糖从头合成脂肪的能力大大增强,是 ob/ob 小鼠发生脂肪肝的重要原因。

PPAR $\alpha$  是肝脏脂肪酸氧化中重要调节因子,可以调节其下游靶蛋白肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 (carnitine palmityl transferase 1, CPT1)、ACOX1 等的表达,从而调节脂肪酸的氧化。Brix 等<sup>[6]</sup>的研究结果显示在 ob/ob 小鼠肝脏 PPAR $\alpha$  以及其下游基因 CPT1 的表达均无明显改变,与本研究的结果相一致。ACOX1 的 mRNA 表达水平在 ob/ob 小鼠的肝脏表

达有升高的趋势,提示 ob/ob 小鼠肝脏脂肪酸氧化水平与正常对照小鼠相似,或略有升高,但并不是以对抗其肝脏脂质的增加从而导致脂质沉积。

肝脏中的 TG 除可在线粒体、微粒体等部位进行氧化供能外,还可以通过组装至 ApoB 中,组装成 VLDL 分泌入血,肝脏 VLDL 组装和分泌障碍也可导致脂肪肝的发生。肝脏主要通过 MTP 将 ApoB 与 TG、胆固醇酯等装载于 VLDL。MTP 基因敲除小鼠肝脏 TG 含量是对照小鼠的 3 倍,MTP 减少或活性降低足以导致脂肪肝的发生<sup>[7]</sup>。Ob/ob 自发性脂肪肝模型中,阻止 MTP 的降解可一定程度地逆转脂肪肝<sup>[8]</sup>。本研究结果显示:ob/ob 小鼠 ApoB、MTP mRNA 表达水平与对照小鼠相似,提示虽然 ob/ob 小鼠肝脏 TG 水平大大增加,但其 TG 向肝外转运并未相应增加。

总之,本研究结果提示 ob/ob 小鼠肝细胞脂肪酸摄取增加、肝脏利用葡萄糖从头合成脂肪酸的增加导致了肝脏脂质沉积,而肝脏脂肪酸氧化水平以及脂质向肝外的转运未相应增加。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Sozio M S, Liangpunsakul S, Crabb D. The role of lipid metabolism in the pathogenesis of alcoholic and nonalcoholic hepatic steatosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 378-390.
- [2] Koonen D P, Jacobs R L, Febbraio M, Young M E, Soltys C L, Ong H, et al. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity[J]. *Diabetes*, 2007, 56: 2863-2871.
- [3] Bechmann L P, Gieseler R K, Sowa J P, Kahraman A, Erhard J, Wedemeyer I, et al. Apoptosis is associated with CD36/fatty acid translocase upregulation in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Liver Int*, 2010, 30: 850-859.
- [4] Newberry E P, Xie Y, Kennedy S, Han X, Buhman K K, Luo J, et al. Decreased hepatic triglyceride accumulation and altered fatty acid uptake in mice with deletion of the liver fatty acid-binding protein gene[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 51664-51672.
- [5] Park H J, DiNatale D A, Chung M Y, Park Y K, Lee J Y, Koo S I, et al. Green tea extract attenuates hepatic steatosis by decreasing adipose lipogenesis and enhancing hepatic antioxidant defenses in ob/ob mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22: 393-400.
- [6] Brix A E, Elgavish A, Nagy T R, Gower B A, Rhead W J, Wood P A. Evaluation of liver fatty acid oxidation in the leptin-deficient obese mouse[J]. *Mol Genet Metab*, 2002, 75: 219-226.
- [7] Cuchel M, Bloedon L T, Szapary P O, Kolansky D M, Wolfe M L, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 148-156.
- [8] Pan X, Hussain F N, Iqbal J, Feuerman M H, Hussain M M. Inhibiting proteasomal degradation of microsomal triglyceride transfer protein prevents CCl4-induced steatosis [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 17078-17089.

[本文编辑] 商素芳