

DOK1 重组腺病毒通过 DOK1/AKT/SREBP1c 信号通路增强 BRL-3A 细胞胰岛素敏感性

蔡小玲^{1,2}, 王春兰³, 哈小琴⁴

(1. 青海省人民医院医学检验科, 青海 西宁 810000; 2. 青海大学临床医学院, 青海 西宁 810001; 3. 青海省第五人民医院医学检验科, 青海 西宁 810000; 4. 联勤保障部队第九四〇医院医学检验科, 甘肃 兰州 710050)

【摘要】目的: 研究 DOK1 重组腺病毒 (Ad-DOK1) 对棕榈酸 (PA) 诱导的胰岛素抵抗肝细胞 (BRL-3A) 胰岛素敏感性的调节作用机制。**方法:** 对照组、溶剂组和模型组分别采用正常培养基、乙醇和棕榈酸处理 BRL-3A 细胞建立细胞胰岛素抵抗模型, 并采用细胞葡萄糖摄取法鉴定细胞模型。对照组、空载组和腺病毒 DOK1 过表达组以正常血清、阴性病毒和 Ad-DOK1 (51257-1) 转染胰岛素抵抗的 BRL-3A 细胞, 并采用流式细胞仪检测腺病毒的转染效率, Western blot 法检测 DOK1、IRS1、IRS2、p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT、SREBP1c 蛋白表达水平。**结果:** 棕榈酸诱导 6 h, 细胞内 2-脱氧葡萄糖显著降低 ($P < 0.05$), DOK1 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$), IRS1 和 IRS2 蛋白表达水平无统计学差异 ($P > 0.05$), p-PI3K/PI3K 比值无统计学差异 ($P > 0.05$), p-AKT/AKT 比值降低 ($P < 0.05$), SREBP1c 蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$)。最佳 MOI 60 的 DOK1 重组腺病毒转染细胞后, 相比于正常对照组, 转染细胞内 2-脱氧葡萄糖显著升高 ($P < 0.05$), DOK1 蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$), IRS1 和 IRS2 蛋白表达水平无统计学差异 ($P > 0.05$), p-PI3K/PI3K 比值无统计学差异 ($P > 0.05$), p-AKT/AKT 比值升高 ($P < 0.05$), SREBP1c 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$)。**结论:** Ad-DOK1 可能通过调节 AKT 和 SREBP1c 增强 BRL-3A 细胞对胰岛素的敏感性。

【关键词】 DOK1; 胰岛素抵抗; 腺病毒; 基因过表达; 基因治疗

【中图分类号】 R34 **【文献标志码】** A

DOK1 recombinant adenovirus enhances insulin sensitivity of BRL-3A cells through DOK1/AKT/SREBP1c signalling pathway

CAI Xiao-ling^{1,2}, WANG Chun-lan³, HA Xiao-qin⁴

(1. Department of Medical Laboratory, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000; 2. School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining 810001; 3. Department of Medical Laboratory, the Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, Qinghai; 4. Department of Medical Laboratory, No. 940 Hospital of the Joint Command and Security Forces, Lanzhou 710050, Gansu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the mechanism of DOK1 recombinant adenovirus (Ad-DOK1) on the regulation of insulin sensitivity in palmitic acid (PA)-induced insulin-resistant hepatocytes (BRL-3A). **Methods:** The control, solvent and model groups were treated with normal medium, ethanol and palmitic acid to establish a cellular insulin resistance model of BRL-3A cells and to identify the cellular model using cellular glucose uptake assay. The control, null and adenovirus DOK1 overexpression groups were transfected with normal serum, negative virus and Ad-DOK1 (51257-1) in insulin-resistant BRL-3A cells, and the transfection efficiency of adenovirus was detected by flow cytometry, and the Western blot method was used to detect DOK1, IRS1, IRS2, p-PI3K, PI3K, p-AKT, AKT, SREBP1c protein expression levels. **Results:** Palmitic acid induction for 6 hours resulted in a decrease in intracellular 2-deoxyglucose ($P < 0.05$), down-regulation of DOK1 protein expression level ($P < 0.05$), no significant change in IRS1 and IRS2 protein expression level ($P > 0.05$), no change in p-PI3K/PI3K ratio ($P > 0.05$), down-regulation of p-AKT/AKT ratio ($P < 0.05$), and SREBP1c protein expression expression levels were upregulated ($P < 0.05$). After transfection of cells with DOK1 recombinant adenovirus of optimal MOI 60, compared with the normal control group, intracellular 2-deoxyglucose was elevated ($P < 0.05$), DOK1 protein expression level was up-regulated ($P < 0.05$), there was no significant change in the expression level of IRS1 and IRS2 proteins ($P > 0.05$), no significant change in the p-PI3K/PI3K ratio ($P > 0.05$), the p-AKT/AKT ratio was upregulated ($P < 0.05$), and the expression level of SREBP1c protein expression was downregulated ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ad-DOK1 may enhance insulin sensitivity of BRL-3A cells by regulating AKT and SREBP1c.

[Key words] Dok1; Insulin resistance; Adenovirus; Gene overexpression; Gene therapy

根据最新全球糖尿病地图报告^[1],2022 年全球糖尿病患者数量已达到 8.28 亿,比 1990 年增长了 6.3 亿。2022 年我国成年糖尿病患者人数约为 1.48 亿,占全球成人糖尿病总数的 18%,位列全球第二。糖尿病的高发病率和未治疗率凸显了全球公共卫生面临的巨大挑战,尤其是在中低收入国家。尽管生活方式改变和药物干预是当前的主要治疗策略^[2-5],但在长期疗效和个体差异方面存在局限性。基因治疗等新兴技术的探索为未来提供了新的希望^[6]。基因治疗具有控制多种疾病的潜力,包括囊性纤维化,心脏病和糖尿病等。然而,如何克服现有治疗策略的局限性,并确保新兴技术的安全性和可及性,仍是未来需要解决的关键问题。

对接蛋白 1(docking protein 1,DOK1)是胰岛素信号通路中的一个支架蛋白,最近被认为是胰岛素抵抗的潜在调控因子。胰岛素抵抗是糖尿病发病机制的核心。有报道称激活 DOK1 可改善胰岛素抵抗和糖尿病中的过度脂肪分解^[7],且在糖尿病患者血清中 DOK1 表达降低^[8]。蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB),是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,它在胰岛素抵抗作用机制中扮演着重要的信号传导分子角色^[9]。甾醇调节元件结合蛋白 1c(sterol reg μlatory element binding protein 1c,SREBP1c),是一种关键的转录因子,主要参与调控脂质代谢和能量平衡。SREBP1c 在肝脏、脂肪组织和肌肉等组织中表达,对维持正常的代谢功能至关重要^[10]。本研究通过建立细胞胰岛素抵抗模型,采用携带 DOK1 基因的重组腺病毒(Ad-DOK1)过表达 DOK1,探讨 DOK1/AKT/SREBP1c 信号通路对细胞胰岛素抵抗状态的保护作用及其分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料试剂

BRL-3A 细胞(KCB92013YJ)购自中国科学院典型培养物保藏委员会昆明细胞库;葡萄糖摄取比色测定试剂盒、油红 O、棕榈酸、牛血清白蛋白、3-磺丁基-1-甲基蒽、胰岛素、DMSO 购自美国 Sigma 公司;DMEM 培养基、DMEM/F12 培养基、25 × 胰蛋白酶购自美国 Gibco 公司;胎牛血清购自日本 PAN 公司;CCK8 试剂盒购自日本 DOJINDO;5 × Tris-甘氨酸电泳缓冲液、10 × 电转液、10 × TBST、ECL 超敏发光液购自北京 Solarbio 公司;兔抗 PI3K 多克隆抗体、兔抗 Phospho-PI3K 多克隆抗体、鼠抗 Akt 多克隆抗体、鼠抗 Phospho-Akt 多克隆抗体、兔抗 IRS1 多克隆抗体、兔抗 IRSII 多克隆抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司;兔抗 DOK1 多克隆抗体、兔抗 SREBP1c 多克隆

抗体购自美国 Affnity 公司;辣根酶标记山羊抗兔 IgG、辣根酶标记山羊抗鼠 IgG、大鼠抗 Actin 购自北京中杉金桥公司;蛋白提取试剂盒购上海自碧云天公司;BCA 蛋白定量分析试剂盒购自美国 Thermo SCIENTIFIC 公司;细胞培养瓶孔板购自 Corning 美国公司;硝酸纤维素膜购自上海 Invitrogen 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞胰岛素抵抗模型建立 常规复苏 BRL-3A 细胞,以 5×10^4 个/孔接种 96 孔板,待细胞贴壁后,模型组每孔加入 50、100、200、400 μmol/L 棕榈酸溶液,溶剂组每孔加入 0.125、0.25、0.1、0.2 ml/L 乙醇,每一浓度设置 3 个复孔。同对照组一起孵育 6、12、24、48 h。

1.2.2 CCK8 法测细胞存活率 细胞以 5×10^4 个/孔接种 96 孔板培养,并设置调零孔及 3 个复孔。待细胞长至约 60% 后,正常组更换完全培养基,PA 组分别按浓度梯度加入棕榈酸稀释液,孵育 6、12、24、48 h 时,各孔分别加入 10 μL CCK-8 试剂,轻晃混匀后置于细胞培养箱内避光反应约 3 h,酶标仪检测各孔 450 nm 处 OD 值。每组实验再重复 3 次。

1.2.3 葡萄糖吸收实验 细胞以 5×10^3 个/孔接种 96 孔板培养,待细胞贴壁生长后,PBS 洗 3 次,加入 100 μL 无血清培养基饥饿处理 24 h。PBS 洗 3 次,加入 100 μL KRPH(含 2% BSA)糖饥饿 40 min,加入 1 μmol/L 胰岛素孵育 20 min,取出加入 10 μL 2-DG(10 nmol/L),混匀后再孵育 20 min。PBS 洗 3 次,用 80 μL 裂解液进行裂解,将裂解液吸至对应 EP 管后过液氮,然后 85 ℃ 水浴锅温育 40 min。到时间取出加入中和裂解液 10 μL,冰上裂解 5 min,8 500 r/min 离心 5 min,吸取上清液 5 μL 加入到 45 μL Assay Buffer 中,加入 10 μL MIX A 试剂避光震荡温育 60 min,加入 90 μL Extraction Buffer,90 ℃ 水浴锅温育 40 min。之后冰上冷却 5 min,加入 12 μL 中和液,再加入 38 μL MIX B 后混匀。酶标仪检测 412 nm 处 OD 值。

1.2.4 DOK1 重组腺病毒制备和细胞转染 在本研究中,过表达腺病毒载体的构建和病毒包装委托吉凯基因完成。实验所用 Ad-DOK1(51257-1)病毒滴度为 $1E + 9PFU$,阴性对照病毒 CON267(CMV-MCS-3FLAG-SV40-EGFP)滴度为 $2E + 10PFU$ 。实验前 1 d 将胰岛素抵抗的 BRL-3A 细胞 1×10^5 个/孔的密度接种于 6 孔板,每孔加入培养基 3 mL 培养。用不含血清的培养液或病毒增强液将病毒稀释至所需滴度,感染体积为 1 mL。未加入病毒的细胞孔中加入等量的完全培养基作为对照组,而空载体组则加入稀释的阴性对照病毒。感染 8 h 后,弃去含病

毒的培养液并更换新鲜培养基。在感染 48 h 观察细胞中荧光表达情况,并通过流式细胞仪检测荧光表达率。以荧光表达率达到 80% 作为最佳 MOI(多重感染指数)值。

1.2.5 Western blot 法检测胰岛素信号通路蛋白表达 25 cm² 细胞瓶培养细胞 24 h,胰酶消化对数生长期细胞,加入现配预冷蛋白裂解液 200 μL,冰上反应 15 min 左右,倾斜瓶壁可见絮状黏稠液体下滑为裂解完全。4 ℃,12 000 r/min 离心 10 min,取上清。取 10 μL 进行 BCA 法蛋白定量分析,10% SDS-PAGE 凝胶电泳,目的蛋白两侧孔内加入 2 μL 蛋白 Marker,根据蛋白质浓度算出每孔上样 20~50 μg。电泳结束后转至 PVDF 膜并放入 5% 脱脂奶粉溶液中,封闭 2 h。孵育一抗:分别加入 PI3K、Phospho-PI3K、Akt、Phospho-Akt、IRS1、IRSII、DOK1、SREBP1c 抗体 4 ℃ 过夜。TBST 缓冲液洗膜 4 次,8 min/次。孵育二抗:加入对应的辣根酶标记山羊抗兔 IgG 和辣根酶标记山羊抗鼠 IgG 室温孵育 2 h。滴加适量 ECL 超敏发光液(A:B 为 1:1 配制),与膜均匀接触,放入全自动凝胶成像分析仪中进行曝光。以 Actin 为内参,计算目标蛋白相对表达量,采用 Image J 软件进行蛋白灰度值分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间差异采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞胰岛素抵抗模型建立结果

与对照组相比,CCK-8 法检测溶剂组乙醇对 BRL-3A 细胞生存率无影响($P > 0.05$)。见图 1A。200、400 μmol/L 棕榈酸处理细胞 12、24 h 显著降低 BRL-3A 细胞生存率($P < 0.05$)。50、100 μmol/L 棕榈酸处理 6 h 对细胞活性无影响($P > 0.05$)。见图 1B。100 μmol/L 棕榈酸处理 BRL-3A 细胞的葡萄糖吸收能力降低($P < 0.05$),胰岛素抵抗效果较理

想。见图 1C。

2.2 腺病毒转染效率

光学显微镜观察各组细胞形态无明显差异,生长均良好;荧光显微镜观察,腺病毒转染 48 h 后,MOI = 0 时细胞无荧光表达,随着慢病毒 MOI 值的增加,转染效率逐渐增加。流式细胞仪检测不同 MOI 值腺病毒转染效率(绿色荧光表达率)结果显示:MOI 为 0、20、40、60、80、100 时细胞转染效率分别为 0.09%、24.21%、54.21%、80.97%、84.67%、84.78%。见图 2。

2.3 最佳 MOI 值确定

CCK8 法检测腺病毒转染 48 h 后不同 MOI 值细胞存活率显示:MOI 为 0、20、40、60、80、100 时细胞存活率分别为(99.97 ± 3.34)%、(94.04 ± 4.69)%、(92.18 ± 3.93)%、(86.71 ± 3.08)%、(80.18 ± 4.00)%、(75.30 ± 3.00)%。根据受试者工作曲线的分析,当 MOI 值为 60 时,细胞存活率高且转染效率大于 80%,故最佳 MOI 值为 60。见图 3。

2.4 葡萄糖吸收实验

与对照组相比,模型组 2-脱氧葡萄糖-6-磷酸水平显著降低($P < 0.05$),BRL-3A 细胞对胰岛素的敏感性降低,对葡萄糖的摄取和利用率降低。Ad-DOK1 转染后,BRL-3A 细胞 2-脱氧葡萄糖-6-磷酸水平升高($P < 0.05$)。见图 4。

2.5 胰岛素抵抗细胞通路蛋白表达结果

与对照组相比,模型组 DOK1 蛋白表达水平降低($P < 0.05$),IRS1 和 IRSII 蛋白表达水平无统计学差异($P > 0.05$),p-PI3K/PI3K 比值无统计学差异($P > 0.05$),p-AKT/AKT 比值降低($P < 0.05$),SREBP1c 蛋白表达水平升高($P < 0.05$)。见图 5。

2.6 DOK1 高表达后相关蛋白表达结果

DOK1 重组腺病毒转染细胞后,相比正常对照组,DOK1 蛋白表达水平升高($P < 0.05$),IRS1 和 IRSII 蛋白表达水平无统计学差异($P > 0.05$),p-PI3K/PI3K 比值无统计学差异($P > 0.05$),p-AKT/AKT 比值升高($P < 0.05$),SREBP1c 蛋白表达水平降低($P < 0.05$)。见图 6。

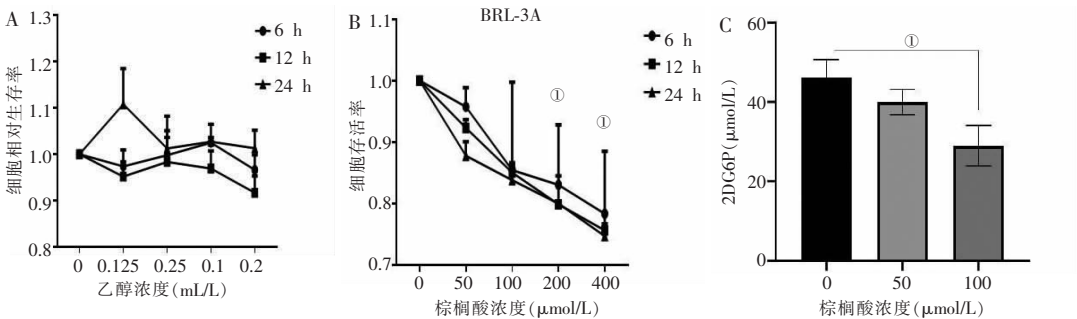


图1 BRL-3A 细胞胰岛素抵抗模型建立

A. 溶剂乙醇对细胞生存率的影响;B. 棕榈酸对细胞生存率的影响;C. 不同棕榈酸浓度 BRL-3A 细胞对 2-脱氧葡萄糖摄取。① $P < 0.05$ 。

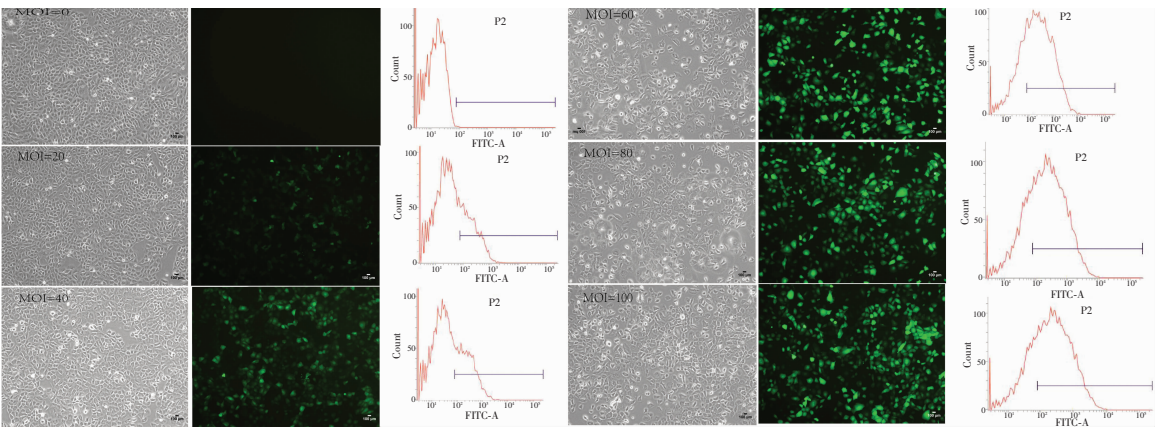


图 2 不同 MOI 值腺病毒转染效率

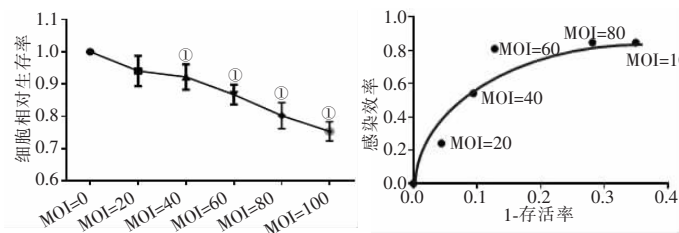


图 3 不同 MOI 值细胞存活率

① $P<0.05$ 。

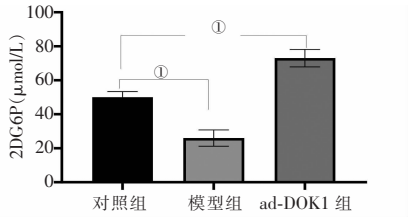


图 4 葡萄糖吸收实验

① $P<0.05$ 。

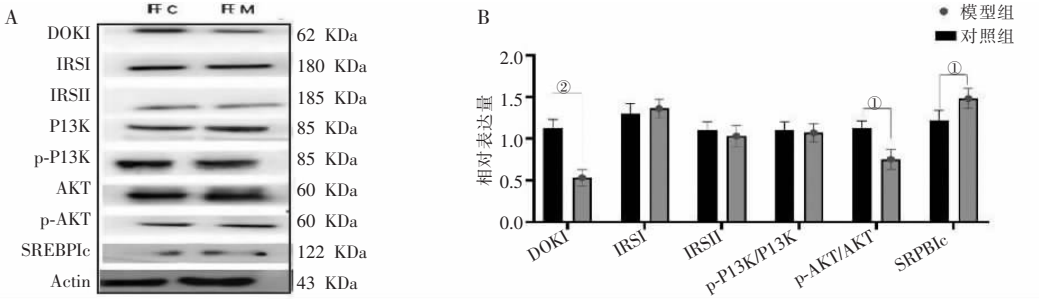


图 5 BRL-3A 细胞胰岛素抵抗模型蛋白信号通路相关蛋白表达

A. 胰岛素抵抗信号通路相关蛋白免疫印记图;B. 胰岛素抵抗信号通路相关蛋白相对表达量柱状图 p-AKT。① $P<0.05$;② $P<0.01$ 。

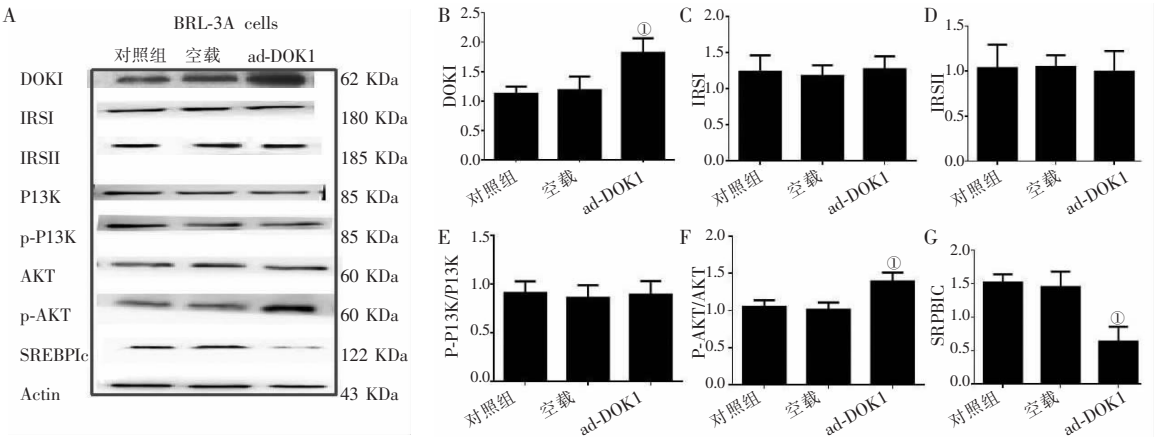


图 6 BRL-3A 细胞 ad-DOK1 升高信号通路相关蛋白表达水平

A. 过表达 DOK1 后胰岛素抵抗信号通路相关蛋白免疫印记图;B. 过表达 DOK1 后胰岛素抵抗信号通路相关蛋白相对表达量柱状图。① $P<0.05$ 。

3 讨论

随着现代化经济的快速发展和智能时代的来临,生活环境和方式发生了显著的变化,这些因素共

同推动了全球肥胖及 2 型糖尿病的患病率的不断增长。因此 2 型糖尿病又称为“生活方式病”。预计 2020 年至 2030 年,中国糖尿病的疾病和经济负担将快速增长,这将给个人、家庭及社会带来沉重的负

担^[11]。所以早期管理预防和采取积极治疗计划是预防糖尿病的重要手段之一。除了生活方式的干预外,新型治疗方法如胰岛如胰岛移植取得了一定的进展,但是会存在供体短缺等临床难题限制了其应用^[12]。因此基因治疗或基因疫苗通过向胰岛素靶细胞或组织输送外源性治疗核苷酸序列,可以长期治愈糖尿病,这是目前传统药物疗法无法实现的^[13]。

DOK1 是一种负性调控因子^[14],且也有报道指出 DOK1 参与胰岛素抵抗和多方面信号通路^[15],但具体机制尚未清楚。本研究中发现 PA 诱导的胰岛素抵抗模型细胞中 DOK1 表达降低,这和文献报道^[8]的在糖尿病患者体血清中 DOK1 降低的结论一致。在本实验中,CCK-8 法检测了细胞胰岛素抵抗模型建立时溶剂对细胞的存活率和腺病毒转染后细胞的存活率。通过葡萄糖吸收实验评估了细胞对胰岛素敏感性。在胰岛素刺激下,DOK1 过表达的 BRL-3A 细胞表现出显著增强的葡萄糖摄取能力,提示 Ad-DOK1 能够有效改善胰岛素抵抗状态。在分子机制方面,观察胰岛素信号通路 DOK1、IRS-1、IRS-2、PI3K、AKT 及 SREBP1c 蛋白在细胞胰岛素抵抗和过表达 DOK1 时的表达变化。作为胰岛素信号通路中的关键分子,DOK1 表达水平、AKT 磷酸化水平和 SREBP1c 表达水平的调节对胰岛素敏感性具有重要影响。本实验中 100 $\mu\text{mol/L}$ LPA 处理 6 h 后 DOK1 降低,IRS-1、IRS-2、p-PI3K/PI3K 表达无变化,p-AKT/AKT 比值降低,SREBP1c 表达升高。而 Ad-DOK1 过表达后 p-AKT/AKT 比值升高,SREBP1c 表达降低,提示 DOK1 可能通过激活 AKT 信号通路来增强胰岛素敏感性^[5],这一研究结果与 Tuna 等^[16]一致。SREBP1c 是调节脂质代谢的关键转录因子,其表达水平的异常与胰岛素抵抗有关^[17]。表明 DOK1 可能通过抑制 SREBP1c 来减轻脂质积累,从而改善胰岛素抵抗。这一结果与 Chandrasekaran 等^[18]的研究相一致,胰岛素含量较低的空腹状态下,体内的 SREBP1c 水平也会降低,这支持了胰岛素诱导 SREBP1c 转录的理论。

综上,DOK1 重组腺病毒可能通过 DOK1/AKT/SREBP1c 通路增强 BRL-3A 细胞胰岛素敏感性。

参考文献

[1] Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) NCD. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants[J]. Lancet,2024,404(10467):2077–2093.
[2] Williams R,Karuranga S,Malanda B,et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure; Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas,9th edition

[J]. Diabetes Research and Clinical Practice,2020,162:108072.
[3] Apostolopoulou A,Tranidou A,Chroni V,et al. Association of maternal diet with infant birthweight in women with gestational diabetes mellitus[J]. Nutrients,2023,15(21):4545.
[4] Ukke GG,Boyle JA,Reja A,et al. Lifestyle interventions to prevent type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis through the lens of health equity[J]. Nutrients,2023,15(21):4666.
[5] Taheri S,Zaghloul H,Chagoury O,et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIAD-EM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial [J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology,2020,8(6):477–489.
[6] Prakoso D,De Blasio MJ,Tate M,et al. Gene therapy targeting cardiac phosphoinositide 3-kinase (p110 α) attenuates cardiac remodeling in type 2 diabetes[J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology,2020,318(4):H840–H852.
[7] Jiang X,Huang L,Xing D. Photoactivation of Dok1/ERK/PPAR γ signaling axis inhibits excessive lipolysis in insulin-resistant adipocytes[J]. Cellular Signalling,2015,27(7):1265–1275.
[8] Ha X,Cai X,Cao H,et al. Docking protein 1 and free fatty acids are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of International Medical Research,2021,49(11):1–12.
[9] Yang YY,Qi JJ,Jiang SY,et al. Esculin ameliorates obesity-induced insulin resistance by improving adipose tissue remodeling and activating the IRS1/PI3K/AKT/GLUT4 pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology,2024,319:117251–117264.
[10] Chen X,Ruiz-Velasco A,Zou Z,et al. PAK3 exacerbates cardiac lipotoxicity via SREBP1c in obesity cardiomyopathy[J]. Diabetes,2024,73(11):1805–1820.
[11] Deng W,Zhao L,Chen C,et al. National burden and risk factors of diabetes mellitus in China from 1990 to 2021: Results from the Global Burden of Disease study 2021 [J]. Journal of Diabetes,2024,16(10):70012–70026.
[12] 刘永峰,程颖. 胰岛移植热点问题展望. 中华器官移植杂志 [J]. 2019,40(9):513–514.
[13] Bornstein SR,Wright JF,Steenblock C. The promising potential of gene therapy for diabetes mellitus[J]. Nature Reviews Endocrinology,2024,20(11):627–628.
[14] Tuna E,Ersoy YE,Bulut P,et al. Analysis of the DOK1 gene in breast cancer[J]. Molecular Biology Reports,2020,47(3):1605–1612.
[15] Jiang X,Huang L,Xing D. Photoactivation of Dok1/ERK/PPAR γ signaling axis inhibits excessive lipolysis in insulin-resistant adipocytes[J]. Cellular Signalling,2015,27(7):1265–1275.
[16] Tuna E,Ersoy YE,Bulut P,et al. Analysis of the DOK1 gene in breast cancer[J]. Molecular Biology Reports,2020,47(3):1605–1612.
[17] Zhang C,Steadman M,Santos HP,et al. GPAT1 activity and abundant palmitic acid impair insulin suppression of hepatic glucose production in primary mouse hepatocytes[J]. The Journal of Nutrition,2024,154(4):1109–1118.
[18] Chandrasekaran P,Weiskirchen R. The role of SCAP/SREBP as central regulators of lipid metabolism in hepatic steatosis[J]. International Journal of Molecular Sciences,2024,25(2):1109–1127.
(收稿日期:2025–01–02 修回日期:2025–03–12)