活血降脂保肝汤对 NAFLD 大鼠肝组织 MTP mRNA 及蛋白表达的影响

杨静，江伟*，苏剑锋
（桂林医学院 附属医院，桂林 541000）

［摘要］ **目的**：观察活血降脂保肝汤（HJBD）对非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）大鼠肝组织微粒体甘油三脂转运蛋白（MTP）mRNA 及蛋白表达的影响，探讨其防治 NAFLD 可能的作用机制。**方法**：取健康雄性 SD 大鼠 60 只随机分为 6 组，正常组，模型组，HJBD 低、中、高剂量组（6.48，13.68，27.36 $g \cdot kg^{-1}$）及强肝片组（0.067 $g \cdot kg^{-1}$）。除正常组外，其余各组给予高脂饮食 8 周后，用低、中、高剂量 HJBD 及强肝片进行干预，连续 *ig* 10 周。采集空腹血分离血清检测各组大鼠血脂情况，取肝组织行苏木素-伊红（HE）观察大鼠肝组织病理变化，逆转录-聚合酶链式反应（RT-PCR）检测 MTP mRNA 及蛋白的表达情况。**结果**：免疫组化及 RT-PCR 检测结果显示，与正常组比较，模型组 MTP 表达水平降低，差异有统计学意义（$P<0.01$）；与模型组比较，HJBD 各剂量组及强肝片组 MTP 表达均升高，差异有统计学意义（$P<0.01$，$P<0.05$），以高剂量组升高最明显；血脂紊乱及肝脂肪变性也较模型组有不同程度改善。**结论**：HJBD 对高脂饮食诱导的 NAFLD 大鼠有较好的治疗作用，推测 MTP 可能是 HJBD 抗 NAFLD 的有效作用靶点。

［关键词］ 非酒精性脂肪肝病；活血降脂保肝汤；微粒体甘油三脂转运蛋白
［中图分类号］ R285.5 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903(2016)06-0109-05
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060109

Effect of Huoxue Jiangzhi Baogan Decoction on MTP mRNA and Protein Expressions in Hepatocytes of NAFLD Rats

YANG Jing, JIANG Wei*, SU Jian-feng
(*Affiliated Hospital of Guilin Medical University*, *Guilin* 541000)

［**Abstract**］ **Objective**: To observe the effects of Huoxue Jiangzhi Baogan decoction (HJBD) on the mRNA and protein expression levels of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) in liver tissues of rats with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and explore its possible mechanisms of prevention and treatment for NAFLD. **Method**: Totally 60 healthy male SD rats were randomly divided into 6 groups: normal group, model group, HJBD high dose group, mid dose group, and low dose group (6.84, 13.68, 27.36 $g \cdot kg^{-1}$), as well as Qianggan tablets group (0.067 $g \cdot kg^{-1}$). All other groups except the normal group were given with high-fat diet for 8 weeks, and then the rats were either treated with low, middle or high doses of HJBD and Qianggan tablets through gastric gavage for 10 weeks. Fast serum samples were obtained for lipid profile. Liver histopathogy was performed on HE slides, and the expressions levels of MTP mRNA and protein in liver tissues were assayed by Real-time PCR. **Result**: Immunohistochemistry and RT-PCR results showed that, compared with the normal group, MTP expression was decreased in model group, with statistically significant difference ($P<0.01$). Compared with the model group, the expression levels of MTP were increased in various dose groups of HJBD and Qianggan tablets group, with statistically significant difference ($P<0.01$, $P<0.05$), especially in high dose

［收稿日期］ 20150414(014)
［基金项目］ 广西壮族自治区自然科学基金项目(2014GXNSFBA402001)
［第一作者］ 杨静，硕士，从事中医消化研究，Tel:13557537447，E-mail:362686228@qq.com
［通讯作者］ *江伟，硕士生导师，主任医师，从事中医消化研究，Tel:13481398590，E-mail:weijiang7802@163.com

group. Blood lipids metabolic disorder and liver steatosis were also improved to varying degrees in the treatment groups as compared with the model group. **Conclusion**: HJBD has a good therapeutic effect for NAFLD rats induced by high-fat diet, and we speculate that MTP mRNA may be its effective targets.

[**Key words**] non-alcoholic fatty liver disease; Huoxue Jiangzhi Baogan decoction; microsomal triglyceride transfer protein

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种肝组织学改变与酒精性肝病相似但无过量饮酒史的临床病例综合症。其疾病谱包括单纯性脂肪肝及由其演变而成的非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)及其相关肝硬化和肝细胞性肝癌。该病的发病机制及病因较复杂,目前多认同 Day[1]提出的"二次打击"为解释其发病机制较成熟的学说,即"第一次打击"为因胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)致肝细胞脂肪变性,出现单纯性脂肪肝;而后经过氧化应激、线粒体功能障碍及炎症因子的释放等因素所致的 NASH 则为第二次打击。

近年来伴随着人们生活方式的改变和生活水平的提高,其发病率逐年上升,并有年轻化趋势。最新的流行病学调查显示,在亚洲,平均 15% ~30% 的成年人患有 NAFLD[2]。因此高的发病率和潜在的危险性使 NAFLD 逐渐成为国内外医疗界关心和研究的热点问题,但目前仍没有确切治疗该病的药物,某些药物长期应用甚至具有肝毒性。中医在我国已有千年的防病、治病历史,近年来中药治疗 NAFLD 取得了一定的成就,推测中药治疗 NAFLD 可能具有一定的优势和前景。本课题组在临床实践中总结出中药复方活血降脂保肝汤(HJBD)在治疗非酒精性脂肪肝上取得了一定的成效,药方中黄芪、五味子补益脾气;丹参、赤芍、田七、泽泻活血利湿、散结化瘀;山楂消积化浊;川芎行气活血。综观全方,诸药配伍,共达健脾益气、消积导滞、活血化瘀之功效。现代药理学研究发现方中各药均有降脂、护肝功效。因此本实验旨在通过高脂饮食建立实验性 NAFLD 大鼠模型进一步揭示 HJBD 治疗非酒精性脂肪肝的作用及可能的作用机制。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,体重(200 ± 20) g,购自桂林医学院实验动物中心,实验动物中心生产合格证号 SCXK(桂)2013-0001。

1.2 药物及试剂 活血降脂保肝汤(丹参 10 g,山楂 10 g,赤芍 10 g,黄芪 10 g,泽泻 10 g,川芎 10 g,五味子 10 g,田七 6 g),由桂林市中医院中药房提供的免煎剂。丙硫氧嘧啶片(由上海复星朝晖药业有限公司,批号 050606),强肝片(陕西永寿制药有限公司,批号 20130621),猪油、蔗糖自购于超市。胆固醇、胆酸钠购自河南鑫力化工有限公司,微粒体甘油三脂转运蛋白(MTP)兔抗鼠多克隆抗体(1∶350,武汉博士德生物工程有限公司,批号 bs-5083R),SP-9001 二步法免疫组化试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 WP143020),总 RNA 提取试剂盒,第一链 cDNA 合成试剂盒,2 × *Taq* PCR Master Mix(批号分别为 M2218,M1803,M1805)均购自美国 Invitrogen 公司;内参和引物序列均由上海生工公司合成,MTP 上游引物 5′-GTTCACAATTATGACCGTTTC-3′,下游引物 5′-AATGCCAGACCCAGAGTAGAG-3′,片段长度123 bp;ACTB 上游引物 5′-CCATGGATGACGATATCGCT-3′,下游引物 5′-GCCGTGTTCAATGGGGTACT-3′,片段长度 225 bp。

1.3 仪器 LegendMiro17R 型低温高速离心机(美国 Thermo 公司),AG 22331 型紫外分光光度密度计(德国 Eppendorf 公司),PCR 扩增仪器(德国 Biometra tprofessional 公司),DYY-6D 型凝胶电泳仪器(北京六一仪器厂),JS-780 型凝胶分析系统仪器(上海培清科技有限公司)。

2 方法

2.1 造模方法与动物分组 取健康雄性 SD 大鼠 60 只,正常组 10 只,给予普通饲料,饮用自来水;高脂造模组 50 只,给予高脂饮食,高脂饲料参考王倩等[3]高脂肪饲料诱导大鼠非酒精性脂肪肝造模中的饲料配比(胆固醇 2%,胆酸钠 0.5%,丙硫氧嘧啶 0.2%,蔗糖 5%,猪油 10%,基础饲料 82.3%),正常饮水。按此喂养方案进行分别喂养 8 周后,造模成功。将造模组 50 只大鼠随机分为模型组、低剂量治疗组、中剂量治疗组、高剂量治疗组、强肝片组各 10 只。

2.2 给药方法 造模成功后,从第 9 周开始 *ig* 给药。活血降脂保肝汤低、中、高剂量组(予中药免煎剂,每次用药体积均为 10 $mL \cdot kg^{-1}$),强肝片组按 0.067 $g \cdot kg^{-1}$ *ig*,模型组及正常组予生理盐水 *ig*

(0.1 mL·kg^{-1})。药物剂量以徐淑云主编的《药理实验方法学》为参考,各组实验动物每周称重 1 次,根据体重相应的调整用药剂量。

2.3 取材 连续给药 10 周(标本采集前禁食不禁水 12 h),大鼠以 10% 水合氯醛(0.035 mL·kg^{-1})溶液经腹腔内注射麻醉,腹主动脉取血,离心分离血清,-20 ℃保存备用。处死大鼠后立即取出肝脏组织,4 ℃冰浴灭菌生理盐水冲洗,滤纸吸干,称量肝脏质量,然后从肝左叶或肝右叶中部取同一部位的一块肝组织分成两部分,一部分用 10% 甲醛液固定,石蜡包埋以作苏木素-伊红(HE)染色和免疫组化染色使用;另一部分迅速置于 EP 管内后放入 -80 ℃冰箱内储存,以备 PCR 检测使用。

2.4 检测指标及方法

2.4.1 大鼠肝指数 对大鼠的体重及摘取后的全肝脏称质量,依据体重及肝湿重算出肝脏指数。

肝指数 =(肝脏体重/肝湿重)100%

2.4.2 血清生化指标的检测 采用全自动生化分析仪对大鼠血清中甘油三脂(TG),总胆固醇(TC),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量等进行检测。

2.4.3 免疫组化法检测肝组织 MTP 表达 采用链霉菌素蛋白-过氧化物酶免疫组化法(SP),阴性对照用 PBS 代替一抗,细胞胞浆或胞膜出现棕黄色颗粒为阳性表达,每张切片选取 5 个高倍镜视野(×200),结果用 Image pro-plus 软件进行图像半定量分析,测定各实验组大鼠肝组织 MTP 阳性目标积分吸光度,积分吸光度值越高,MTP 表达就越强。

2.4.4 逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)法检测 MTP mRNA 表达 组织总 RNA 试剂盒提取:提取的总 RNA 经 1% 琼脂糖凝胶电泳后,每个样品均出现清晰的 18 S 和 28 S 条带,且 28 S 条带的宽度和亮度约为 18 S 条带的 2 倍,即提出的总 RNA 无明显分解;分光光度计测定的吸光度 A,A_{260}/A_{280} 在 1.8 ~ 2.0,即所提出的总 RNA 纯度较高;第 1 链 cDNA 合成和 PCR 扩增:按照 PCR 扩增试剂盒方法,分别以肝组织总 RNA 为模板进行 PCR 扩增;PCR 产物扩增结束后经 2% 琼脂糖凝胶电泳,以 MTP 与内参 β-肌动蛋白(β-actin)积分吸光度比值对基因表达的强弱做半定量分析。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间用单因素方差分析进行统计学处理,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般情况 实验过程中因 *ig* 操作不当有 3 个老鼠死亡,正常组大鼠毛色光泽,饮食、排泄物较正常,对外界刺激反应灵敏。模型组大鼠体毛发黄而干枯,体型肥胖,大便油腻感,对外界刺激反应迟钝。各药物干预组大鼠一般情况介于正常组和模型组大鼠之间。

3.2 对大鼠体重、肝湿重及肝指数的影响 与正常组比较,模型组大鼠的肝指数显著升高($P<0.05$);与模型组比较,各给药组大鼠肝指数有不同程度的降低,以 HJBD 高剂量组和强肝片组较明显($P<0.05$)。见表 1。

表 1 活血降脂保肝汤对大鼠体重、肝湿重及肝指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of Huoxue Jiangzhi Baogan decoction on body weights, liver weights and liver index in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg^{-1}	n	体重/g	肝湿重/g	肝指数
正常	-	10	304.30 ± 30.97	9.30 ± 1.28	3.06 ± 0.12
模型	-	9	416.11 ± 35.98$^{1)}$	15.61 ± 1.79$^{1)}$	3.74 ± 0.12$^{1)}$
活血降脂保肝汤	6.84	9	380.67 ± 16.67$^{2)}$	13.64 ± 0.98$^{2)}$	3.58 ± 0.13$^{2)}$
	13.68	10	341.70 ± 30.18$^{2)}$	11.23 ± 1.85$^{2)}$	3.27 ± 0.25$^{2)}$
	27.36	10	313.10 ± 17.46$^{2)}$	9.59 ± 0.92$^{2)}$	3.05 ± 0.13$^{2)}$
强肝片	1.67	9	317.00 ± 14.09$^{2)}$	9.70 ± 0.85$^{2)}$	3.08 ± 0.18$^{2)}$

注:与正常组比较$^{1)}$ $P<0.05$;与模型组比较$^{2)}$ $P<0.05$(表 2 ~ 4 同)。

3.3 对大鼠血脂变化的影响 与正常组比较,模型组血清 TC,TG,LDL-C 的含量显著增高($P<0.01$);与模型组比较,中药各剂量组和强肝片组大鼠血清 TG,TC,LDL-C 均有不同程度的降低,其中以 HJBD 高剂量组和强肝片组效果最佳($P<0.05$)。见表 2。

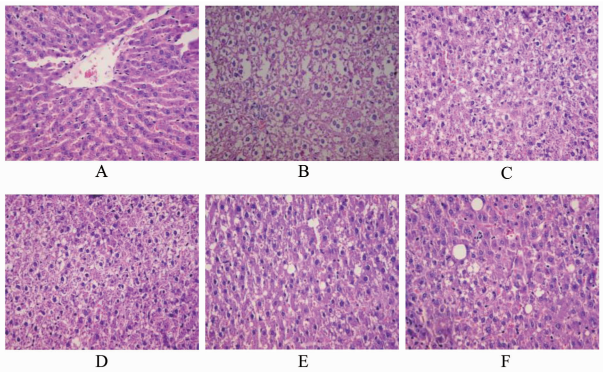
3.4 对大鼠肝脏的组织形态学的影响 正常组大鼠肝组织结构完整,肝小叶结构完整,肝细胞以中央静脉为中心,肝窦清晰可见,胞浆红染均匀,胞核结构清晰、居中;模型组大鼠肝组织呈弥漫性脂肪变性,肝小叶结构破坏,肝细胞肿胀、气球样变,大小不均,多数胞浆内挤满了大小不等的脂滴,细胞核居边,可见散在多个脂滴彼此融合形成较大的脂滴,肝细胞索排列紊乱;与模型组比较,活血降脂保肝汤高剂量组肝小叶结构比较完整,肝细胞索排列较整齐,肝小叶周边可见肝细胞少数气球样脂肪变性,细胞内胞浆丰富,细胞核大小正常,位置居中;其余各组都较模型组有不同程度的缓解。见图 1。

3.5 对大鼠肝脏组织 MTP 蛋白表达的影响 MTP

表 2　活血降脂保肝汤对大鼠血清 TC,TG,LDL-C 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2　Effects of Huoxue Jiangzhi Baogan decoction on serum TC, TG, LDL-C in rats ($\bar{x} \pm s$)　　$mmol \cdot L^{-1}$

组别	剂量/$g \cdot kg^{-1}$	n	TC	TG	LDL-C
正常	–	10	1.377 ± 0.412	1.006 ± 0.303	0.343 ± 0.066
模型	–	9	2.997 ± 0.508[1)]	1.982 ± 0.241[1)]	2.614 ± 0.386[1)]
活血降脂保肝汤	6.84	9	2.549 ± 0.201[2)]	1.756 ± 0.159	2.093 ± 0.056
	13.68	10	1.840 ± 0.247[2)]	1.363 ± 0.101[2)]	1.420 ± 0.244[2)]
	27.36	10	1.627 ± 0.247[2)]	1.141 ± 0.190[2)]	0.439 ± 0.102[2)]
强肝片	1.67	9	1.650 ± 0.292[2)]	1.216 ± 0.127[2)]	0.471 ± 0.093[2)]



A. 正常组;B. 模型组;C. 活血降脂保肝汤 6.84 $g \cdot kg^{-1}$组;D. 活血降脂保肝汤 13.68 $g \cdot kg^{-1}$组;E. 活血降脂保肝汤 27.36 $g \cdot kg^{-1}$组;F. 强肝片组(图 2 ~ 3 同)。

图 1　活血降脂保肝汤对大鼠肝脏组织病理学的影响 (HE, ×200)

Fig. 1　Effects of Huoxue Jiangzhi Baogan decoction on liver tissue pathology in rats (HE, ×200)

的表达部位主要在肝细胞胞浆和胞膜,阳性染色定位于肝细胞胞浆以及胞膜有棕黄色颗粒沉着,正常大鼠 MTP 主要在肝细胞胞浆有明显的表达,呈强阳性表达。与正常组比较,模型组 MTP 表达明显降低 ($P < 0.01$),差异有统计学意义;与模型组比较,活血降脂保肝汤高剂量组表达明显上调($P < 0.01$)。差异有统计学意义。见图 2,表 3。

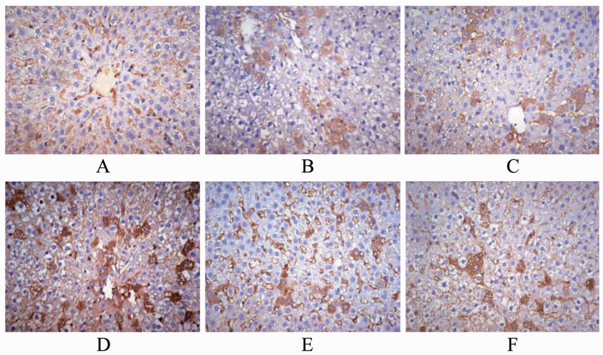


图 2　活血降脂保肝汤对大鼠肝脏组织 MTP 蛋白表达的影响 (SP, ×200)

Fig. 2　Effects of Huoxue Jiangzhi Baogan decoction on MTP protein expression in rats liver tissue pathology (SP, ×200)

3.6　对大鼠肝组织 MTP mRNA 表达的影响

与正常组比较,模型组及低剂量组 MTP 表达水平下调 ($P < 0.05$),但两组之间无统计学意义。与模型组比较,各剂量组和强肝片组 MTP 表达水平又不同程度的上调,以高剂量组和强肝片组较明显 ($P < 0.05$),差异有统计学意义。见图 3,表 4。

表 3　活血降脂保肝汤对大鼠肝脏组织 MTP 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3　Effects of Huoxue Jiangzhi Baogan decoction on MTP protein expression in rats liver tissue pathology ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/$g \cdot kg^{-1}$	n	MTP
正常	–	10	0.559 ± 0.009
模型	–	9	0.331 ± 0.006[1)]
活血降脂保肝汤	6.84	9	0.380 ± 0.016[1,2)]
	13.68	10	0.445 ± 0.017[1,2)]
	27.36	10	0.550 ± 0.006[2)]
强肝片	1.67	9	0.549 ± 0.006[2)]

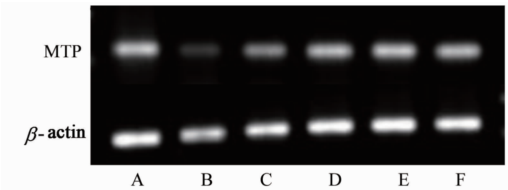


图 3　活血降脂保肝汤对大鼠肝脏组织 MTP mRNA 表达的影响 (SP, ×200)

Fig. 3　Effects of Huoxue Jiangzhi Baogan decoction on MTP mRNA expression in rats liver tissue pathology (SP, ×200)

表 4　活血降脂保肝汤对大鼠肝脏组织 MTP mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4　Effects of Huoxue Jiangzhi Baogan decoction on MTP mRNA expression in rats liver tissue pathology ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/$g \cdot kg^{-1}$	n	MTP mRNA
正常	–	10	1.150 ± 0.446
模型	–	9	0.159 ± 0.053[1)]
活血降脂保肝汤	6.84	9	0.374 ± 0.117[1)]
	13.68	10	0.554 ± 0.173[1,2)]
	27.36	10	0.824 ± 0.102[2)]
强肝片	1.67	9	0.794 ± 0.094[2)]

4 讨论

目前,普遍认为 NAFLD 的发病机制与遗传、代谢、应激、环境等因素密切相关,而极低密度脂蛋白(VLDL)的组装和转运是其主要的环节之一。研究表明[4] MTP 是 VLDL 合成、分泌和装配过程的限速酶,参与了 NAFLD 的发生发展。MTP 是存在于细胞微粒体(主要是高尔基体和内质网腔)内的一种脂质转运蛋白。Wetterau 等[5]研究发现 MTP 具有加速 TG 和胆固醇酯(CE)转运作用的蛋白质,随后被命名为 MTP,进一步研究证实它主要分布在肝细胞和肠上皮细胞中。在肝细胞中,MTP 通过调节 ApoB-100 和 TG 的装配介导 VLDL 的合成和分泌[6]。MTP 也是继载脂蛋白 B (apoB)之后发现参与 TG 转运及 VLDL 组装的内质网腔内蛋白,是肝脏代谢过程中非常重要的脂质转运蛋白[7]。NAFLD 时,肝脏 MTP 转录受阻表达下调致 VLDL 的合成和分泌失调,TG 转运出肝脏的通路受阻,从而引起肝细胞内脂质的异常蓄积,进一步发展为肝脏的脂肪变性[8]。阻止 MTP 酶降解可以逆转肝脏脂肪变性[9]。目前,诸多实验研究证明 MTP 基因水平和活性失调可直接影响脂类及脂蛋白的代谢,那么在 NAFLD 发生发展过程中,通过调控转运蛋白 MTP 的表达,进而调节肝脏脂质转运和 VLDL 的合成分泌平衡,可能是 NAFLD 的治疗关键。本实验研究中肝脏血脂结果显示,模型组大鼠 TG,TC,LDL-C 较正常组明显升高,推测可能与模型组大鼠肝组织 MTP mRNA 及蛋白低表达有关,MTP 表达下调致 VLDL 合成和分泌失调,TG 转运通道受阻致 TG 显著升高,在肝细胞中,MTP 是参与 VLDL 装配的关键蛋白,而 VLDL 入血后 2/3 代谢为低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)[10],因此笔者观察到 LDL-C 也显著增高。肝脏病理组织学观察可见模型组脂肪变性严重,可能为 MTP 转运功能减弱导致中性脂肪在肝内异常堆积,继而启动脂质过氧化应激而引起脂肪变性。免疫组化和 PCR 结果均显示,模型组大鼠肝组织 MTP mRNA 及蛋白表达显著降低,经 HJBD 汤治疗后不同剂量组 MTP 的表达均在不同程度上高于模型组,其作用机制可能与 HJBD 上调 MTP 基因的表达使 VLDL 的合成和分泌动态失衡得到改善,减少肝脏脂质蓄积,加速 TG 转运出肝的速率有关。本实验研究结果均显示 HJBD 在不同程度的降低 NAFLD 大鼠肝脂质含量、肝指数,改善肝脏脂肪变性程度,上调 MTP mRNA 及蛋白表达水平,且以高剂量组作用最显著。表明 HJBD 高剂量组对高脂饮食诱导的 NFALD 有较好的治疗作用,同时初步揭示 HJBD 可能是通过上调 NAFLD 大鼠肝组织 MTP 的表达,使 TG,TC 转运增加,发挥了抗 NAFLD 的药理作用。因此笔者推测 MTP 可能是 HJBD 防治 NAFLD 一个有前景的作用靶点,为开发可控、有效、适度调节 MTP 转运信号通路的中医药研究提供新的契机,当然 HJBD 治疗 NAFLD 也可能是药方中不同药理作用交汇调控的结果,所以有关具体详细机制有必要做进一步的探讨。

[参考文献]

[1] Day C P. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem[J]. Clin Med(Lond), 2011, 11(2):176-178.
[2] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(6):483-487.
[3] 王倩,管小琴. 大鼠非酒精性脂肪肝造模方法的改进[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(11):1219-1224.
[4] 张林杉,高鑫. 微粒体甘油三脂转运蛋白与非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(1):76-78.
[5] Wetterau J R, Lin M C, Jamil H. Microsomal triglyceride transfer protein[J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1345(2):136-150.
[6] Raval S K, Raval P S, Jain M R. Emerging therapies for dyslipidemia: known knowns and known unknowns of MTP inhibitors[J]. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov, 2012, 6(1):24-29.
[7] Chang X, Yan H, Fei J, et al. Berberine reduces methylation of the MTTP promoter and alleviates fatty liver induced by a high-fat diet in rats[J]. Lipid Res, 2010, 51(9):2504-2515.
[8] Shindo N, Fujisawa T, Sugimoto K, et al. Involvement of microsomal triglyceride transfer protein in nonalcoholic steatohepatitis in novel spontaneous mouse model[J]. J Hepatol, 2010, 52:903-912.
[9] Pan X, Hussain F N, Iqbal J, et al. Inhibiting proteasomal degradation of microsomal triglyceride transfer protein prevents CCl4-induced steatosis[J]. J Biol Chem, 2007, 282(23):17078-17089.
[10] Fabbrini E, Mohammed B S, Magkos F, et al. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2008, 134(2):424-431.

[责任编辑 周冰冰]