

PI-3K在非酒精性脂肪性肝病发病中作用的研究进展

李光艳, 李昌平

李光艳, 李昌平, 四川省泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

作者贡献分布: 本文由李光艳综述, 李昌平选题和审校。

通讯作者: 李昌平, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 四川省泸州医学院附属医院消化内科。

lichangping1965@sina.com

电话: 0830-3165331

收稿日期: 2009-06-04 修回日期: 2009-07-14

接受日期: 2009-07-20 在线出版日期: 2009-08-08

Advances in research on the role of phosphatidylinositol-3 kinase in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

Guang-Yan Li, Chang-Ping Li

Guang-Yan Li, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Professor Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. lichangping1965@sina.com

Received: 2009-06-04 Revised: 2009-07-14

Accepted: 2009-07-20 Published online: 2009-08-08

Abstract

Due to improvement in living standards, changes in eating habits, as well as a sharp increase in the incidence of diabetes and metabolic syndrome, the incidence of nonalcoholic fatty liver disease is continuously increasing. Recent studies have shown that the phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K) pathway plays a crucial role in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. In this article, we will review the role of PI-3K in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease.

Key Words: Phosphatidylinositol 3-kinase; Nonalcoholic fatty liver disease; Function

Li GY, Li CP. Advances in research on the role of phosphatidylinositol-3 kinase in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(22): 2277-2282

摘要

随着生活水平的提高、饮食习惯的改变以及

糖尿病和代谢综合征患病率的急速上升, 非酒精性脂肪性肝病的发病率不断的升高。最近的研究表明此病与胰岛素介导的磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3K)传导通路有着密切的关系, 他在非酒精性脂肪性肝病发病机制中起着关键的作用。本文就PI-3K在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制研究现状作一综述。

关键词: 磷脂酰肌醇3-激酶; 非酒精性脂肪性肝病; 作用

李光艳, 李昌平. PI-3K在非酒精性脂肪性肝病发病中作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(22): 2277-2282

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2277.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确的肝损伤因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征^[1-2], 包括单纯性脂肪性肝病以及由其演变的脂肪性肝炎和肝硬化; 他是一种代谢应激性肝损伤, 其与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关。NAFLD可以从单纯的肝脏脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎, 甚至发展为肝硬化或直接导致肝衰竭、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和移植肝复发外, 还可影响其他慢性肝病进展, 并参与2型糖尿病和动脉粥样硬化的发病^[3-7]。由于缺乏有效防治措施, NAFLD不仅导致患者生活质量下降和预期寿命缩短, 其经济负担也较重。

1 NAFLD发病机制

NAFLD发病机制复杂, 尚未完全阐明。NAFLD的特征是大量肝细胞大泡性脂肪变性, 其发病机制与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和代谢综合征(metabolism syndrome, MS)、脂肪因子异常、氧应激、凋亡易感性增加以及细胞损伤的反应异常等方面有关^[8-9]。目前的“二次打击”或“多重打击”、“四步骤”学说虽不完善, 但被广为接受。初次打击为IR, 导致肝细胞脂肪

■背景资料

随着生活水平的提高、饮食习惯的改变以及糖尿病、代谢综合征和冠心病等患病率的急速上升, 非酒精性脂肪性肝病的发病率也在不断上升。非酒精性脂肪性肝病的发病机制至今尚未明确, “二次打击”是目前最为成熟的解释其发病机制的学说。近年来的研究发现, 胰岛素抵抗可能才是真正的第一次打击, 而磷脂酰肌醇3-激酶(PI-3K)和他介导的传导通路与胰岛素抵抗有着密切的联系。

■同行评议者

迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院消化内科; 张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系; 李军祥, 教授, 北京中医药大学附属东方医院消化内科

■研发前沿

NAFLD的发病机制以及其治疗手段是目前的研究热点, PI-3K与NAFLD的关系的研究进展使NAFLD的治疗方向有了新的方向。

变;许多通常“微不足道”的损肝因素以氧化应激和脂质过氧化作为共同发病途径对脂肪变的肝脏实施二次打击,导致肝细胞变性、坏死、炎症细胞浸润;坏死、炎症的持续存在,导致肝纤维化和微循环障碍;进而引起肝静脉受损、继发性肝萎缩和间隔纤维化,最终发生肝硬化^[3,9-10]。目前普遍认为与脂肪因子的作用异常有关,MS是NAFLD发病的主要危险因素,而IR在NAFLD发生中起重要作用。

IR是机体对胰岛素的反应减退,正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态即胰岛素敏感细胞(主要为肝细胞、肌细胞、脂肪细胞)对胰岛素介导的葡萄糖摄取及代谢的抵抗,而胰岛素信号传递受阻或减弱是导致IR的主要原因^[11-12]。肝脏IR是NAFLD发生的中心环节,IR不仅通过增加脂质分解及FFA运至肝脏的增加导致脂肪变性的发生,还通过增加肝脏的氧化应激及脂质过氧化水平促进疾病发展,此外,高胰岛素血症可能还通过刺激星状细胞合成和分泌结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF),促进肝纤维化发生发展^[13]。PI-3K通路是肝脏胰岛素信号传导中的主要通路,PI-3K路径正常运转,肝内物质代谢才能得以正常运行;PI-3K通路任何一个环节出现异常都有可能引起葡萄糖代谢或转运障碍,导致IR发生,而PI-3K作为胰岛素信号传导中的关键酶,在IR的发生发展中起重要作用^[14]。

2 磷脂酰肌醇3-激酶

磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3K)是早前发现的一种与细胞内信号传导有关的脂类第二信使,PI-3K是由调节亚基和催化亚基组成的异源二聚体,由110 kDa(P110)的催化亚基及85 kDa(P85)的调节亚基构成。调节亚基P85含2个SH2结构域,1个inter-SH2模体及1个SH3结构域,SH2结构域位于C末端,能与含磷酸酪氨酸残基的信号分子如IRS-1结合。SH3结构域位于P85亚基的N-末端,能与富含脯氨酸的各种信号蛋白结合。P110亚基上有两个酶的活性,一为PI-3K活性,催化PI-3位羟基磷酸化生成PI(3, 4, 5)三磷酸及PI(3, 4)二磷酸;一为丝氨酸蛋白激酶活性,能催化P85及IRS-1丝氨酸残基磷酸化,可能在胰岛素信号传递中发挥负反馈调节作用^[15]。因为有研究发现其活性与病毒癌基因的转化密切相关,PI-3K在20世纪80年代后期就已经开始成为肿瘤研究的重点。他的P85调节

亚基是许多胞内激酶和受体酪氨酸激酶的磷酸化底物,能通过他的SH2结构域与许多酪氨酸残基结合。但在某些情况下,P85-RTK之间也可以通过适配蛋白间接起作用,如胰岛素受体底物IRS-1和IRS-2^[16]。

3 PI-3K与NAFLD发病关系

3.1 PI-3K与IR IR目前被认为是NAFLD重要的发病机制,NAFLD是IR在肝脏中的表现形式。IR常常是因为胰岛素刺激PI-3K减少而引起的^[17-18]。胰岛素首先与细胞表面的胰岛素受体(insulin receptor, InSR)结合并激活其 β -亚基的酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK),PTK再磷酸化胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRSs)蛋白中特定酪氨酸残基,磷酸化的IRSs能与含SH2结构域的信号分子结合,从而活化细胞信号转导中起关键作用的多个分子,激活磷脂酰肌醇3-激酶AS/RAF/MAPK途径,再作用于下游靶分子,以调节细胞的代谢、生长、分化^[12]。

PI-3K胰岛素作用于InsR后,胰岛素与InsR的a亚基结合后,可激活b亚基,从而磷酸化其特定部位的酪氨酸残基,使InsR构象发生改变,InsR构象改变进一步磷酸化IRSs的酪氨酸残基,激活底物蛋白,活化的底物蛋白进一步与多种下游信号蛋白发生作用,引发细胞内级联反应。胰岛素信号传导途径有多条,PI-3K途径即为其中之一。PI-3K与酪氨酸磷酸化的IRS-1结合,刺激其P110亚基催化活性。若P85亚基的2个SH2结构域均被磷酸化YMXM占领,则PI-3K的活性达到最大^[15]。

最近的实验研究表明,微电流(mild electrical stimulation, MES)和热休克(heat shock, HS)影响信号传导并且激活PI-3K/AKT传导通路,通过增加AKT磷酸化,进而改善IR并且促进脂肪代谢,可以缓解NAFLD,进一步证明了胰岛素信号传导通路PI-3K-AKT是一种由胰岛素作用的瀑布式信号传导通路,并且在肝脏内葡萄糖的平衡和甘油三酯(triglyceride, TG)的代谢起着非常重要的作用^[17-19]。

肝脏是脂肪代谢的重要场所,在脂肪的消化、吸收、分解、合成及运输等过程中均起着重要作用。一方面他从血液中摄取游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)合成TG,另一方面又以VLDL的形式将TG转运出肝。肝脏FFA处理的一个主要通路是通过TG以极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的形式从肝细胞分泌入血,VLDL的合成需要载脂蛋白

■创新盘点

本文着重对目前NAFLD发病机制中胰岛素抵抗及与胰岛素抵抗密切相关的PI-3K的相关研究进行了综述,并更深入的对PI-3K及NAFLD的影响因素进行了阐述。

B100(ApoB100)参与, ApoB100是个550 kDa的蛋白, 是ApoB转录产物在肝脏发生特异性剪切后形成的. ApoB100产物丰度受到精密调节, 即使合成初期正常, 其绝大部分的转录产物在内质网中被降解, 只有一小部分能到达循环^[20]. 目前已知的新合成的(ApoB)的降解途径有3条: 与内质网有关的降解(endoplasmic reticulum association degradation, ERAD), 内质网后分泌前的降解(post-ER presecretory proteolysis, PERPP)和重新摄取(Re-uptake)^[21]. 有研究显示, 在基础状态下ApoB100产生过多, 初期的VLDL颗粒经过不常见的通路从内质网进入高尔基体, 并在单独的腔室内被降解, PERPP是被细胞内的活性氧所触发并且认为他调解多不饱和脂肪酸的低脂质, 胰岛素通过PI-3K通路, 胆碱的缺乏和地塞米松诱导PERPP^[22-26]. 因此, 胰岛素直接影响ApoB分解的速率阻止肝脏VLDL的分泌, 但是, 如果这种抑制消失了, 肝脏和肠道过度地产生ApoB以及TG等脂蛋白, 于是脂肪便沉积在肝细胞内, 进而转化为NAFLD^[27-28]. 实验中, 用胰岛素处理的体外培养肝细胞可以诱导VLDL降解和细胞内脂质蓄积, 这一胰岛素诱导的VLDL降解可以被渥曼青霉素(一种PI-3K抑制剂)所抑制. 因此高胰岛素血症与NAFLD之间的联系可能与其增加肝细胞内脂肪蓄积和损害肝脏脂肪的分泌有关^[20].

3.2 PI-3K与肝细胞凋亡 据近年研究表明肝细胞凋亡与非酒精性脂肪性肝炎直接相关, 并且肝细胞凋亡的程度与疾病的严重性有密切的关系. 实验证明, 胰岛素和其他一些相关的生长因素阻止细胞凋亡并且通过PI-3K/AKT机制加速了细胞的增殖, 从而说明PI-3K的激活从机能上可能阻止了细胞死亡信号, 并且进一步可以改善NAFLD^[29].

4 PI-3K影响因素

4.1 DGAT2对PI-3K的影响 Choi *et al*对在NAFLD大鼠中反义寡核苷酸介导的减少二酰甘油酰基转移酶(Dgat)进行了评估, 认为这种干预措施主要影响了TG的合成^[30-31]. 二酰甘油酰基转移酶(diacyl glycerol acyltransferase, Dgat)通过促进甘油二酯(diacylglycerol, DAG)和长链酰基辅酶A(long-chain acyl-CoA, LCCoA)成为TAG合成的最后一个步骤, DGAT存在2种形式, 分别为DGAT1和DGAT2, Dgat1主要是在小肠组织和脂肪组织中高度表达; DAGT2主要在脂肪组织和肝脏中表达, 这种表达主要是胰岛素应

答^[21,32-33]. 其中DAGT2主要与NAFLD有着密切的关系, 例如, 被敲除DGAT1的老鼠在组织中减少了将近50%的TG, 通过人工喂养和通过涉及到不断增长的能量消耗, 他们很幸运的活了下来, 而DGAT2敲除的老鼠由于严重的脂肪减少和受损的皮肤屏障功能在不久就死亡了^[34-36]. 目前, 反义技术已能在特殊处理的老鼠体内阻止DGAT2的表达: 反义寡核苷酸类(antisense oligonucleotides, ASOs)作用于肝脏和脂肪组织, 但不作用于体内的肌肉里. 经过高脂饮食的肥胖小鼠和肥胖的ob/ob小鼠给予DGAT2 ASO干预后, 结果发现在肝脏里的TAG和TG脂蛋白明显减少了, 说明了在肝脏里有一条肝脏脂肪的下行调节通路(包括SREBP-1C, SCD1, ACC, ATP柠檬酸裂合酶, glycerol 1cinase and HMG-CoA还原酶)和一条上调FFA氧化的通路; 如果体质量、肥胖、代谢速率、胰岛素敏感性都不变, 主要是由于体内肝脏阻断DGAT2^[37]. DGAT2 ASO逆转了由饮食因素引起的肝脏脂肪沉积和胰岛素抵抗, 后者的影响与蛋白激酶C的复位膜电位相偶联的. 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 他能作用于胰岛素受体进而阻止他的酪氨酸激酶的活性, 而且目前已被证实了他在啮齿目动物和人体中与肝脏相介导的胰岛素抵抗有着密切的关系^[38-41]. 进一步的实验表明有些分子, 包括DAG可能与胰岛素抵抗有关^[39]. 研究表明, 经过DGAT2 ASO治疗后, DAG明显减少, 从而使肝脏的胰岛素抵抗有所改进, 很可能是由于固醇调节元件结合蛋白-1C(SREBP-1c)的反馈, 进而调整了脂肪生成通路和由肝脏LCCoAs对线粒体氧化的激活, 这是在DGAT2 ASO干预以后改变的^[31,40-43]. SREBP-1c引起IR的原理主要是增加乙酰CoA合成酶的表达, 于是依次又增加乙酰CoA的产生并启动脂肪生成^[44]. SREBP-1c高表达者肝细胞脂肪酸的合成量增加, 而抑制SREBP-1c可引起脂质合成基因表达的下调. SREBP-1C的表达受胰岛素受体底物-1/磷脂酰肌醇-3-激酶(IRS-1/PI3-K)的调控, 胰岛素可持续刺激SREBP-1c的表达. 胰岛素受体底物-2缺乏的小鼠(IRS-2-/小鼠)SREBP-1c的表达显著增高, 其机制可能与IRS-1/PI3-K信号代偿性上调有关^[45].

4.2 DAG对PI-3K的影响 以上这些发现和DAG激活PKCa的能力, 使得DAG成为肝脏脂质引起的胰岛素抵抗最佳的中间介质^[31,40-43]. 例如, 连接肝脏TG的代谢异常的主要通路是IR. 如果增加了

■应用要点

本文阐述了PI-3K及相关调节因素在NAFLD发病机制中的深入研究成果, 进一步阐明NAFLD的发病机制; 为开发研制抑制胰岛素抵抗药物, 并改善PI-3K在肝脏中的表达, 进而阻断NAFLD的进展带来了曙光.

■名词解释

反义寡核苷酸(ASO): 人工合成。与靶基因或mRNA某一区段互补的核酸片断, 可以通过碱基互补原则结合于靶基因/mRNA上, 从而封闭基因的表达。包括: 反义DNA, 反义RNA, 其来源可有人工合成和体内表达两类。

细胞内的二酰基甘油, 由于脂肪生成的增加和不饱和脂肪酸氧化的减少激活了PKC, PKC能使胰岛素受体激酶失活, 从而导致了胰岛素刺激IRS-1和IRS-2的酪氨酸磷酸化的减少。接着, 这会导致胰岛素激活PI-3K/AKT-2的减少。减弱的AKT-2的激活导致了糖原激酶合酶激酶3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)和FOXO的磷酸化的降低, 然后会降低肝糖原合成和减弱肝糖异生的抑制作用^[31]。

5 结论

NAFLD的确切发病机制目前尚不完全阐明, 有研究表明其发生可能与脂质代谢异常有关, 涉及到脂肪因子平衡的紊乱、IR和MS^[46]。肝脏IR是NAFLD发生的中心环节。肝脏单纯性脂肪变性的预后良好, 而非酒精性脂肪型肝炎患者应当给予治疗。在人体中, 我们已经发现如果减少能量的摄取并且适度减轻体质量可以减少肝脏脂肪变态并且在2型糖尿病可以改善胰岛素的敏感性^[47]。但是, 生活方式的改变是很难持续下去的, 他迫使了寻求对NAFLD以及肝脏胰岛素抵抗的另外的治疗手段, 如应用降糖药, 调脂药以及抗氧化剂等。随着对NAFLD发病机制研究的深入, 也许能为其治疗找到更好的治疗途径。有研究显示, 大约98%的NAFLD患者存在IR, 而PI-3K与IR的关系密切。有研究发现单纯脂肪肝时, PI-3K蛋白表达量出现下降, PI-3K mRNA表达水平变化不明显; 肝脏脂肪变程度加重, 并且病理形态上进展至脂肪性肝炎时, PI-3K mRNA表达水平和蛋白表达量均明显降低; 并且认为, PI-3K可能是影响NAFLD发生和发展的重要因素^[48]。目前, 一些策略已经应用于啮齿类动物来减少肝脏脂肪变态以及肝脏IR; 例如线粒体解偶联介质^[38], DGAT1 ASO和DGAT2 ASO的抑制措施^[49], 丙二酰-CoA脱羧酶的超表达和解偶联蛋白转基因的超表达^[50-51], 这些都已成功的改善了肝脏IR。近20年来, 针对NAFLD的流行病学、自然史和病理生理学机制的研究取得很大的进展, 也对很多药物治疗NAFLD的疗效进行了探索, 但尚未发现治疗NAFLD的特效药^[52]。PI-3K与NAFLD的关系的研究进展使NAFLD的治疗方向有了新的方向, Choi *et al*对在NAFLD大鼠曾用DGAT2 ASO来干预PI-3K mRNA表达水平和蛋白表达量, 但是PI-3K的表达和蛋白量能否用于NAFLD临床治疗值得进一步研究。

6 参考文献

- Björnsson E, Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1023-1030
- Duvnjak M, Lerotić I, Barsić N, Tomasić V, Virović Jukić L, Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4539-4550
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112
- Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 191-207, x-xi
- Fan JG. [Non-alcoholic fatty liver disease: its past, present and future] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2007; 15: 641-643
- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883-889
- Delgado JS. Evolving trends in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 75-82
- Fan JG, Farrell GC. VAT fat is bad for the liver, SAT fat is not! *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 829-832
- de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S104-S112
- Farrell GC, Teoh NC, McCuskey RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 684-692
- Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 165-169
- 谢平, 宋惠萍. 胰岛素信号蛋白与胰岛素抵抗. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2001; 21: 48-50
- 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 222-224
- 孙庆磊, 高宏凯, 张新国. 肝细胞胰岛素信号传导通路. 中国实用医药 2007; 33: 182-184
- 刘秉文, 陈俊杰. 医学分子生物学. 第2版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2006: 177-178
- 黄文林, 朱孝峰. 信号转导. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 220-221
- Morino S, Kondo T, Sasaki K, Adachi H, Suico MA, Sekimoto E, Matsuda T, Shuto T, Araki E, Kai H. Mild electrical stimulation with heat shock ameliorates insulin resistance via enhanced insulin signaling. *PLoS One* 2008; 3: e4068
- Robinson KR. The responses of cells to electrical fields: a review. *J Cell Biol* 1985; 101: 2023-2027
- Zhao M, Song B, Pu J, Wada T, Reid B, Tai G, Wang F, Guo A, Walczysko P, Gu Y, Sasaki T, Suzuki A, Forrester JV, Bourne HR, Devreotes PN, McCaig CD, Penninger JM. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature* 2006; 442: 457-460
- 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 141-143
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res* 2009; 48: 1-26
- Pan M, Cederbaum AI, Zhang YL, Ginsberg HN, Williams KJ, Fisher EA. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. *J Clin Invest* 2004; 113: 1277-1287
- Williams KJ, Fisher EA. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins--three distinct processes that control apolipoprotein-B secretion. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 235-237
- Fisher EA, Pan M, Chen X, Wu X, Wang H, Jamil H,

- Sparks JD, Williams KJ. The triple threat to nascent apolipoprotein B. Evidence for multiple, distinct degradative pathways. *J Biol Chem* 2001; 276: 27855-27863
- 25 Verkade HJ, Fast DG, Rusiñol AE, Scraba DG, Vance DE. Impaired biosynthesis of phosphatidylcholine causes a decrease in the number of very low density lipoprotein particles in the Golgi but not in the endoplasmic reticulum of rat liver. *J Biol Chem* 1993; 268: 24990-24996
- 26 Wang CN, Hobman TC, Brindley DN. Degradation of apolipoprotein B in cultured rat hepatocytes occurs in a post-endoplasmic reticulum compartment. *J Biol Chem* 1995; 270: 24924-24931
- 27 Brown AM, Gibbons GF. Insulin inhibits the maturation phase of VLDL assembly via a phosphoinositide 3-kinase-mediated event. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1656-1661
- 28 Au WS, Kung HF, Lin MC. Regulation of microsomal triglyceride transfer protein gene by insulin in HepG2 cells: roles of MAPKerk and MAPKp38. *Diabetes* 2003; 52: 1073-1080
- 29 Pagliassotti MJ, Wei Y, Wang D. Insulin protects liver cells from saturated fatty acid-induced apoptosis via inhibition of c-Jun NH2 terminal kinase activity. *Endocrinology* 2007; 148: 3338-3345
- 30 Chen HC, Farese RV Jr. Inhibition of triglyceride synthesis as a treatment strategy for obesity: lessons from DGAT1-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 482-486
- 31 Choi CS, Savage DB, Kulkarni A, Yu XX, Liu ZX, Morino K, Kim S, Distefano A, Samuel VT, Neschen S, Zhang D, Wang A, Zhang XM, Kahn M, Cline GW, Pandey SK, Geisler JG, Bhanot S, Monia BP, Shulman GI. Suppression of diacylglycerol acyltransferase-2 (DGAT2), but not DGAT1, with antisense oligonucleotides reverses diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *J Biol Chem* 2007; 282: 22678-22688
- 32 Cases S, Stone SJ, Zhou P, Yen E, Tow B, Lardizabal KD, Voelker T, Farese RV Jr. Cloning of DGAT2, a second mammalian diacylglycerol acyltransferase, and related family members. *J Biol Chem* 2001; 276: 38870-38876
- 33 Cases S, Smith SJ, Zheng YW, Myers HM, Lear SR, Sande E, Novak S, Collins C, Welch CB, Lusis AJ, Erickson SK, Farese RV Jr. Identification of a gene encoding an acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase, a key enzyme in triacylglycerol synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13018-13023
- 34 Chen HC, Smith SJ, Ladha Z, Jensen DR, Ferreira LD, Pulawa LK, McGuire JG, Pitas RE, Eckel RH, Farese RV Jr. Increased insulin and leptin sensitivity in mice lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase 1. *J Clin Invest* 2002; 109: 1049-1055
- 35 Smith SJ, Cases S, Jensen DR, Chen HC, Sande E, Tow B, Sanan DA, Raber J, Eckel RH, Farese RV Jr. Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Dgat. *Nat Genet* 2000; 25: 87-90
- 36 Stone SJ, Myers HM, Watkins SM, Brown BE, Feingold KR, Elias PM, Farese RV Jr. Lipopenia and skin barrier abnormalities in DGAT2-deficient mice. *J Biol Chem* 2004; 279: 11767-11776
- 37 Yu XX, Murray SF, Pandey SK, Booten SL, Bao D, Song XZ, Kelly S, Chen S, McKay R, Monia BP, Bhanot S. Antisense oligonucleotide reduction of DGAT2 expression improves hepatic steatosis and hyperlipidemia in obese mice. *Hepatology* 2005; 42: 362-371
- 38 Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, Romanelli AJ, Shulman GI. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004; 279: 32345-32353
- 39 Samuel VT, Liu ZX, Wang A, Beddow SA, Geisler JG, Kahn M, Zhang XM, Monia BP, Bhanot S, Shulman GI. Inhibition of protein kinase Cepsilon prevents hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 739-745
- 40 Neschen S, Morino K, Hammond LE, Zhang D, Liu ZX, Romanelli AJ, Cline GW, Pongratz RL, Zhang XM, Choi CS, Coleman RA, Shulman GI. Prevention of hepatic steatosis and hepatic insulin resistance in mitochondrial acyl-CoA:glycerol-sn-3-phosphate acyltransferase 1 knockout mice. *Cell Metab* 2005; 2: 55-65
- 41 Considine RV, Nyce MR, Allen LE, Morales LM, Triester S, Serrano J, Colberg J, Lanza-Jacoby S, Caro JF. Protein kinase C is increased in the liver of humans and rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus: an alteration not due to hyperglycemia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2938-2944
- 42 Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, Shulman GI. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 2002; 277: 50230-50236
- 43 Shmueli E, Alberti KG, Record CO. Diacylglycerol/protein kinase C signalling: a mechanism for insulin resistance? *J Intern Med* 1993; 234: 397-400
- 44 Magaña MM, Osborne TF. Two tandem binding sites for sterol regulatory element binding proteins are required for sterol regulation of fatty-acid synthase promoter. *J Biol Chem* 1996; 271: 32689-32694
- 45 Ide T, Shimano H, Yahagi N, Matsuzaka T, Nakakuki M, Yamamoto T, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Toyoshima H, Fukamizu A, Yamada N. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 351-357
- 46 乔汉臣. 非酒精性脂肪肝病研究进展. 新乡医学院学报 2006; 6: 630-633
- 47 Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 603-608
- 48 王玉刚, 王霆, 施敏, 陈锡美. PI-3K在大鼠非酒精性脂肪性肝病发病中的作用. 胃肠病和肝病杂志 2008; 7: 594-596
- 49 Savage DB, Choi CS, Samuel VT, Liu ZX, Zhang D, Wang A, Zhang XM, Cline GW, Yu XX, Geisler JG, Bhanot S, Monia BP, Shulman GI. Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. *J Clin Invest* 2006; 116: 817-824
- 50 An J, Muoio DM, Shiota M, Fujimoto Y, Cline GW, Shulman GI, Koves TR, Stevens R, Millington D, Newgard CB. Hepatic expression of malonyl-CoA

■同行评价

本文重点阐述了PI-3K在非酒精性脂肪性肝病发病中作用的研究进展, 论文层次清楚, 观点鲜明, 内容详实, 科学性、创新性和可读性能较好地反映我国该领域研究的先进水平。

- decarboxylase reverses muscle, liver and whole-animal insulin resistance. *Nat Med* 2004; 10: 268-274
- 51 Ishigaki Y, Katagiri H, Yamada T, Ogiwara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Ishihara H, Shimosegawa T, Sakoda H, Asano T, Oka Y.

- Dissipating excess energy stored in the liver is a potential treatment strategy for diabetes associated with obesity. *Diabetes* 2005; 54: 322-332
- 52 厉有名. 非酒精性脂肪肝病的治疗进展. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 816-817

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2007 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序

代码	期刊名称	总被引频次			影响因子		
		数值	学科排名	离均差率	数值	学科排名	离均差率
1170	JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY	19	44	-0.98	0.059	44	-0.89
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	4431	1	3.46	0.745	10	0.38
G803	肝脏	467	28	-0.53	0.537	17	-0.01
G938	国际呼吸杂志	521	25	-0.48	0.386	32	-0.29
G415	国际内分泌代谢杂志	654	20	-0.34	0.520	19	-0.04
G939	国际脑血管病杂志	662	19	-0.33	0.480	22	-0.11
G501	临床肝胆病杂志	497	26	-0.50	0.318	36	-0.41
G291	临床骨科杂志	689	18	-0.31	0.455	25	-0.16
G658	临床荟萃	1169	13	0.18	0.233	40	-0.57
G257	临床内科杂志	651	21	-0.35	0.367	34	-0.32
G855	临床消化病杂志	292	36	-0.71	0.394	30	-0.27
G261	临床心血管病杂志	866	17	-0.13	0.474	24	-0.12
G293	临床血液学杂志	341	34	-0.66	0.347	35	-0.36
G491	岭南心血管病杂志	157	41	-0.84	0.110	43	-0.79
G662	内科急重症杂志	276	37	-0.72	0.318	36	-0.41
G746	实用肝脏病杂志	297	35	-0.70	1.100	3	1.04
G190	世界华人消化杂志	2353	5	1.37	0.568	15	0.05
G800	胃肠病学	376	33	-0.62	0.372	33	-0.31
G326	胃肠病学和肝病学杂志	468	27	-0.53	0.399	29	-0.26
G451	现代消化及介入诊疗	84	43	-0.92	0.230	41	-0.58
G083	心肺血管病杂志	214	40	-0.78	0.206	42	-0.62
G419	心血管病学进展	467	28	-0.53	0.419	27	-0.23
G260	心脏杂志	523	24	-0.47	0.392	31	-0.28
G610	胰腺病学	223	38	-0.78	0.282	38	-0.48
G234	中国动脉硬化杂志	869	16	-0.13	0.521	18	-0.04
G422	中国脑血管病杂志	223	38	-0.78	0.503	21	-0.07
G267	中国实用内科杂志	2121	7	1.13	0.601	13	0.11
G211	中国糖尿病杂志	1284	11	0.29	0.931	7	0.72
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	616	23	-0.38	0.599	14	0.11
G633	中国血液净化	449	31	-0.55	0.478	23	-0.12
G119	中国循环杂志	643	22	-0.35	0.411	28	-0.24
G231	中华肝脏病杂志	2746	4	1.76	1.056	4	0.95
G235	中华高血压杂志	982	15	-0.01	0.757	9	0.40
G639	中华老年多器官疾病杂志	143	42	-0.86	0.235	39	-0.57
G876	中华老年心脑血管病杂志	465	30	-0.53	0.431	26	-0.20
G150	中华老年医学杂志	1010	14	0.02	0.510	20	-0.06
G155	中华内分泌代谢杂志	1548	9	0.56	1.032	5	0.91
G156	中华内科杂志	3238	3	2.26	0.847	8	0.57
G161	中华肾脏病杂志	1477	10	0.49	1.018	6	0.88
G285	中华消化内镜杂志	1271	12	0.28	0.607	12	0.12
G168	中华消化杂志	2249	6	1.26	1.123	2	1.08
G892	中华心衰失常学杂志	384	32	-0.61	0.568	15	0.05
G170	中华心血管病杂志	3705	2	2.73	1.217	1	1.25
G172	中华血液学杂志	1632	8	0.64	0.633	11	0.17
	平均值	994			0.541		

以上数据摘自《中国科技期刊引证报告》(2008年版). 科学技术文献出版社, 160-161.