

肝星状细胞激活的内在机制

张锦生

张锦生, 复旦大学上海医学院病理学系 上海市 200032
张锦生, 男, 1944-3-14 生, 江苏省镇江市人, 汉族. 1968 年原上海第一医学院医学系毕业, 1985 年原上海医科大学博士学位. 教授, 博士生导师, 主要从事肝病病理研究.
国家自然科学基金资助项目, No. 39970337, No. 30170417
通讯作者: 张锦生, 200032, 上海市医学院路 138 号, 复旦大学上海医学院病理学系. jszhang44@shmu.edu.cn
电话: 021-54237049 传真: 021-54237539
收稿日期: 2004-12-27 接受日期: 2005-03-02

摘要

激活的肝星状细胞是肝纤维化时产生细胞外基质的主要细胞. 细胞因子的旁分泌和自分泌作用、氧化应激、微环境 ECM 的改变是激活肝星状细胞的主要外部机制, 激活时最初的显著变化是细胞质内脂滴和维生素 A 减少甚至消失, 并表达 α -平滑肌肌动蛋白. 脂滴(含中性脂肪)的存在意味着向脂肪细胞分化, 肝星状细胞向脂肪细胞分化及去分化与其激活有何关联, 是激活时重要的分子机制之一, 还是仅仅为一种伴随现象? 最近的工作表明, 与脂肪细胞分化密切相关的 C/EBP- α 和 PPAR γ 基因表达下调及维生素 A 信号转导削弱是肝星状细胞激活的重要内在机制. 如果能从肝星状细胞激活的外部 and 内在机制两方面都进行干预的话, 有可能提高肝纤维化的疗效.

关键词: 肝星状细胞; 肝纤维化; 激活

张锦生. 肝星状细胞激活的内在机制. 世界华人消化杂志 2005;13(7):831-834
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/831.asp>

0 引言

肝纤维化是各种原因(病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、中毒性肝病、自身免疫性肝病等)导致肝脏损害后的一种修复过程, 其结局是形成肝硬化, 成为消化内科常见的难治疾病^[1-2]. 激活的肝星状细胞是产生以胶原蛋白为主的细胞外基质 (ECM) 的主要细胞, 细胞因子的旁分泌和自分泌作用、氧化应激、微环境 ECM 的改变是激活肝星状细胞的主要外部机制^[2-4], 但肝星状细胞本身的基因在激活中的作用, 即肝星状细胞激活的内在机制是尚待探索的另一个重要科学问题.

肝脏中多种细胞可产生分泌细胞外基质, 包括肝星状细胞 (HSC)、肝细胞、肝血窦内皮细胞等, 但是在肝纤维化发生过程中, 细胞外基质的主要来源是激活的肝星状细胞, 其激活形式肌成纤维细胞产生的细胞外基质包括: 胶原蛋白-I、III、IV、V、

VI、X VIII 型; 连接糖蛋白-FN 和 LN; 蛋白聚糖-双链蛋白聚糖、饰胶蛋白聚糖、粘蛋白聚糖 3、和基膜蛋白聚糖. 因粘蛋白聚糖 3、和基膜蛋白聚糖的糖胺聚糖是硫酸乙酰肝素, 故肝星状细胞也能产生硫酸乙酰肝素^[5-7]. 生理情况下, 细胞外基质并非静止不变, 而是处于动态的生成与降解的代谢平衡, 肝纤维化发生时, 这种平衡被打破, 细胞外基质不仅在数量上大大增加, 沉积在肝脏中, 而且发生组分的改变或重构 (remodeling).

肝星状细胞占整个肝脏细胞的 5-8%, 占肝间质细胞的 5-23%. 所有的肝星状细胞均表达间叶细胞的标志-波形蛋白 (V α), 而大鼠肝星状细胞表达结蛋白 (D α) 和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)^[8-10], 激活时最初的显著变化是细胞质内脂滴(含中性脂肪)和维生素 A 的减少甚至消失, 而表达 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)^[11-12]. 令人注意的是, 胎肝中未分化的肝星状细胞表达 α -SMA 而不贮存维生素 A^[13]. 肝星状细胞还表现有多向分化的倾向, 如人和鼠的肝星状细胞表达突触小泡蛋白 (Synaptophysin)、神经生长因子 (NGF)、脑源神经营养因子 (BDNF)、神经营养蛋白 NT-3, NT-4/5 以及他们相应的受体 Trk-A、B、C^[14-16], 提示肝星状细胞有向神经细胞和神经胶质细胞分化的倾向. 以上事实表明, 出生后, 肝星状细胞有向脂肪细胞和神经细胞、神经胶质细胞分化的倾向, 前者与维生素 A 的贮存有关, 后者的意义尚不明确. 激活时, 肝星状细胞的分化似乎“倒退”至胚胎时期, 脂滴的消失意味着去脂肪细胞分化. 那么, 肝星状细胞向脂肪细胞分化及去分化与其激活有何关联, 是激活时重要的分子机制之一, 还是仅仅为一种伴随现象? 这是探讨肝星状细胞激活内在机制的一个合适的切入点.

1 CCAAT 增强子结合蛋白

CCAAT 增强子结合蛋白 (CCAAT enhancer binding proteins, C/EBPs) 最初从大鼠肝脏中发现^[17], 因其能与启动子的 CCAAT 区和多种病毒增强子相结合而命名, 属于 bZIP (basic region/leucine zipper) DNA 结合蛋白超家族. C/EBPs 以同二聚体或其他 bZIP 超家族蛋白形成异二聚体的形式与特定基因的增强子 5'-RTTGCGYAAY-3' (R = A 或 G, Y = C 或 T) 重复序列或其变异体结合, 对基因的转录进行正、

负调控,在能量代谢、细胞增生、分化、肿瘤发生、血液生成及机体免疫反应等生理、病理过程中起重要作用.在肝脏胚胎发育与肝再生过程中,C/EBPs的表达水平和活性有所波动,现已明确,肝脏再生时,C/EBP- α 基因表达受抑制,将该基因转入肝细胞可抑制细胞增生^[18].研究还表明,C/EBPs与脂肪细胞的分化密切相关,其中C/EBP- α 基因单独表达增强就足以诱导前脂肪细胞3T3-L1向脂肪细胞分化^[19].那末C/EBPs与肝星状细胞内脂滴的形成、消失以及细胞的激活有何关系?是值得探讨的一个科学问题.我们的工作证实C/EBPs与肝星状细胞向脂肪细胞分化及去分化起重要作用,并且该基因表达的改变与肝星状细胞的激活有因果关系.荧光实时定量RT-PCR和荧光染色结合激光共聚焦半定量测定表明,原代培养的大鼠肝星状细胞激活而脂滴消失时(培养第7 d)C/EBP- α 和- β 基因的表达比激活前(培养第2 d)分别下降92%和22%;蛋白水平的表达分别下降57.81%和10.83%.部分结果还被半定量RT-PCR和Western blot证实.提示C/EBP- α 在肝星状细胞向脂肪细胞分化中可能起主导作用.为进一步证明C/EBP- α 在肝星状细胞激活中的重要作用,将该基因转染激活的肝星状细胞使其过表达,不仅可使消失的脂滴重新形成,而且 α -SMA由强表达变为阴性,I型前胶原蛋白的产生被抑制了78.84%,同时肝星状细胞的增生也受到抑制,除此外,转染C/EBP- α 基因的肝星状细胞还增强C/EBP- β 的激活形式C/EBP- β Ser¹⁰⁵的表达,上调视黄醇类核内受体- α (RXR- α)蛋白的表达^[20-21].至于C/EBP- α 基因促进肝星状细胞向脂肪细胞分化并维持其“静止”状态的机制尚不清楚.由于I型前胶原、I型胶原酶、基质溶解素-3的基因调控区含有可与C/EBPs结合的DNA序列,不难理解C/EBP- α 可明显抑制I型前胶原蛋白的产生.另外,对肝细胞及肝癌细胞的研究发现,C/EBP- α 可通过蛋白-蛋白的相互作用以稳定P21蛋白,并激活p21基因促使其表达^[22],从而抑制细胞的增生.但C/EBP- α 基因是否也通过这种机制来抑制肝星状细胞增生尚需实验支持.

2 过氧化物酶体增生因子激活受体

过氧化物酶体增生因子激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是一种新的固醇类激素受体,可被脂肪酸及代谢产物和脂肪酸样的化学物质包括一些降脂药、增塑剂等化学物质所激活,由于这些物质可以刺激过氧化物酶体增加,故称为过氧化物酶体增生因子(peroxisome proliferator, PP),他们的受体即过氧化物酶体增生因子激活受体(PPAR).与其他的固醇类激素受体一样,PPAR也是一种配体激

活的转录因子,与基因调控区内的PPAR反应元件(PPRE)结合后调节基因的转录.很多与脂肪代谢有关的基因,如乙酰辅酶A氧化酶、肝脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、微粒体CYP4A等基因的调控区都含有PPRE. PPAR有 α 、 β (又称 δ)、 γ 三种类型.肝脏中PPAR- α 最丰富,PPAR- β 和 γ 其次,库弗氏细胞表达PPAR- α 和- γ ,肝星状细胞表达PPAR- γ ,也有人报道肝星状细胞还可表达PPAR- β .人的PPAR- γ 位于染色体3p25,又可分为PPAR- γ 1、PPAR- γ 2和PPAR- γ 3三种亚型. PPAR- γ 1组织分布较广泛,PPAR- γ 2在脂肪组织高表达,而PPAR- γ 3仅在结肠黏膜表皮和脂肪组织有表达. PPAR与细胞增生、凋亡和分化有密切关系,并参与调节脂肪代谢. PPAR- γ 在前脂肪细胞3T3-L1分化时也起重要作用,因此PPAR- γ 与肝星状细胞向脂肪细胞分化及去分化而激活的关系同样受到学者的关注.在胆管结扎肝纤维化模型中,肝星状细胞中PPAR- γ mRNA表达下降近70%,细胞核蛋白与PPRE的结合也下降.将PPAR- γ 的特异激活剂(配体)15dPGJ(2)加入激活的肝星状细胞培养液中,可抑制细胞DNA和胶原的合成,这种抑制作用可被PPAR- γ 的拮抗剂GW9662所消除. PDGF和TNF- α 可下调PPAR- γ 的表达,PPAR- γ 的配体15dPGJ(2)、ciglitazone和troglitazone可拮抗PDGF刺激的肝星状细胞增生、趋化迁移.将PPAR- γ 基因转染完全激活的肝星状细胞后,可重新合成中性脂肪使消失的脂滴恢复,其表型也从激活向静止转变.口服PPAR- γ 的配体pioglitazone或rosiglitazone可抑制肝星状细胞激活而减轻二甲基亚硝胺或四氯化碳引起的大鼠肝纤维化^[23-30].

对肝星状细胞C/EBP- α 和PPAR- γ 的研究表明,肝星状细胞向脂肪细胞分化是维持其静止状态所必须的,去脂肪细胞分化在激活中起关键作用.

3 视黄酸和视黄醇类核内受体(RAR and RXR)

视黄酸核内受体(RAR)和视黄醇类核内受体(RXR)属于包括类固醇-甲状腺素-VitD3在内的核受体超家族,RAR和RXR的分子量相似,均在50 kD左右,其蛋白质的一级结构从N端至C端都可分为A至F的6个结构域,其中C、E区为高度保守区,C区为DNA结合部位,D区连接C与E区,也可与DNA结合,与RAR和RXR在核内定位有关,E区为配体结合部位,也参与受体的二聚体化,RAR和RXR两类核内受体差别最大的在E区,氨基酸序列同源性仅为29%,F区与受体二聚体形成有关,A/B区近N端,在某些RAR中含有一个活性转录区,A和F区保守性最差,不同的A区形成各亚型的不同异构体,RAR和RXR均有 α 、 β 、 γ 三个亚型,每个亚型又有数个异构体,RAR和

RXR 之间可形成异二聚体, RXR 本身可形成同二聚体或与其他类固醇-甲状腺素-VitD3核受体超家族成员或孤受体形成异二聚体. RAR和RXR二聚体化后可顺式作用于目标基因上游启动子内的特定DNA序列, 即视黄酸反应元件(RARE)和视黄醇类反应元件(RXRE)以调控目标基因的转录. RXR 还可与激素受体(HR)形成RXR/HR异二聚体作用于激素反应元件. RAR的有效配体是全反式视黄酸(atRA)及9-顺视黄酸(9-cisRA), RXR的有效配体是9-cisRA. 肝内各种细胞均含RAR- α 、 β 、 γ 和RXR- α 、 β 、 γ . 其中RXR- α 含量居首位, 而RAR- β 在RAR各亚型中最丰富^[31-34]. 肝脏具有摄取和代谢VitA的功能, 体内95%的VitA贮于肝脏中, 提示RXR- α 和RAR- β 与VitA代谢有关, 可能在调节肝特异性基因表达和肝内细胞表型等方面具有重要作用. 肝星状细胞激活时另一重要变化是维生素A信号转导大大削弱, 其RAR和RXR表达明显下降^[35-36]. 我们将RAR- β 或RXR- α 表达质粒转入经PDGF刺激的大鼠肝星状细胞可抑制该细胞的增生、下调其 α -SMA的表达, 这种抑制作用是RAR- β 或RXR- α 有效配体atRA和9-cis-RA剂量依赖性的, 而无关配体13-cisRA则无此作用^[37-38]. 说明通过基因转染的方法使激活的肝星状细胞内已经下降的RAR- β 或RXR- α 表达水平恢复或过表达, 可以抑制肝星状细胞的激活表型. 为验证体外实验的结果, 我们通过水动力体内裸质粒基因转染的方法将RXR- α 表达质粒(含增强型绿色荧光蛋白)导入四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型肝中, 绿色荧光蛋白观察证明表达质粒进入纤维间隔及周围的肝实质细胞和非实质细胞, 免疫组化证明RXR- α 蛋白在这些细胞内高表达. 当小鼠同时口服小剂量维生素A时, RXR- α 转染组的肝组织羟脯氨酸含量和肝切片天狼猩红染色的面积比空载质粒转染组小鼠分别下降了34.3%和54.6%, 证实了增强原已下降的维生素A信号转导具有抗肝纤维化效应^[39]. 因此维生素A信号转导削弱在肝星状细胞激活中也起重要作用.

既然C/EBP- α 、PPAR- γ 和RXR- α 都涉及到肝星状细胞激活, 那么三者之间又有何关系呢? 我们的工作证明C/EBP- α 转染激活的肝星状细胞后, 还能上调RXR- α 的表达^[20], 另外, PPAR可与RXR形成异二聚体, 在配体的作用下, 对靶基因的表达进行调控^[40]. 这些提示肝星状细胞向脂肪细胞分化与维生素A信号转导有某种联系, 进一步阐明二者可能存在的联系或“串话”(cross talk)对深入了解肝星状细胞激活的内在机制有重要意义. 另外, 细胞因子的旁分泌和自分泌作用、氧化应激、微环境ECM的改变等这些激活肝星状细胞的外部因素又是怎样影响上述三种基因的功能而激活肝星状细胞的, 这方面虽有另星报道, 如细胞因子

PDGF、TNF- α 可下调RXR- α 和PPAR- γ 的表达^[29, 38], 但全面阐明还有待进一步研究.

总之, 与脂肪细胞分化密切相关的C/EBP- α 和PPAR γ 基因表达的下调, 以及相伴随的维生素A信号转导的削弱是肝星状细胞激活的重要内在分子机制. 这为预防、治疗肝纤维化提供了新的思路. 如果能从肝星状细胞激活的外部机制和内在机制两方面都进行干预的话, 有可能提高肝纤维化的疗效.

4 参考文献

- 1 Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S38-53
- 2 Friedman SL. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993;328:1828-1835
- 3 Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995;96:2461-2468
- 4 Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Arenson DM, Bissell DM. Maintenance of differentiated phenotype of cultured rat hepatic lipocytes by basement membrane matrix. *J Biol Chem* 1989;264:10756-10762
- 5 Meyer DH, Krull N, Dreher KL, Gressner AM. Biglycan and decorin gene expression in normal and fibrotic rat liver:cellular localization and regulatory factors. *Hepatology* 1992;16:204-216
- 6 Roskams T, Moshage H, De Vos R, Guido D, Yap P, Desmet V. Heparan sulfate proteoglycan expression in normal human liver. *Hepatology* 1995;21:950-958
- 7 Musso O, Rehn M, Saarela J, Theret N, Lietard J, Hintikka, Lotrian D, Campion JP, Pihlajaniemi T, Clement B. Collagen XVIII is localized in sinusoids and basement membrane zones and expressed by hepatocytes and activated stellate cells in fibrotic human liver. *Hepatology* 1998;28:98-107
- 8 Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:311-335
- 9 Yokoi Y, Namihisa T, Kuroda H, Komatsu I, Miyazaki A, Watanabe S, Usui K. Immunocytochemical detection of desmin in fat-storing cells(Ito cells). *Hepatology* 1984;4:709-714
- 10 Gard AL, White FP, Dutton GR. Extra-neural glial fibrillary acidic protein(GFAP)immunoreactivity in perisinusoidal stellate cells of rat liver. *J Neuroimmunol* 1985;8:359-375
- 11 Ramadori G, Veit T, Schwogler S, Dienes HP, Knittel T, Rieder H, Meyer zum Buschenfelde KH. Expression of the gene of the alpha-smooth muscle-actin isoform in rat liver and in rat fat-storing(ITO)cells. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1990;59:349-357
- 12 Enzan H, Himeno H, Iwamura S, Saibara T, Onishi S, Yamamoto Y, Hara H. Immunohistochemical identification of Ito cells and their myofibroblastic transformation in adult human liver. *Virchows Arch* 1994;424:249-256
- 13 Suskind DL, Muench MO. Searching for common stem cells of the hepatic and hematopoietic systems in the human fetal liver:CD34+ cytokeratin 7/8+ cells express markers for stellate cells. *J Hepatol* 2004;40:261-268
- 14 Cassiman D, van Pelt J, De Vos R, Van Lommel F, Desmet V, Yap SH, Roskams T. Synaptophysin:A novel marker for human and rat hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 1999;155:1831-1839
- 15 Cassiman D, Denef C, Desmet VJ, Roskams T. Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. *Hepatology* 2001;33:148-158

- 16 Trim N, Morgan S, Evans M, Issa R, Fine D, Afford S, Wilkins B, Iredale J. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation. *Am J Pathol* 2000; 156:1235-1243
- 17 Johnson PF, Landschulz WH, Graves BJ, McKnight SL. Identification of a rat liver nuclear protein that binds to the enhancer core element of three animal viruses. *Genes Dev* 1987; 1:133-146
- 18 黄光存, 张锦生. CCAAT/ 增强子结合蛋白家族与肝脏疾病. *中华肝病杂志* 2003;11:57-59
- 19 Tang QQ, Jiang MS, Lane MD. Repressive effect of Sp1 on the C/EBPalpha gene promoter:role in adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol* 1999;19:4855-4865
- 20 Huang GC, Zhang JS, Tang QQ. Involvement of C/EBP-alpha gene in in vitro activation of rat hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;324:1309-1318
- 21 Huang J, Zhang JS, Huang GC, Tang QQ, Chen C, Zhang XR, Chen Q. Expression of CCAAT/enhancer-binding protein in cultured rat hepatic stellate cells and its significance. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2004;12:259-262
- 22 Takiguchi M. The C/EBP family of transcription factors in the liver and other organs. *Int J Exp Pathol* 1998;79:369-391
- 23 Vanden Heuvel JP. Peroxisome proliferator-activated receptors:a critical link among fatty acids, gene expression and carcinogenesis. *J Nutr* 1999;129(2S Suppl):575S-580S
- 24 Galli A, Crabb D, Price D, Ceni E, Salzano R, Surrenti C, Casini A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma transcriptional regulation is involved in platelet-derived growth factor-induced proliferation of human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2000;31:101-108
- 25 Everett L, Galli A, Crabb D. The role of hepatic peroxisome proliferator-activated receptors(PPARs)in health and disease. *Liver* 2000;20:191-199
- 26 Marra F, Efsen E, Romanelli RG, Caligiuri A, Pastacaldi S, Batignani G, Bonacchi A, Caporale R, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;119: 466-478
- 27 Dubuquoy L, Dharancy S, Nutten S, Pettersson S, Auwerx J, Desreumaux P. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor heterodimer in hepatogastroenterological diseases. *Lancet* 2002;360:1410-1418
- 28 Miyahara T, Schrum L, Rippe R, Xiong S, Yee HF Jr, Motomura K, Anania FA, Willson TM, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem* 2000;275:35715-35722
- 29 Sung CK, She H, Xiong S, Tsukamoto H. Tumor necrosis factor-alpha inhibits peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity at a posttranslational level in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G722-729
- 30 She H, Xiong S, Hazra S, Tsukamoto H. Adipogenic transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2005; 280:4959-4967
- 31 Allenby G, Bocquel MT, Saunders M, Kazmer S, Speck J, Rosenberger M, Lovey A, Kastner P, Grippo JF, Chambon P. Retinoic acid receptors and retinoid X receptors:interactions with endogenous retinoic acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:30-34
- 32 Sande S, Sharif M, Chen H, Privalsky M. v-erbA acts on retinoic acid receptors in immature avian erythroid cells. *J Virol* 1993; 67:1067-1074
- 33 Leid M, Kastner P, Chambon P. Multiplicity generates diversity in the retinoic acid signalling pathways. *Trends Biochem Sci* 1992;17:427-433
- 34 Perlmann T, Evans RM. Nuclear receptors in Sicily:all in the famiglia. *Cell* 1997;90:391-397
- 35 Weiner FR, Blaner WS, Czaja MJ, Shah A, Geerts A. Ito cell expression of a nuclear retinoic acid receptor. *Hepatology* 1992; 15:336-342
- 36 Ohata M, Lin M, Satre M, Tsukamoto H. Diminished retinoic acid signaling in hepatic stellate cells in cholestatic liver fibrosis. *Am J Physiol* 1997;272(3 Pt 1):G589- G596
- 37 Li H, Zhang JS, Huang GC, Zhang N, Chen Q, Zhang XR. Effect of RAR-beta transfection on the proliferation and phenotype of rat hepatic stellate cells. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2002;10:297-300
- 38 Li H, Zhang J, Huang G, Zhang N, Chen Q, Zhang X. Effect of retinoid kappa receptor alpha(RXRalpha)transfection on the proliferation and phenotype of rat hepatic stellate cells in vitro. *Chin Med J(Engl)* 2002;115:928-932
- 39 Chen C, Zhang J, Li J, Huang J, Yang C, Huang G, Shi J. Hydrodynamic-based in vivo transfection of retinoic X receptor-alpha gene can enhance vitamin A-induced attenuation of liver fibrosis in mice. *Liver Int* 2004;24:679-686
- 40 Juge-Aubry CE, Gorla-Bajszczak A, Pernin A, Lemberger T, Wahli W, Burger AG, Meier CA. Peroxisome proliferator-activated receptor mediates cross-talk with thyroid hormone receptor by competition for retinoid X receptor. Possible role of a leucine zipper-like heptad repeat. *J Biol Chem* 1995;270: 18117-18122